

再審査報告書

令和3年2月2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	ボリコナゾール
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 下記の重症又は難治性真菌感染症 ①②④ <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 • クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 • フサリウム症 • スケドスポリウム症 ③ <ul style="list-style-type: none"> • 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 • カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 • クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 • フサリウム症 • スケドスポリウム症 2. <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②④ <成人（体重 40 kg 以上）> 通常、ボ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、ボ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）> ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボ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。 <小児（12歳以上で体重 50 kg 以上）>

	<p>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）> 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。</p> <p><小児（12歳以上で体重50 kg以上）> 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。</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（剤形追加、小児に対する用法・用量の追加）</p> <p>2. ①～④ 平成27年8月24日（<u>効能・効果の追加</u>）</p>
再審査期間	<p>1.a. 8年*</p> <p>1.b. 4年</p> <p>2. <u>4年</u></p>
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> **
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・効果について、カテゴリー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、承認条件については、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項に関して、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適切に実施され、満た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 (小児及び成人の深在性真菌症の予防投与に対する調査)	
目的	小児及び成人の深在性真菌症の予防投与に対する日常診療における本剤の安全

	性及び有効性について、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。 <ul style="list-style-type: none"> ・長期使用時を含めた未知の副作用 ・使用実態下における長期使用時を含めた副作用の発生状況 ・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	<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 <重要な不足情報> 小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での予防投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	深在性真菌症予防を目的に本剤を投与開始された患者
実施期間	平成 27 年 10 月～平成 30 年 10 月 ^{*1}
目標症例数	200 例（小児・成人 各 100 例）
観察期間	本剤投与開始日から投与終了日まで（ただし、投与が継続されている場合は可能な限り本調査の調査期間の最終日まで追跡する）
実施施設数	56 施設
収集症例数	237 例（小児 80 例 ^{*2} 、成人 157 例）
安全性解析対象症例数	233 例（小児 79 例 ^{*2} 、成人 154 例）
有効性解析対象症例数	199 例 ^{*3} （小児 68 例 ^{*2} 、成人 131 例）
備考	^{*1} 本調査の最終の観察期間終了日。 ^{*2} 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、小児の収集症例数が目標症例数に達しなかった。 ^{*3} 安全性解析対象症例から調査対象外疾患（造血幹細胞移植後に本剤が投与されていない症例 22 例等）の 34 例を除外した。

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 ドライシロップ剤の使用法に関する患者向け指導箋の提供の概要

ドライシロップ剤の使用法に関する患者向け指導箋の提供	
目的	ドライシロップ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け指導箋を作成し、ドライシロップ剤の調製、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剤の発売開始以降、納入施設に対し患者向け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

特定使用成績調査の安全性解析対象 233 例のうち、62 例に 97 件の副作用が認められ、主な副作用は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 15 例、血中アルカリホスファターゼ増加 10 例等であった。本調査での全体の副作用発現割合は 26.6%（62/233 例）であり、「15 歳未満」の小児及び「15 歳以上」の副作用発現割合はそれぞれ 20.3%（16/79 例）及び 29.9%（46/154 例）であった。本調査での副作用発現割合は、承認時までの海外臨床試験 2 試験における副作用発現割合（52.8%（123/233 例）及び 57.8%（26/45 例））より高くなく、本調査で特徴的な副作用が発現する傾向も

