

## 審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] プロイメンド点滴静注用150mg  
[一 般 名] ホスアプレピタントメグルミン  
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 27 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 28 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

〔販 売 名〕	プロイメンド点滴静注用 150mg
〔一 般 名〕	ホスアプレピタントメグルミン
〔申 請 者 名〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 5 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にホスアプレピタントメグルミン 245.3mg（ホスアプレピタントとして 150.0mg） <sup>1</sup> を含有する用時溶解注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第一部

---

<sup>1</sup> 5%の過量仕込みが行われているため、実際の含量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg（ホスアプレピタントとして 157.5mg）である

## 審査結果

平成 28 年 2 月 4 日

[販 売 名]           プロイメンド点滴静注用 150mg  
[一 般 名]           ホスアプレピタントメグルミン  
[申 請 者 名]        小野薬品工業株式会社  
[申請年月日]        平成 27 年 5 月 27 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の小児患者に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]           抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

[用法・用量]           ・成人及び 12 歳以上の小児  
                          他の制吐剤との併用において、通常、成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。  
・生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児  
                          他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。  
                          ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。

（下線部追加）

[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。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	プロイメンド点滴静注用 150mg
[一 般 名]	ホスアプレピタントメグルミン
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150.0mg) <sup>1</sup> を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) (遅発期を含む)
[申請時用法・用量]	<u>・成人及び 12 歳以上の小児</u> 他の制吐剤との併用において、通常、成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。 <u>・生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児</u> 他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして体重 1kg あたり 3.0mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。 <u>ただし、ホスアプレピタントとして成人及び 12 歳以上の小児の通常の用量である 150mg を超えないこと。</u>

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績及び薬物動態試験成績は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シスプラチン (以下、「CDDP」) 等の抗悪性腫瘍剤を投与すると、消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からのセロトニン (5-hydroxytryptamine : 以下、「5-HT」) 分泌が亢進し嘔吐中枢が刺激されることにより、悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting : 以下、「CINV」) が発現する。また、腸クロマフィン細胞内に存在するサブスタンス P は、抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進し、中枢神経系のニューロキニン (neurokinin : 以下、「NK」) 1 受容体に結合することにより、CINV が誘発されることが報告されている<sup>2</sup>。CINV は CDDP 等の抗悪性腫瘍剤投与時には 90%を超える患者に発現し<sup>3</sup>、がん化学療法の継続を断念させる原因の一つとなることから、適切な制吐療法が必要とされている。

<sup>1</sup> 5%の過量仕込みが行われているため、実際の含量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg (ホスアプレピタントとして 157.5mg) である

<sup>2</sup> Drug Metab Dispos 31: 785-791, 2003; Neuropharmacology 35: 1121-1129, 1996; Neuropharmacology 32: 799-806, 1993

<sup>3</sup> Clin J Oncol Nurs 6: 94-102, 2002; N Engl J Med 329: 1790-1796, 1993

プロイメンド点滴静注用 150mg（以下、「本剤」）は、ホスアプレピタントメグルミン（以下、「本薬」）を有効成分とする注射剤である。本薬は、非ペプチド性の選択的 NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬であるアプレピタントの水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであり、静脈内投与後、脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。本剤は、2011 年 9 月に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果として成人に対する用法・用量が承認された。

海外では、本剤は、2015 年 3 月現在、欧州及び米国を含む世界 75 カ国において「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」の適応で成人について承認されている。

なお、本邦では、2009 年 10 月にアプレピタントの経口製剤（イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット）が「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果として成人に対して承認され、その後、2012 年 6 月にカプセル剤が服用可能な 12 歳以上の小児に対しても承認されている。

本邦では、抗悪性腫瘍剤投与に伴う制吐療法として、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、コルチコステロイドの 3 剤併用療法が普及しているが（制吐薬適正使用ガイドライン 2014 年 6 月第 1.2 版 日本癌治療学会編）、小児については、カプセル剤の服用が困難な小児に投与可能な NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の製剤が望まれていることから、本剤の小児開発が行われ、今般の申請に至った。

## 2. 非臨床に関する資料

薬理試験及び薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

### (i) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

プロイメンド点滴静注用 150mg（以下、「本剤」）の毒性試験成績については、初回承認申請時に提出されているが（「プロイメンド点滴静注用 150mg 審査報告書（平成 23 年 7 月 15 日）」参照）、本申請の対象年齢には生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児が含まれることから、幼若イヌを用いた毒性試験の成績が評価資料として提出された。なお、投与量はホスアプレピタントとしての投与量に換算して表記している。

#### 幼若イヌを用いた毒性試験（4.2.3.5.4-2：試験番号 TT#          9017）

14 日齢の雌雄ビーグル犬に本剤 2、4 及び 6mg/kg/日が 4 週間静脈内投与された。雌の 4mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、子宮重量の高値、子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、膈の粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫が認められ、雄の 6mg/kg/日群では精巣重量の低値及び精巣のライディヒ細胞の小型化が認められた<sup>4</sup>。以上より、無毒性量は雌で 2mg/kg/日、雄で 4mg/kg/日と判断された。

#### <審査の概略>

幼若イヌを用いた毒性試験及び幼若ラットを用いた毒性試験（「イメンドカプセル 80mg、同カプセル 125mg、同カプセルセット審査報告書（平成 24 年 5 月 15 日）」参照）において、小児におけるアプレピタントの生殖器への影響については評価済みである。申請者は、本剤の添付文書にお

<sup>4</sup> 観察は投与 4 週目時点に行われた

いて、幼若動物を用いた毒性試験結果について情報提供すると説明しており、機構は申請者の対応に特に問題はないと考える。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。

なお、未変化体であるホスアプレピタント及び活性本体であるアプレピタントの血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定され、定量下限値はそれぞれ 10ng/mL 及び 1ng/mL である。

#### (ii) 臨床薬理試験の概要

##### <提出された資料の概略>

国内小児試験（5.3.5.2-1：試験番号 ONO-7847-03 <2017年12月～2018年12月>）

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>国内小児試験（ONO-7847-03）」の項参照。

日本人小児悪性腫瘍患者を対象に、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者には本剤 3.0mg/kg（最高 150mg）、12 歳以上 18 歳以下の患者には本剤 150mg を静脈内投与したときのアプレピタントの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

