

再審査報告書

令和2年1月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① ブイフェンド錠 50 mg ② ブイフェンド錠 200 mg ③ ブイフェンド 200 mg 静注用 ④ ブイフェンドドライシロップ 2800 mg
有効成分名	ポリコナゾール
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	1. <u>下記の重症又は難治性真菌感染症</u> ①②④ <ul style="list-style-type: none"> • <u>侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症</u> • <u>カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症</u> • <u>クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</u> • <u>フサリウム症</u> • <u>スケドスポリウム症</u> ③ <ul style="list-style-type: none"> • <u>侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症</u> • <u>カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症</u> • <u>クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症</u> • <u>フサリウム症</u> • <u>スケドスポリウム症</u> 2. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
承認の 用法・用量	①②④ <成人（体重 40 kg 以上）> 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は1回 150 mg 又は1回 200 mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400 mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300 mg 1日2回までとする。 <成人（体重 40 kg 未満）> 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150 mg を1日2回、2日目以降は1回 100 mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150 mg 1日2回まで増量できる。 <小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重 50 kg 未満）> <u>ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9 mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350 mg を用いた場合は50 mg ずつ減量する）。ただし、1回 350 mg 1日2回を上限とする。</u> <小児（12歳以上で体重 50 kg 以上）> <u>ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 200 mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じ</u>

	<p>て、又は効果不十分の場合には1回300 mg 1日2回まで増量できる。</p> <p>③</p> <p><成人> 通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</p> <p><小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg未満）> <u>通常、ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。</u></p> <p><小児（12歳以上で体重50 kg以上）> <u>通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</u></p>
承認年月日	<p>1.a ①②③ 平成17年4月11日</p> <p>1.b ①～④ 平成26年9月26日（<u>剤形追加、小児に対する用法・用量の追加</u>）</p> <p>2. ①～④ 平成27年8月24日（<u>効能追加</u>）</p>
再審査期間	<p>1.a 8年*</p> <p>1.b <u>4年</u></p> <p>2. 4年</p>
承認条件**	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付け薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。</p> <p>**承認条件は、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果の承認時に付与された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果、用法・用量について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブイフェンド錠 50 mg、同錠 200 mg 及び同 200 mg 静注用及び同ドライシロップ 2800 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象について、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性 QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック 視覚的事象 光毒性 ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー ショック、アナフィラキシー 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 腎障害 呼吸窮迫症候群 血液障害 偽膜性大腸炎 低血糖 間質性肺炎 心不全 痙攣 横紋筋融解症 意識障害 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚癌 自殺関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> 小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 耐性 使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性 使用実態下での予防投与における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (小児治療) 特定使用成績調査 (予防) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (小児治療) 特定使用成績調査 (予防) 	<ul style="list-style-type: none"> ドライシロップ剤の使用法に関する患者向指導箋の提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (小児の深在性真菌症治療に対する調査)	
目的	小児の深在性真菌症治療に対する日常診療における本剤の安全性及び有効性に

	<p>ついて、以下の事項等を把握するとともに、更なる特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用 ・使用実態下における副作用の発生状況 ・安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 肝毒性、QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、視覚的事象、光毒性、ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー、腎障害、血液障害、間質性肺炎、心不全、意識障害</p> <p><重要な不足情報> 小児への投与時の安全性</p>
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性 ・使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤投与開始時に 15 歳未満の重症又は難治性真菌感染症患者
実施期間	平成 27 年 6 月～平成 30 年 6 月*
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日から投与終了日まで（投与が長期に及ぶ場合は、本剤投与開始日から投与開始 16 週目まで）
実施施設数	32 施設
収集症例数	89 例***
安全性解析対象症例数	86 例
有効性解析対象症例数	74 例
備考	<p>*本調査の最終の観察期間終了日。</p> <p>***本調査の対象疾患を有する患者に対して、本剤が使用される症例が全体的に少なかったため、登録症例数が目標症例数に達しなかった。</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 ドライシロップ製剤の使用法に関する患者向指導箋の提供の概要

ドライシロップ製剤の使用法に関する患者向指導箋の提供	
目的	ドライシロップ製剤の適正な調製及び服用を患者に促すため、患者及びその家族向指導箋を作成し、ドライシロップ製剤の調製、服用方法に関する情報及び Q&A を提供する。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	平成 26 年 12 月のドライシロップ製剤の発売開始以降、納入施設に対し患者向指導箋を提供している。
実施期間	発売開始（平成 26 年 12 月）から継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。肝毒性に該当する副作用は 19 例に 33 件認められ、副作用発現割合 22.1% (19/86 例) は、承認時までの小児を対象とした国内臨床試験（肝毒性の副作用発現割合 19.0% (4/21 例)）と大きな違いはなかった。本調査での発現割合は、重症又は難治性真菌感染症の成人患者を対象とした使用成績調査での肝毒性の副作用発現割合 13.8% (130/945 例) より高かったものの、重篤な副作用の発現割合に大きな違いはなかった（成人の使用成績調査で