みられなかった。

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の発現割合15.5%（36/233例）は、承認時までの海外臨床試験2試験（肝毒性の副作用発現割合29.6%（69/233例）及び26.7%（12/45例））より高くなかった。視覚的事象等の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临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	233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}	2（0.9%）	34（14.6%）
QT延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック ^{※2}	0	1（0.4%）
視覚的事象 ^{※3}	0	10（4.3%）
光毒性 ^{※4}	0	0
ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー ^{※5}	0	1（0.4%）
腎障害 ^{※6}	0	4（1.7%）
血液障害 ^{※7}	0	2（0.9%）
間質性肺炎 ^{※8}	0	0
心不全 ^{※9}	0	0
意識障害 ^{※10}	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、眼球病理組織学および画像検査、視神経障害NEC、MedDRA PT 後天性色素性網膜炎、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「小児への投与時の安全性」に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象233例のうち、15歳未満の小児は79例で、副作用発現割合は20.3%（16/79例）であった。発現した副作用は、腎機能障害及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 各3例等であり、新たな対応が必要な問題点は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、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 226 例 296 件、予測できない重篤な副作用は 116 例 154 件、予測できない非重篤な副作用は 195 例 235 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 6 のとおりであった。このうち予防投与症例において発現したのは 40 例 72 件で、その内訳は薬効欠如 9 例、真菌感染 5 例、皮膚有棘細胞癌及び薬物相互作用 各 3 例等であった。薬効欠如 9 例のうち 5 例（真菌感染 5 例と同じ症例）は同一文献からの報告で、いずれも小児であったが、本剤の投与量等が小児の承認用法・用量とは異なることから、十分な効果が得られなかった可能性も考えられた。残りの 4 例については、原因菌株が本剤に耐性であったことや本剤の血中濃度が低かったこと等が薬効欠如の要因と考えられた。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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	301	389	116	154	195	235
感染症および寄生虫症	38	41	35	38	3	3
ムコール症	3	3	3	3	0	0
気管支肺アスペルギルス症	4	4	4	4	0	0
真菌感染	5	5	5	5	0	0
肺炎	4	4	4	4	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿疱およびポリープを含む)	15	17	15	17	0	0
皮膚有棘細胞癌	8	8	8	8	0	0
免疫系障害	10	13	6	6	4	7
移植片対宿主病	3	3	3	3	0	0
精神障害	29	32	12	12	17	20
失見当識	4	4	0	0	4	4
譫妄	11	11	11	11	0	0
眼障害	30	32	3	4	28	28
眼の障害	18	18	0	0	18	18
眼刺激	3	3	0	0	3	3
眼症状	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	34	36	1	1	33	35
腹部不快感	5	5	0	0	5	5
嚥下障害	15	16	0	0	15	16
皮膚および皮下組織障害	12	12	0	0	12	12
色素沈着障害	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	9	9	0	0	9	9
着色尿	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	80	86	42	46	40	40
死亡	18	18	18	18	0	0
疾患進行	3	3	2	2	1	1
状態悪化	11	11	7	7	4	4
体調不良	3	3	2	2	1	1
浮腫	5	5	0	0	5	5
歩行障害	5	5	1	1	4	4

薬効欠如	9	9	9	9	0	0
薬物相互作用	14	14	2	2	12	12
臨床検査	30	42	4	5	26	37
アスペルギルス検査陽性	3	3	0	0	3	3
白血球数増加	3	4	1	2	2	2

MedDRA/J version 22.0

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

有効性解析対象症例のうち、深在性真菌症の発症ありの症例は、確定診断 3 例、可能性例 2 例であり、深在性真菌症発症割合は 1.5% (3/198 例) [95%信頼区間：0.31–4.36] であった。確定診断の 3 例の深在性真菌症の発症は、それぞれ本剤投与開始 7 日目、23 日目及び 32 日目で、投与の比較的初期に発症していた。なお、確定診断の 3 例で検出された真菌は、それぞれ *Aspergillus* 属、*Candida albicans* 及び *Candida glabrata* で、本剤に対する感受性が測定された *Candida albicans* については感性であり（その他は感受性測定未実施）、本調査で発症した深在性真菌症の原因真菌に本剤耐性は認められなかった。承認時までの海外第Ⅲ相臨床試験（18 歳以上の同種造血幹細胞移植患者を対象とした侵襲性真菌感染症の発症の二次予防を検討した試験）では、予防投与開始 6 カ月及び 12 カ月までの侵襲性真菌感染症発症率はそれぞれ 9.4% (3/32 例) 及び 10.7% (3/28 例) であり、厳密な比較は困難であるものの、本調査における二次予防での深在性真菌症発症割合は 7.1% (1/14 例) [95%信頼区間：0.18–33.87] であったことから、本調査結果に特段の問題はないと考える。

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。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 5 件であった（表 7）。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 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 小児において肝酵素上昇が高頻度に認められたことの追記等、企業中核データシート（以下、「CCDS」）、欧州製品概要、米国添付文書が改訂されたとの報告（3 件） ② 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との報告（平成 28 年 5 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 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） ② 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） ③ 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）

	<p>④ 造血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）</p> <p>⑤ 非黒色腫皮膚癌と診断された20歳未満の患者を対象とした多施設後方視的ケースコントロール研究において、本剤使用と扁平上皮癌の関連が示されたとの報告（令和元年6月）</p>
--	---

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、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、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適切に実施されたものと判断した。

以上