<表 1 日本人小児患者におけるアプレピタントの薬物動態パラメータ>

投与量	3.0mg/kg（最高 150mg）			150mg
年齢	生後 6 ヶ月以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳以下
例数	5 例	5 例	5 例	11 例
AUC <sub>inf</sub> (µg・h/mL)	17.6、25.2 <sup>a)</sup>	29.3±3.3 <sup>b)</sup>	45.5±16.1	61.1±29.2
C <sub>24h</sub> (ng/mL)	116±51	201±92	542±407	989±774
C <sub>48h</sub> (ng/mL)	2.66±0.92	7.63±11.2	41.9±50.8	204±198
C <sub>72h</sub> (ng/mL)	0.00、0.00 <sup>a)</sup>	0.58±1.16 <sup>b)</sup>	5.53±6.13	60.5±82.7
t <sub>1/2</sub> (h)	4.40、4.42 <sup>a)</sup>	5.15±1.55 <sup>b)</sup>	6.63±0.94	10.1±4.2

平均値±標準偏差

a) n=2、個別値、採血可能であった時点の測定値から算出した

b) n=4

##### <審査の概略>

申請者は、小児患者における本剤の薬物動態について、成人と比較し、以下のように説明した。

国内小児試験（ONO-7847-03）における生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量は、成人に本剤 150mg を静脈内投与したときと同程度のアプレピタントの曝露量が得られると推定される用量として 3.0mg/kg を設定した。表 1 に示した生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の日本人小児に本剤 3.0mg/kg を静脈内投与したときの血漿中アプレピタント濃度は、表 2 に示した日本人健康成人に 150mg を静脈内投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移と比べて低く推移する傾向が認められた。

また、国内小児試験（ONO-7847-03）では、12 歳以上 18 歳以下の小児に対しては、既承認の成人用法・用量と同一の用法・用量を設定した。表 2 に示すとおり、AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>24h</sub> は、12 歳以上 18 歳以下の日本人小児患者と健康成人で同程度であった。C<sub>48h</sub> 及び C<sub>72h</sub> は小児で低い傾向があったが、

個体間差の影響もあると考えられ、血漿中濃度の分布の範囲としては概ね重なっていると考えられた。

成人に比べて小児でアプレピタントの消失が早い傾向が認められた理由としては、低年齢の小児では体重あたりの肝臓容積が大きいこと、肝代謝型であるアプレピタントのクリアランスが大きくなること一因と考えられた。

＜表 2 日本人 12 歳以上 18 歳以下の小児患者及び健康成人に本剤を投与したときのアプレピタントの薬物動態パラメータ＞

	小児 (12 歳以上 18 歳以下) (11 例)	成人 (24 例)	幾何平均値比 (小児/成人) [90%信頼区間]
AUC <sub>inf</sub> (μg・h/mL)	61.1±29.2	54.8±16.6	1.03 [0.83-1.29]
C <sub>24h</sub> (ng/mL)	989±774	977±315	0.81 [0.60-1.09]
C <sub>48h</sub> (ng/mL)	204±198	363±188	0.31 [0.17-0.54]
C <sub>72h</sub> (ng/mL)	60.5±82.7	110±95	0.23 [0.11-0.49]

平均値±標準偏差

機構は、本剤を小児に投与した場合に成人に比べて曝露が増加する傾向は認められていないことから、現時点では、本剤の小児への投与にあたって、薬物動態の観点から懸念すべき点は特にないとするが、経時的な血中濃度推移から成人に比べ小児では消失が早い傾向が認められるため、有効性に及ぼす影響については、臨床の項で引き続き議論する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）有効性について、（4）用法・用量について」の項参照）。

### （iii）有効性及び安全性試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

国内小児試験（ONO-7847-03）の成績が評価資料として提出された。

#### 国内小児試験（5.3.5.2-1：試験番号 ONO-7847-03 ＜2011 年 12 月～2012 年 12 月＞）

生後 6 ヶ月以上 18 歳以下でがん化学療法<sup>5</sup>の施行が予定されている悪性腫瘍患者（目標症例数 24 例：生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 5 例、2 歳以上 6 歳未満 5 例、6 歳以上 12 歳未満 5 例、12 歳以上 18 歳以下 9 例）を対象に、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐（以下、「CINV」）の予防に対する本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は表 3 のとおりとされた。本剤は、1 日目に最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤<sup>6</sup>の投与開始 1 時間前（12 歳以上 18 歳以下）若しくは 1 時間 30 分前（生後 6 ヶ月以上 12 歳未満）に単回静脈内投与するとされた。デキサメタゾン（以下、「DEX」）<sup>7</sup>は、1 日目は最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 30 分前に 30 分以内で、2～3 日目には午前中に静脈内投与するとされた。グラニセトロン塩酸塩（以下、「GRN」）は、1 日目は最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 30 分前に 30 分以内で静脈内投与するとされ、2～5 日目はシスプラチン（以下、「CDDP」）、シクロホスファミド（以下、「CPA」）、カルボプラチン（以下、「CBDCA」）のいずれか、又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り投与が可能とされた。観察期間は 15 日間とされた。

<sup>5</sup> シスプラチン（CDDP）、シクロホスファミド（CPA）、カルボプラチン（CBDCA）のいずれかを含む

<sup>6</sup> 米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）ガイドライン Update 2011（J Clin Oncol 29: 4189-4198, 2011）において「High」又は「Moderate」に分類されている抗悪性腫瘍剤

<sup>7</sup> 本試験ではデキサメタゾンリン酸エステルが使用された

&lt;表 3 用法・用量&gt;

	生後 6 ヶ月以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳以下
本剤	1 日目 : 3.0mg/kg (最高 150mg) 60 分間かけて投与	1 日目 : 150mg 30 分間かけて投与
DEX	1~2 日目 : 0.1mg/kg (最高 4mg) 3 日目 : 0.2mg/kg (最高 8mg)	1~2 日目 : 4mg 3 日目 : 8mg
GRN	1 日目 : 40µg/kg (2~5 日目 : 40µg/kg) *	

すべて静脈内投与

\* : CDDP、CPA、CBDCA のいずれか、又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り予防投与が許容された

総投与症例 27 例（生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 5 例、2 歳以上 6 歳未満 5 例、6 歳以上 12 歳未満 5 例、12 歳以上 18 歳以下 12 例）全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び Safety Set（以下、「SAF」）とされ、有効性、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。中止例はなかった。

安全性について、有害事象は全例に認められた。全体で 10%以上に認められた有害事象を表 4 に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 14.8%（4/27 例：「上腹部痛・頭痛」、「尿中ブドウ糖陽性」、「リンパ球数減少」、及び「しゃっくり」各 1 例）に認められた。

&lt;表 4 10%以上に認められた有害事象&gt;