の発現割合：1.2% (11/945 例))。視覚的事象及び光毒性を含む他のリスクに関しても、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	86 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
肝毒性 ^{※1}	1 (1.2%)	18 (20.9%)
QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック ^{※2}	0 (0%)	0 (0%)
視覚的事象 ^{※3}	0 (0%)	3 (3.5%)
光毒性 ^{※4}	0 (0%)	1 (1.2%)
ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー ^{※5}	0 (0%)	0 (0%)
腎障害 ^{※6}	0 (0%)	0 (0%)
血液障害 ^{※7}	0 (0%)	0 (0%)
間質性肺炎 ^{※8}	0 (0%)	0 (0%)
心不全 ^{※9}	0 (0%)	0 (0%)
意識障害 ^{※10}	0 (0%)	0 (0%)

下記において、標準検索式を「SMQ」、器官別大分類を「SOC」、高位グループ語を「HLGT」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害、非感染性肝炎、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性肝臓腫瘍、詳細不明の肝臓腫瘍、肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝臓に関連する凝固および出血障害に包含されるPT

※2：MedDRA SMQ トルサード ド ポアント/QT 延長に包含される PT、MedDRA PT 完全房室ブロック

※3：MedDRA SOC 眼障害、MedDRA HLGT 先天性眼部障害、眼科治療手技、眼部神経学的障害、眼球新生物、MedDRA HLT 眼部損傷NEC、眼球運動障害、眼機能診断法、眼球病理組織学のおよび画像検査、視神経障害NEC、MedDRA PT 後天性色素性網膜症、虹彩緊張低下症候群、肝レンズ核変性症、ホルネル症候群、第3神経損傷、第4神経損傷、医療機器位置異常、医療機器材質の混濁、マルファン症候群、ミラール・ギユブレ症候群、ミラー・フィッシャー症候群、眼振、眼科検査異常、視神経損傷、視覚路損傷、網膜動静脈奇形

※4：MedDRA PT 光線角化症、光線性皮膚症、光線過敏性反応、サンバーン

※5：MedDRA SMQ 末梢性ニューロパチーに包含される PT

※6：MedDRA SMQ 急性腎不全（狭義）、慢性腎臓病（狭義）、腎血管障害（狭義）に包含されるPT、MedDRA HLGT 腎症、腎障害（腎症を除く）

※7：MedDRA SMQ 造血障害による2種以上の血球減少症（狭義）、造血障害による赤血球減少症（狭義）、造血障害による白血球減少症（狭義）、造血障害による血小板減少症（狭義）、無顆粒球症（狭義）に包含されるPT、MedDRA PT 再生不良性貧血、播種性血管内凝固

※8：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭義）に包含される PT

※9：MedDRA SMQ 心不全（狭義）に包含される PT

※10：MedDRA PT 意識変容状態、意識消失、意識レベルの低下

重要な不足情報は「小児への投与時の安全性」であり、特定使用成績調査の安全性解析対象はいずれも小児（最小0歳、最大14歳）であった。本調査の安全性解析対象86例のうち、23例に43件の副作用が認められ、主な副作用（基本語で2件以上）は表6のとおりであった。本調査における副作用発現割合は26.7% (23/86例)であり、承認時までの国内臨床試験（小児）における副作用発現割合57.1% (12/21例)に比べて高くなかった。また、承認時までの国内臨床試験（小児）で複数例に認められた副作用は羞明42.9% (9/21例)、肝機能異常14.3% (3/21例)及び皮膚炎9.5% (2/21例)、重症又は難治性真菌感染症の成人患者を対象とした本剤の使用成績調査（副作用発現割合は23.2% (219/945例)）で多く認められた副作用は肝機能異常に関連する副作用であり、本調査における副作用の発現傾向と大きな違いはなかった。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
眼障害	3	(3.5)
羞明	2	(2.3)
肝胆道系障害	5	(5.8)
肝機能異常	2	(2.3)
肝障害	2	(2.3)
臨床検査	15	(17.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(9.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(10.5)
血中ビリルビン増加	2	(2.3)

MedDRA/J version 21.0

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 68 例 91 件、予測できない重篤な副作用は 119 例 155 件であり、予測できない非重篤な副作用は 119 例 137 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、小児では 19 例 33 件であり、その内訳は真菌感染及び薬効欠如が各 4 件、薬物相互作用、食物との相互作用、倦怠感、血中カリウム減少及び薬物濃度減少が各 2 件、呼気臭、急性膵炎、疾患進行、クリプトコッカス症、真菌性リンパ節炎、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症、湿性咳嗽、幻覚、精神症状、高アンモニア血症、血中アルブミン減少、C-反応性蛋白増加、コンピュータ断層撮影異常及び薬物濃度変化が各 1 件であった。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用ではなかったことから、特段の対応は必要ないと考えた。なお、重要な潜在的リスクのうち、自殺関連事象の副作用はなく、皮膚癌に関しては、皮膚癌及び皮膚有棘細胞癌が各 1 件収集されたが、小児における発現ではなかった。