	生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 (5 例)	2 歳以上 6 歳未満 (5 例)	6 歳以上 12 歳未満 (5 例)	12 歳以上 18 歳以下 (12 例)	全体 (27 例)
全有害事象	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (12)	100.0% (27)
リンパ球数減少	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (5)	91.7% (11)	96.3% (26)
好中球数減少	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (5)	83.3% (10)	92.6% (25)
白血球数減少	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (5)	83.3% (10)	92.6% (25)
貧血	80.0% (4)	100.0% (5)	80.0% (4)	41.7% (5)	66.7% (18)
血小板数減少	40.0% (2)	80.0% (4)	80.0% (4)	50.0% (6)	59.3% (16)
倦怠感	40.0% (2)	40.0% (2)	100.0% (5)	33.3% (4)	48.1% (13)
食欲減退	40.0% (2)	20.0% (1)	60.0% (3)	41.7% (5)	40.7% (11)
嘔吐	20.0% (1)	40.0% (2)	40.0% (2)	33.3% (4)	33.3% (9)
ヘマトクリット減少	60.0% (3)	80.0% (4)	20.0% (1)	0.0% (0)	29.6% (8)
赤血球数減少	60.0% (3)	80.0% (4)	20.0% (1)	0.0% (0)	29.6% (8)
発熱性好中球減少症	20.0% (1)	40.0% (2)	40.0% (2)	16.7% (2)	25.9% (7)
悪心	0.0% (0)	20.0% (1)	20.0% (1)	41.7% (5)	25.9% (7)
ALT 増加	0.0% (0)	60.0% (3)	20.0% (1)	16.7% (2)	22.2% (6)
頭痛	0.0% (0)	0.0% (0)	60.0% (3)	25.0% (3)	22.2% (6)
便秘	20.0% (1)	40.0% (2)	0.0% (0)	16.7% (2)	18.5% (5)
口内炎	0.0% (0)	0.0% (0)	80.0% (4)	8.3% (1)	18.5% (5)
低ナトリウム血症	0.0% (0)	0.0% (0)	20.0% (1)	33.3% (4)	18.5% (5)
AST 増加	0.0% (0)	40.0% (2)	20.0% (1)	8.3% (1)	14.8% (4)
体重減少	20.0% (1)	20.0% (1)	40.0% (2)	0.0% (0)	14.8% (4)
不眠症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	25.0% (3)	11.1% (3)

MedDRA/J ver.17.0

割合 (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7.4%（2/27 例：「発熱性好中球減少症」、1 歳と 9 歳に各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は消失であった。

有効性について、0~120 時間<sup>8</sup>（全期間）における「Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし、以下、「CR」）」の患者割合は 40.7%（11/27 例）であり、その他、「嘔吐なし」及び「救済治療なし」の患者割合は表 5 のとおりであった。

<sup>8</sup> 1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始を 0 時間と定義



<表 5 有効性に関する主な結果>

投与量		3mg/kg				150mg	全体 (27 例)
年齢		生後 6 ヶ月以上 12 歳未満合計 (15 例)	生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 (5 例)	2 歳以上 6 歳未満 (5 例)	6 歳以上 12 歳未満 (5 例)	12 歳以上 18 歳以下 (12 例)	
CR	全期間	53.3% (8)	80.0% (4)	40.0% (2)	40.0% (2)	25.0% (3)	40.7% (11)
	急性期	86.7% (13)	80.0% (4)	80.0% (4)	100.0% (5)	75.0% (9)	81.5% (22)
	遅発期	60.0% (9)	100.0% (5)	40.0% (2)	40.0% (2)	25.0% (3)	44.4% (12)
嘔吐なし	全期間	53.3% (8)	80.0% (4)	40.0% (2)	40.0% (2)	25.0% (3)	40.7% (11)
	急性期	86.7% (13)	80.0% (4)	80.0% (4)	100.0% (5)	75.0% (9)	81.5% (22)
	遅発期	60.0% (9)	100.0% (5)	40.0% (2)	40.0% (2)	25.0% (3)	44.4% (12)
救済治療 なし	全期間	80.0% (12)	100.0% (5)	80.0% (4)	60.0% (3)	58.3% (7)	70.4% (19)
	急性期	100.0% (15)	100.0% (5)	100.0% (5)	100.0% (5)	91.7% (11)	96.3% (26)
	遅発期	80.0% (12)	100.0% (5)	80.0% (4)	60.0% (3)	58.3% (7)	70.4% (19)

1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始を 0 時間とする  
 全期間：0～120 時間、急性期：0～24 時間、遅発期：24<～120 時間  
 割合（例数）

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> 国内小児試験」の項参照。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

国内小児試験（ONO-7847-03）では、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に対しては体重あたりの用量が設定され、12 歳以上 18 歳以下の小児に対する用量は既承認の成人と同じ用量（150mg）が設定されたことから、本剤の有効性について、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳以下に分けて検討を行った。その結果、機構は、12 歳以上 18 歳以下及び生後 6 ヶ月以上 12 歳未満のいずれの小児患者においても、本剤の有効性は期待できると考えるが、国内小児試験（ONO-7847-03）の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において、小児における使用実態下での本剤の有効性について情報収集する必要があると考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児における有効性

申請者は生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児における有効性について、以下のように説明している。

国内小児試験（ONO-7847-03）は、悪性腫瘍の小児患者を対象としていること等から、標準治療を全被験者に投与できる場合であっても標準治療対照試験とした場合に同意取得が困難な可能性が考えられたこと、既に海外において、標準治療のみを行う群を設定した小児試験が実施されていたことから、標準治療群を設定しない非盲検非対照試験とし、海外の小児試験の標準治療群の情報等を参考に有効性を検討することにした。

国内小児試験（ONO-7847-03）では、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の全期間 CR 率は 53.3%（8/15 例）であった（表 5）。

海外において、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者に対し標準治療のみを行う群が設定された臨床試験として、P134 試験<sup>9</sup>（参考資料）及び P208 試験<sup>10</sup>（参考資料）がある。P134 試験の標準治療群の全期間 CR 率は 10.5%（2/19 例）であり、内訳は、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 16.7%（1/6 例）、2 歳以上 6 歳未満 16.7%（1/6 例）、6 歳以上 12 歳未満 0.0%（0/7 例）であった。P208 試験の標準治療群の全期間 CR 率は 25.5%（26/102 例）であり、内訳は、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満 25.0%（4/16 例）、2 歳以上 6 歳未満 30.2%（13/43 例）、6 歳以上 12 歳未満 20.9%（9/43 例）であった。国内小児試験（ONO-7847-03）の全期間 CR 率は海外 P134 試験及び P208 試験の標準治療群の全期間 CR 率を上回っていたことから、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児における本剤の有効性は期待できると考える。

なお、国内小児試験（ONO-7847-03）における生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児の全期間 CR 率を年齢層別に見た場合、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満の患者（80.0%：4/5 例）に比べ、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者（いずれも 40.0%：2/5 例）では低い傾向が認められたため（表 5）、その理由を検討したところ、催吐性抗悪性腫瘍剤の投与量が影響している可能性が考えられた。具体的には、高度催吐性の CDDP を含むレジメンを投与された患者における CDDP の平均投与量は、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満では 62.0mg/m<sup>2</sup>、2 歳以上 6 歳未満では 103.3mg/m<sup>2</sup> 及び 6 歳以上 12 歳未満では 97.6mg/m<sup>2</sup> であり、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者で多い傾向が認められたことから、CDDP の投与量が影響した可能性が考えられた。また、中等度から高度催吐性の CPA<sup>11</sup>を含むレジメンを投与された患者（以下、「CPA レジメン」）<sup>12</sup>においては、中等度から高度催吐性のアクチノマイシン D<sup>13</sup>が併用されていた症例で CR 率が低い傾向が認められたことから、CPA レジメンでアクチノマイシン D が併用された症例における CPA の投与量を検討した。その結果、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の 3 例の投与量は 1687mg/m<sup>2</sup>、2158mg/m<sup>2</sup> 及び 2186mg/m<sup>2</sup> であり、全例で CR が得られなかった<sup>14</sup>。一方、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満の 2 例における CPA の投与量は 1645mg/m<sup>2</sup> 及び 1660mg/m<sup>2</sup> であり、いずれの症例でも CR が得られた。以上より、シクロホスファミドの投与量が影響した可能性が考えられた。

機構は、以下のように考える。

国内小児試験（ONO-7847-03）で検討された生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児の症例数は限られていること、また、海外小児試験の標準治療群の結果は外部対照であることから、国内小児試験（ONO-7847-03）と海外小児試験の比較には限界がある。しかし、全期間 CR 率は複数の海外小児試験の標準治療群と比べ国内小児試験（ONO-7847-03）では各年齢層とも高い傾向が認められていること、本剤は成人において CDDP 等の投与に伴う CINV の制吐療法の標準療法として位置づけられている

<sup>9</sup> 生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者 19 例に対して、非盲検非対照下で、1～3 日目の 3 日間抗悪性腫瘍剤投与前にオンダンセトロンを静脈内投与した（標準治療群）。なお、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者 22 例に対して、非盲検非対照下で、1 日目のみオンダンセトロンの静脈内投与とともに本剤 150mg に相当する用量を抗悪性腫瘍剤投与の約 105 分前に 60 分以上かけて静脈内投与する群も設定された。

<sup>10</sup> 生後 6 ヶ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に、オンダンセトロンの静脈内投与にアプレピタント経口剤を上乗せした場合の有効性及び安全性の評価を行うために実施された標準治療対照二重盲検比較試験。デキサメタゾンの投与は医師の判断で許可された。

<sup>11</sup> ASCO ガイドライン Update 2011（J Clin Oncol 29: 4189-4198, 2011）において、1500mg/m<sup>2</sup> 以上の場合は高度催吐性、1500mg/m<sup>2</sup> 以下の場合は中等度催吐性に分類されている

<sup>12</sup> CPA と CDDP が併用された患者は、より催吐性が高い CDDP レジメンとして扱い、当該患者には含まない

<sup>13</sup> ASCO ガイドライン Update 2011（J Clin Oncol 29: 4189-4198, 2011）では高度催吐性、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Antiemesis” 2014 では中等度催吐性に分類されている

<sup>14</sup> 1687mg/m<sup>2</sup> が投与された症例は、0～96 時間までは CR が得られていた

こと<sup>15</sup>も踏まえると、本剤の生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児患者における有効性は期待できると考える。

## 2) 12 歳以上 18 歳以下の小児における有効性

申請者は 12 歳以上 18 歳以下の小児における有効性について、以下のように説明している。

本邦では、12 歳以上 18 歳以下の小児に対してアプレピタントカプセルが既に承認されているが、アプレピタントカプセルの国内小児試験（12 歳以上 18 歳以下の小児対象：ONO-7436-03〈「イメンドカプセル 125mg、他 審査報告書（平成 24 年 5 月 15 日）」参照〉）における全期間 CR 率（45.5%〈10/22 例〉）に比べて、国内小児試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の小児の全期間 CR 率（25.0%〈3/12 例〉）が低かったことから（表 6）、その理由を薬物動態や投与された抗悪性腫瘍剤の観点から検討した。

薬物動態について、本剤は静注剤であり、アプレピタントカプセルに比べて投与 48 時間後の血漿中アプレピタント濃度が低い傾向を示したが（投与 24 時間後血漿中アプレピタント濃度：本剤 989±774ng/mL、アプレピタントカプセル 675±482ng/mL、投与 48 時間後血漿中アプレピタント濃度：本剤 204±198ng/mL、アプレピタントカプセル 492±408ng/mL）、国内小児試験（ONO-7847-03）において嘔吐の発現又は救済治療が実施された時期は、血漿中アプレピタント濃度がカプセルと同程度維持されている投与開始 30 時間以内に多く認められていることから、本剤とアプレピタントカプセルの血漿中アプレピタント濃度推移の差異が影響した可能性は低いと考えられた。

＜表 6 本剤及びアプレピタントカプセル国内小児試験の有効性（12 歳以上 18 歳以下）＞

		本剤 国内小児試験 (ONO-7847-03) 12 例	アプレピタントカプセル 国内小児試験 (ONO-7436-03) 22 例
CR	全期間	25.0% (3)	45.5% (10)
	急性期	75.0% (9)	68.2% (15)
	遅発期	25.0% (3)	59.1% (13)
嘔吐なし	全期間	25.0% (3)	63.6% (14)
	急性期	75.0% (9)	72.7% (16)
	遅発期	25.0% (3)	72.7% (16)
救済治療なし	全期間	58.3% (7)	59.1% (13)
	急性期	91.7% (11)	81.8% (18)
	遅発期	58.3% (7)	72.7% (16)

1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始を 0 時間とする

全期間：0～120 時間、急性期：0～24 時間、遅発期：24～120 時間

割合%（例数）

次に、投与されていた抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量を検討した。主な抗悪性腫瘍剤（CDDP、CPA 及び CBDCA）別の投与量と全期間 CR 率は表 7 のとおりであり、CDDP は投与量に大きな差はなく、CBDCA は国内小児試験（ONO-7847-03）では投与例がなく比較できなかった。CPA 投与例における平均投与量は国内小児試験（ONO-7847-03）の方がアプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）に比べて高く、全期間 CR 率は低かった。国内小児試験（ONO-7847-03）では、CPA を非常に高い用量（4107mg/m<sup>2</sup>）で投与された例があったが、この 1 例を除いても国内小児試験（ONO-7847-03）の CPA 投与例の全期間 CR 率は 20.0%（1/5 例）と低かったことから、さらに併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性の強さについて検討した（表 8）。