表 7 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	230	292	119	155	119	137
感染症および寄生虫症	23	25	19	20	5	5
ムコール症	3	3	3	3	0	0
真菌感染	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	9	9	6	6	3	3
低カリウム血症	3	3	3	3	0	0
精神障害	53	69	45	59	10	10
幻覚	24	26	24	26	0	0
幻視	14	15	14	15	0	0
幻聴	7	8	7	8	0	0

譫妄	9	9	9	9	0	0
眼障害	25	27	2	2	24	25
眼の障害	15	15	0	0	15	15
眼刺激	4	5	0	0	4	5
胃腸障害	21	23	2	2	19	21
吸収不良	2	3	0	0	2	3
嚥下障害	8	9	0	0	8	9
一般・全身障害および投与部位の状態	61	64	36	38	26	26
死亡	13	13	13	13	0	0
状態悪化	8	8	6	6	2	2
浮腫	4	4	0	0	4	4
薬効欠如	10	10	10	10	0	0
薬物相互作用	7	7	1	1	6	6
臨床検査	22	25	4	5	18	20
血中β-D-グルカン増加	3	3	1	1	2	2
薬物濃度減少	3	4	0	0	3	4
薬物濃度増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

5.1.1 臨床効果

調査担当医師により、本剤の投与開始前と比較した観察期間終了時又は中止時の臨床効果が「有効」、「無効」、「判定不能」の2段階3区分で評価され、臨床効果解析対象74例における結果は表8のとおりであった。本調査での有効率は、重症又は難治性真菌感染症の成人患者を対象とした本剤の使用成績調査の有効性解析対象557例における有効率72.5% (404/557例) と比べて低くなかった。なお、診断名(感染症名)別の有効率は、侵襲性アスペルギルス症97.0% (32/33例)、肺アスペルギローマ75.0% (3/4例)、慢性壊死性肺アスペルギルス症0% (0/1例)、カンジダ血症100% (5/5例)、食道カンジダ症100% (2/2例)、気管支・肺カンジダ症100% (1/1例)、その他の深在性真菌症47.4% (9/19例)であり、深在性真菌症(複合感染)の症例での有効率は、100% (2/2例)であった。その他の深在性真菌症の有効率が比較的低かった理由として、抗菌薬不応性の発熱や前治療抗真菌薬の臨床効果不十分のため本剤による経験的治療を開始したものの、本剤の適応症以外であった症例が含まれていた可能性が考えられる。

表8 臨床効果及び有効率

合計 (例)	臨床効果 (例)			有効率
	有効	無効	判定不能	
74	54	13	7	80.6%

有効率 (%) = 有効の症例数/判定不能を除く臨床効果解析対象症例数×100

5.1.2 真菌学的効果

真菌学的効果は、調査担当医師により、本剤投与開始前と比較して「消失」、「推定消失」、「減少」、「不変」、「増加」、「判定不能」の5段階6区分で評価され、真菌学的効果解析対象74例における結果は表9のとおりであった。真菌検査で分離・同定されなかった症例が多かったことから、判定不能と評価されたものがほとんどであったが、疑い例を含めた最終診断名別の菌消失率は、侵襲性アスペルギルス症25.0%（1/4例）、肺アスペルギローマ100%（1/1例）、その他の深在性真菌症0%（0/1例）、深在性真菌症（複合感染）100%（1/1例）であった。なお、特定使用成績調査において、薬剤感受性を測定した症例は収集されず、耐性に関する情報は得られなかった。

表9 真菌学的効果及び消失率

合計（例）	真菌学的効果（例）						消失率
	消失	推定消失	減少	不変	増加	判定不能	
74	0	3	2	2	0	67	42.9%

消失率（%）＝（消失＋推定消失の症例数）／判定不能を除く真菌学的効果解析対象症例数×100

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告は3件、研究報告は5件であった（表10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシート（以下、「CCDS」）、次いで米国添付文書が改訂され、肝機能モニタリング、不整脈、光毒性について追記された。（平成26年7月） ② CCDS、次いで欧州製品概要が改訂され、小児において肝酵素上昇が高頻度に認められたことについて追記された。（平成27年7月） ③ CCDSが改訂され、頻度不明の副作用として皮膚扁平上皮癌が掲載された。（平成28年5月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の投与を受けた小児患者を対象とした後ろ向き解析で、光毒性の発現率は6カ月以上の投与を受けた患者で高かったとの報告（平成27年4月） ② 本剤による皮膚癌発生について、培養表皮角化細胞等を用いて行った研究に関する報告（平成28年8月） ③ 臓器移植レシピエントにおける皮膚癌発症への本剤の関与に関する最近の論文について研究した報告（平成28年12月） ④ 18歳以上の患者データを対象とした国際的多施設適及的コホート研究において、皮膚扁平上皮癌の発生リスクは本剤の用量や曝露期間の増加に伴って上がることが示唆されたとの報告（平成29年11月） ⑤ 造血幹細胞移植患者における非黒色腫皮膚癌の発症リスクに対する本剤の影響を検討した研究報告（平成30年4月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上