<sup>15</sup> 制吐薬適正使用ガイドライン 2014 年 6 月第 1.2 版 日本癌治療学会編

＜表 7 主な抗悪性腫瘍剤別の全期間 CR（12 歳以上 18 歳以下）＞

		本剤 国内小児試験 (ONO-7847-03) 12 例	アプレピタントカプセル 国内小児試験 (ONO-7436-03) 22 例
CDDP	平均投与量±標準偏差 (mg/m <sup>2</sup> )	101.6±9.1	106.0±11.2
	最小～最大 (mg/m <sup>2</sup> )	96.2～119.9	92.6～120.0
	CR 率 (例数)	33.3% (2/6 例)	20.0% (2/10 例)
CPA	平均投与量±標準偏差 (mg/m <sup>2</sup> )	1884±1157	1537±445
	最小～最大 (mg/m <sup>2</sup> )	1145～4107	1165～2260
	CR 率 (例数)	16.7% (1/6 例)	75.0% (6/8 例)
CBDCA	平均投与量±標準偏差 (mg/m <sup>2</sup> )	該当なし	408.4±23.0
	最小～最大 (mg/m <sup>2</sup> )		392.0～442.5
	CR 率 (例数)		50.0% (2/4 例)

投与量は治験開始 1 日目から 6 日目までの総投与量

＜表 8 CPA 投与例における併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性別の CR（12 歳以上 18 歳以下）＞

主な抗悪性腫瘍剤	併用された抗悪性 腫瘍剤の催吐性	本剤 国内小児試験 (ONO-7847-03) 6 例	アプレピタントカプセル 国内小児試験 (ONO-7436-03) 8 例
CPA	最小度	該当なし	100.0% (1/1 例)
	軽度	該当なし	100.0% (2/2 例)
	中等度	25.0% (1/4 例)	100.0% (2/2 例)
	高度	0.0% (0/2 例)	33.3% (1/3 例)

催吐性分類は米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン (2011) に従って、併用された抗悪性腫瘍剤のうち最も催吐性が強い薬剤で分類

その結果、CPA 投与例において、国内小児試験 (ONO-7847-03) では全例で中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤が併用されていたのに対し、アプレピタントカプセルの国内小児試験 (ONO-7436-03) では軽度以下の催吐性抗悪性腫瘍剤の併用が 37.5% (3/8 例) であったことから、併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性の違いが影響したと考えられた。また、CBDCA 投与例はアプレピタントカプセルの国内小児試験 (ONO-7436-03) では全期間 CR 率 50.0% (2/4 例) であったが、国内小児試験 (ONO-7847-03) では投与例がなかったことも影響したと考えられた。以上、アプレピタントカプセルの国内小児試験 (ONO-7436-03) と比べ全期間 CR 率が低い傾向が認められた理由として、投与された抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量の差異が影響した可能性が考えられた。

海外では、12 歳以上 18 歳以下の小児患者で標準治療<sup>16</sup>が設定された試験として、P208 試験及び P097 試験<sup>17</sup> (参考資料) がある。標準治療群の全期間 CR 率は P208 試験で 8.3% (4/48 例)、P097 試験で 5.6% (1/18 例) であり、国内小児試験 (ONO-7847-03) の 12 歳以上 18 歳以下の小児における全期間 CR 率 25.0% (3/12 例) は海外試験の標準治療群の全期間 CR 率を上回っていた。

なお、国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01、「プロイメンド点滴静注用 150mg 審査報告書 (平成 23 年 7 月 15 日)」参照) で、標準治療又は本剤 150mg を投与した場合の全期間の CR 率は、標準治療群 47.3% 及び本剤群 64.2% で、本剤群の優越性が確認されている。国内小児試験 (ONO-7847-03) の全期間の CR 率は、国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) の本剤群に比べ低い、小児患者では抗悪性腫瘍剤に対する感受性が高いとされていることから<sup>18</sup>、抗悪性腫瘍剤による副作用のリスクがあっても、成人に比べてより強力ながん化学療法が実施される (抗悪性腫瘍剤の体表面積あたりの投与量が多い) 場合が多いことが影響している可能性が考えられる。しかし、

<sup>16</sup> デキサメタゾンとオンダンセトロン

<sup>17</sup> 12 歳以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に、オンダンセトロンの静脈内投与及びデキサメタゾンの経口投与にアプレピタント経口カプセル剤を上乗せした場合の有効性及び安全性の評価を行うために実施された標準治療対照二重盲検比較試験。

<sup>18</sup> Cancer 110: 703-713, 2007、Current Opinion in Chemical Biology 11: 424-432, 2007

全期間 CR 率の標準治療群との群間差は、国内成人第 III 相試験（ONO-7847-01）が 16.9%であったのに対し、海外小児対象試験（P208 及び P097）の標準治療群と国内小児試験（ONO-7847-03）の本剤群との差は、P208 試験で 16.7%及び P097 試験で 19.4%であり、国内成人第 III 相試験（ONO-7847-01）と類似していた。薬物動態も成人と 12 歳以上 18 歳以下の小児で概ね類似していた（「(ii) 臨床薬理試験の概要＜審査の概略＞」の項参照）。したがって、本剤の 12 歳以上 18 歳以下の小児における有効性は、標準治療群に対する上乗せ効果の大きさの観点からは、同様に期待できると考える。

機構は、国内小児試験（ONO-7847-03）で検討された症例数は限られており、評価に限界はあるものの、抗悪性腫瘍剤の種類の差異が国内小児試験（ONO-7847-03）の全期間 CR 率に影響した可能性があるとの申請者の説明は理解できると考える。また、海外小児試験の標準治療群の結果は外部対照であることから、国内小児試験（ONO-7847-03）と海外小児試験の比較には限界があるものの、海外小児試験における標準治療群の全期間 CR 率は 10%未満であり、国内小児試験（ONO-7847-03）の全期間 CR 率は海外試験の標準治療群より高い傾向が認められること、本剤は成人において CDDP 等の投与に伴う CINV の制吐療法の標準療法として位置づけられていることも踏まえると、本剤の 12 歳以上 18 歳以下の小児患者における有効性は期待できると考える。

## **(2) 安全性について**

機構は、以下の 1) ～4) の申請者の説明より、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下のいずれの小児患者においても本剤の安全性は許容可能と考えるが、国内小児試験（ONO-7847-03）の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において、小児における使用実態下での本剤の安全性について情報収集する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### **1) アプレピタントカプセルの国内小児試験との比較**

申請者は、本剤の安全性について、国内小児試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の患者とアプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）の有害事象の発現割合を比較し（表 9）、以下のように説明した。

＜表 9 いずれかの試験で 10%以上に認められた有害事象の発現割合＞

	本剤 国内小児試験 (ONO-7847-03)	アプレピタントカプセル 国内小児試験 (ONO-7436-03)
	12 歳以上 18 歳以下 (12 例)	12 歳以上 18 歳以下 (22 例)
全有害事象	100.0% (12)	100.0% (22)
重篤な有害事象	0.0% (0)	9.1% (2)
リンパ球数減少	91.7% (11)	81.8% (18)
好中球数減少	83.3% (10)	95.5% (21)
白血球数減少	83.3% (10)	90.9% (20)
血小板数減少	50.0% (6)	81.8% (18)
貧血	41.7% (5)	18.2% (4)
食欲減退	41.7% (5)	50.0% (11)
悪心	41.7% (5)	45.5% (10)
倦怠感	33.3% (4)	50.0% (11)
嘔吐	33.3% (4)	22.7% (5)
低ナトリウム血症	33.3% (4)	0.0% (0)
頭痛	25.0% (3)	13.6% (3)
不眠症	25.0% (3)	0.0% (0)
発熱性好中球減少症	16.7% (2)	9.1% (2)
ALT 増加	16.7% (2)	9.1% (2)
便秘	16.7% (2)	18.2% (4)
血中ビリルビン増加	16.7% (2)	4.5% (1)
低カリウム血症	16.7% (2)	0.0% (0)
筋炎	16.7% (2)	4.5% (1)
錯感覚	16.7% (2)	0.0% (0)
しゃっくり	16.7% (2)	18.2% (4)
口内炎	8.3% (1)	13.6% (3)
AST 増加	8.3% (1)	13.6% (3)
発熱	8.3% (1)	13.6% (3)
γ-GTP 増加	8.3% (1)	18.2% (4)
ヘマトクリット減少	0.0% (0)	50.0% (11)
赤血球数減少	0.0% (0)	54.5% (12)
血中ナトリウム減少	0.0% (0)	22.7% (5)
ヘモグロビン減少	0.0% (0)	59.1% (13)
血中尿素増加	0.0% (0)	13.6% (3)

MedDRA/J ver.17.0

割合% (例数)

※いずれの集団も、死亡、投与中止に至った有害事象、重篤な副作用は認められなかった

国内小児試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の患者において、アプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）と比べて発現割合が多い傾向が認められたのは、貧血と低ナトリウム血症であったことから、その理由を検討した。

貧血については、国内小児試験（ONO-7847-03）とアプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）で、症例報告票における有害事象の重症度評価に用いた CTCAE<sup>19</sup>のバージョンが異なっていたことが原因と考える。国内小児試験（ONO-7847-03）では、CTCAE に有害事象名として貧血が記載されていたため、貧血として報告される症例が多かったのに対し、アプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）では、CTCAE に有害事象名として貧血は記載されていなかったことから、臨床検査項目異常（赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少）のみが有害事象として報告され、貧血として報告されない場合もあったと考えられる。しかし、国内小児試験（ONO-7847-03）の貧血の発現割合（41.7%）とアプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）の赤血球数減少（54.5%）、ヘマトクリット減少（50.0%）及びヘモグロビン減少（59.1%）の発現割合を比較すると、大きな差異はないことから、両試験間で、貧血及び貧血に関連する臨床検査値の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

低ナトリウム血症は、アプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）では認められず、国内小児試験（ONO-7847-03）のみで 33.3%（4/12 例）に認められているが、アプレピタント

<sup>19</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

カプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）では血中ナトリウム減少が 22.7%（5/22 例）に報告されており、両試験間に問題となる差異はないと考える。

なお、標準治療群を設定して実施された本剤の臨床試験として、国内成人第 III 相試験（ONO-7847-01）及び海外小児試験（P208 試験及び P097 試験）があるが、いずれの試験でも、血球減少関連、低ナトリウム血症関連の有害事象の発現割合は、標準治療群と本剤群で大きな差異は認められていない。

## 2) 国内小児試験（ONO-7847-03）における年齢別（生後 6 ヶ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳以下）の比較

申請者は、国内小児試験（ONO-7847-03）における生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者と 12 歳以上 18 歳以下の患者の有害事象の発現状況の比較について以下のように説明した。

生後 6 ヶ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の各年齢層では、有害事象の発現状況に問題となるような差異は認められなかったことから（表 4）、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者は 1 つの集団とし、12 歳以上 18 歳以下の患者と比較検討した（表 10）。

＜表 10 いずれかの集団で 10%以上に認められた有害事象の発現割合＞

	国内小児試験（ONO-7847-03）	
	生後 6 ヶ月以上 12 歳未満 (15 例)	12 歳以上 18 歳以下 (12 例)
全有害事象	100.0% (15)	100.0% (12)
重篤な有害事象	13.3% (2)	0.0% (0)
リンパ球数減少	100.0% (15)	91.7% (11)
好中球数減少	100.0% (15)	83.3% (10)
白血球数減少	100.0% (15)	83.3% (10)
貧血	86.7% (13)	41.7% (5)
血小板数減少	66.7% (10)	50.0% (6)
倦怠感	60.0% (9)	33.3% (4)
ヘマトクリット減少	53.3% (8)	0.0% (0)
赤血球数減少	53.3% (8)	0.0% (0)
食欲減退	40.0% (6)	41.7% (5)
嘔吐	33.3% (5)	33.3% (4)
発熱性好中球減少症	33.3% (5)	16.7% (2)
ALT 増加	26.7% (4)	16.7% (2)
口内炎	26.7% (4)	8.3% (1)
体重減少	26.7% (4)	0.0% (0)
頭痛	20.0% (3)	25.0% (3)
便秘	20.0% (3)	16.7% (2)
AST 増加	20.0% (3)	8.3% (1)
悪心	13.3% (2)	41.7% (5)
尿中ケトン体陽性	13.3% (2)	0.0% (0)
下痢	13.3% (2)	0.0% (0)
鼻出血	13.3% (2)	0.0% (0)
低ナトリウム血症	6.7% (1)	33.3% (4)
不眠症	0.0% (0)	25.0% (3)
血中ビリルビン増加	0.0% (0)	16.7% (2)
低カリウム血症	0.0% (0)	16.7% (2)
筋炎	0.0% (0)	16.7% (2)
錯感覚	0.0% (0)	16.7% (2)
しゃっくり	0.0% (0)	16.7% (2)

MedDRA/J ver.17.0

割合% (例数)

※いずれの集団も、死亡、投与中止に至った有害事象、重篤な副作用は認められなかった

表 10 より、血球減少関連の有害事象及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加の発現割合が、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者では 12 歳以上 18 歳以下の患者に比べて高い傾向が認められた。その理

由について、血球減少関連の有害事象、ALT 又は AST 増加は多くの抗悪性腫瘍剤で認められる副作用であることから、抗悪性腫瘍剤による治療歴等について検討した。

抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者の割合は、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者では 93.3% (14/15 例)、12 歳以上 18 歳以下の患者では 41.7% (5/12 例) であり、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者の方が高かった。したがって、血球減少関連の有害事象及び ALT 又は AST 増加の発現割合が、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者で多く認められたのは抗悪性腫瘍剤の治療歴の違いが影響した可能性が考えられた。なお、貧血については、貧血の既往歴・合併症を有する患者は、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者では 100.0% (15/15 例) 及び 12 歳以上 18 歳以下の患者では 50.0% (6/12 例) と差異があったことも影響した可能性が考えられた。血球減少関連の有害事象及び ALT 又は AST 増加の有害事象のうち、副作用とされたのは「リンパ球数減少」(非重篤) 1 例であった。

なお、標準治療群を設定して実施された本剤の臨床試験として、国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) 及び海外小児試験 (P134、P208 試験及び P097 試験) があるが、いずれの試験でも、血球減少関連、ALT 又は AST 増加の有害事象の発現割合は、標準治療群と本剤群で大きな差異は認められていない。その他の事象も含め、本剤群で標準治療群に比べ有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

### 3) 国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) との比較

申請者は、国内小児試験 (ONO-7847-03) と本剤の成人を対象とした国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) の有害事象の発現状況を比較し、以下のように説明した。

国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) と比べ、国内小児試験 (ONO-7847-03) で発現割合が 15% 以上高かった有害事象は、リンパ球数減少 (国内小児試験 (ONO-7847-03) 96.3% (26/27 例) 及び国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) 19.5% (34/174 例)、以下同順)、好中球数減少 92.6% (25/27 例) 及び 51.1% (89/174 例)、白血球数減少 92.6% (25/27 例) 及び 59.2% (103/174 例)、貧血 66.7% (18/27 例) 及び 1.1% (2/174 例)、血小板数減少 59.3% (16/27 例) 及び 33.3% (58/174 例)、倦怠感 48.1% (13/27 例) 及び 29.3% (51/174 例)、嘔吐 33.3% (9/27 例) 及び 16.1% (28/174 例)、発熱性好中球減少症 25.9% (7/27 例) 及び 1.7% (3/174 例) で、いずれも抗悪性腫瘍剤によるものと想定される事象であった。国内小児試験 (ONO-7847-03) では血球減少等の有害事象の発現割合が国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) に比べて高い傾向が認められた。これは、一般的に小児の固形腫瘍患者は成人固形腫瘍患者と比較して抗悪性腫瘍剤への感受性が高いとされていることから、抗悪性腫瘍剤による副作用のリスクがあってもより積極的ながん化学療法が実施されるためと考えられる。また、これらの有害事象については国内成人第 III 相試験 (ONO-7847-01) 及び海外小児試験 (P134) の標準治療群でも本剤群と同程度認められていることから、本剤の安全性上特に懸念はないと考える。本剤は小児のがん化学療法に精通した専門医により、抗悪性腫瘍剤と併用して使用されることを踏まえると、成人と同様の注意喚起を行うことで問題ないと考えられる。

### 4) 市販後安全性情報について

申請者は、国内外における本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。



本邦での本剤の製造販売後に実施中の特定使用成績調査（第 6 回安全性定期報告書：2015 年 3 月 25 日までのデータ固定分：成人 2605 例）では、有害事象は 41.1%（1070/2605 例）、副作用は 12.4%（323/2605 例）で報告された。重篤な副作用は 13 例で報告され、複数例で報告された副作用は、無顆粒球症 5 例及び好中球数減少 2 例であった（転帰はいずれも回復）。

また、本邦においてアプレピタントカプセルに関して実施中の特定使用成績調査（第 9 回 安全性定期報告書：2015 年 3 月 25 日までのデータ固定分：成人 2999 例、小児 4 例〈12～18 歳〉）では、有害事象は成人で 52.2%（1564/2999 例）、小児で 75.0%（3/4 例）、副作用は成人のみ 10.7%（320/2999 例）で報告された。重篤な副作用は成人のみ 16 例で報告され、複数例で報告された副作用は、好中球数減少 5 例、白血球数減少 3 例及び低ナトリウム血症 3 例であった。

本剤の最新の安全性定期報告（Periodic Safety Update Report、以下、「PSUR」、調査期間：2007 年 8 月 14 日～2015 年 3 月 25 日）で比較的多く報告されている副作用は、注射部位反応に関連する事象、アナフィラキシー関連及び血球減少関連の事象であるが、いずれも本邦の添付文書で既に注意喚起されている。また、海外の小児<sup>20</sup>における副作用報告は、12 歳未満で 12 例、12 歳以上 18 歳以下で 39 例あった。小児で報告された主な副作用は、注射部位反応に関連する事象、アナフィラキシー関連及び血球減少関連の事象であり、いずれも成人で報告されている副作用と同様であった。

以上より、現時点で、成人と比べ、小児に特有の安全性上の問題点は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内小児試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の患者の有害事象の発現状況について、アプレピタントカプセルの国内小児試験（ONO-7436-03）と比べ問題となるような傾向は認められていないと考える。国内小児試験（ONO-7847-03）では、12 歳以上 18 歳以下の患者と比べて、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者で血球減少に関連する有害事象、AST 又は ALT 増加の発現状況が多い傾向が認められたものの、抗悪性腫瘍剤による治療歴が影響したとの申請者の説明は理解でき、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の集団における本剤の安全性に大きな問題はないと考える。また、国内成人第 III 相試験（ONO-7847-01）との比較、及び本剤の市販後安全性情報等も検討した結果、現時点では、成人と比べ、小児に特有の安全性上の問題点は認められていないことから、成人と同様の注意喚起のもとで、小児にも本剤を使用することは可能と考える。

### （3）効能・効果について

機構は、国内試験成績から、小児についても成人と同様に本剤の効能・効果を「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」とし、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用する旨を、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で注意喚起することが適切と考える。

### （4）用法・用量について

申請者は、本剤の小児における用法・用量の設定理由について以下のように説明している。

---

<sup>20</sup> 海外では小児に対する承認はなく、適応外使用例からの報告

## 1) 生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児における用法・用量

国内小児試験 (ONO-7847-03) における生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量は、成人に本剤 150mg を静脈内投与したときと同程度のアプレピタントの曝露量が得られると推定される用量として 3.0mg/kg を設定した。国内小児試験 (ONO-7847-03) では、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に本剤 3.0mg/kg を静脈内投与したときの血漿中アプレピタント濃度は、成人に本剤 150mg を静脈内投与した場合と比べて低い傾向が認められた (表 1 及び表 2)。しかし、国内小児試験 (ONO-7847-03) における生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児の結果から、有効性は期待でき、安全性プロファイルも成人と大きく異なる傾向は認められなかったこと、また、全期間 CR を得られた患者と得られなかった患者とで曝露量に大きな差異は認められていないことから、現時点では、3.0mg/kg を超える用量を投与する必要性は低いと考え、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の用法・用量を国内小児試験 (ONO-7847-03) と同様とすることに問題はないと考えた。

## 2) 12 歳以上 18 歳以下の小児における用法・用量

国内小児試験 (ONO-7847-03) における 12 歳以上 18 歳以下の小児に対する用法・用量は、アプレピタントカプセルの 12 歳以上 18 歳以下の小児の承認用法・用量が成人と同じであることを踏まえ、成人の用法・用量に準じ、本剤 150mg を静脈内投与することとした。国内小児試験 (ONO-7847-03) の結果から、有効性は期待でき、安全性プロファイルも成人と異なる傾向は認められないことから、12 歳以上 18 歳以下の小児患者の用法・用量を成人と同様とすることに問題はないと考える。

機構は以下のように考える。

生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児については、国内小児試験 (ONO-7847-03) の結果から、有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから (「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照)、現時点では、国内試験に準じて 3.0mg/kg とすることが妥当と考える。なお、海外では、12 歳未満の小児に対して本剤 5.0mg/kg 群を設定した臨床試験が実施中<sup>21</sup>であるが、海外臨床試験成績等から 5.0mg/kg の用量が必要と考えられた場合には、製造販売後調査で収集された情報等も踏まえ、本邦においても用量について検討すべきと考える。用法については、国内試験に準じ、60 分間かけて投与することで問題ないとする。

12 歳以上 18 歳以下の小児については、国内小児試験 (ONO-7847-03) の結果から、有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから (「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照)、12 歳以上 18 歳以下の小児に対する用法・用量は、国内小児試験 (ONO-7847-03) に準じ、既承認の成人用法・用量と同様の設定とすることが妥当と考える。

また、成人では、本剤は原則としてコルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤と併用して使用する旨、及びコルチコステロイドの用量については本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量する旨が「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されているが、これらの点は小児においても同様であり、注意喚起も成人に準じることが適切と考える。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>21</sup> 海外小児試験 (P134) における生後 6 ヶ月以上 12 才未満に本剤 3.0mg/kg を投与したときの遅発期の CR 率について、標準治療群に比べて差が認められなかったことから (本剤群 18.2%、標準治療群 15.8%)、本剤 5.0mg/kg の用量群を追加して検討されることとなった

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 11 のような特定使用成績調査の実施を計画している。

＜表 11 特定使用成績調査計画骨子（案）＞

目 的	小児悪性腫瘍患者における本剤の有害事象及び副作用の発生状況を把握し、安全性・有効性に影響を与えと考えられる要因について検討を行う
調査方法	中央登録方式
実施期間	約 2 年 6 ヶ月（1 症例の観察期間は最長 8 コース）
予定症例数	100 例（解析対象症例数 50 例）
予定施設数	10～20 施設
対象患者	生後 6 ヶ月以上 15 歳未満の患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、身長、体重、Performance Status、がん腫、抗悪性腫瘍剤のレジメン、過去のレジメンにおける予測性悪心・嘔吐の経験、乗り物酔い、がん以外の病歴等）</li> <li>・本剤及び併用薬（制吐剤及び抗悪性腫瘍剤、その他併用薬）の使用状況：投与量、投与期間等</li> <li>・併用治療の有無（有の場合は内容）</li> <li>・有効性：嘔吐の有無、悪心の有無（観察時期：急性期〈1 日目〉、遅発期〈2～5 日目〉）</li> <li>・有害事象（臨床検査値異常を含む）</li> </ul> <p>＜重点調査項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤が 2 コース以上使用された患者での安全性</li> <li>・注射部位障害及び過敏症反応の発生状況</li> <li>・本剤の投与濃度、投与時間</li> </ul>

機構は、申請者の提示した計画骨子（案）に大きな問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の生後 6 ヶ月以上の小児患者における有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 28 年 2 月 4 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	プロイメンド点滴静注用 150mg
〔一 般 名〕	ホスアプレピタントメグルミン
〔申 請 者 名〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 5 月 27 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

審査報告（1）に示した有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に対する機構の判断のうち、有効性、効能・効果及び用法・用量に対しては以下の意見が出された。なお、安全性及び製造販売後の検討事項については、審査報告（1）に示した機構の判断は支持された。

#### （1）有効性について

審査報告（1）に示した機構の判断に対し、専門委員からは、以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 統計的な観点での評価は困難であるものの、本剤の国内外の小児臨床試験成績、アプレピタントカプセルの服用が困難な小児における本剤の必要性等を総合的に勘案し、小児への有効性が期待できるとする機構の判断に異論はない。ただし、臨床試験の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等により有効性に関する情報をさらに収集する必要がある。

#### （2）効能・効果について

審査報告（1）に示した機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 既承認の成人に対する効能・効果と同様とするとの機構の判断に異論はない。
- ・ 近年は、本邦においても制吐薬に関するガイドラインが刊行され、臨床現場では抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク分類に基づいて制吐剤を使用することが普及してきている。本剤の投与対象となる抗悪性腫瘍剤は、成人も含めて中等度及び高度催吐性と具体的に記載することが妥当と考える。

機構は以下のように考える。

抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク分類を考慮した効能・効果に関する専門委員からの意見については、小児適用のみに係る問題ではなく、成人への適用及び他の制吐薬にも関連することから、今後の臨床現場の状況等も踏まえて検討していきたい。

以上を踏まえ、機構は、現時点においては、本剤の小児に対する【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞は、既承認の成人と同様に以下のとおりとすることが適当と判断した。

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること。

（既承認内容から変更なし）

(3) 用法・用量について

審査報告(1)に示した機構の判断に対し、専門委員からは以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・生後6ヵ月以上12歳未満の小児に対する用法・用量は、現時点では、国内小児臨床試験で検討された3.0mg/kgとすることに異論はない。生後6ヵ月以上12歳未満の小児においては、本剤投与後のアプレピタントの血漿中濃度が低い傾向が認められることから、現在実施中の海外小児臨床試験で検討されている5.0mg/kgのデータが得られた際には、用量について再度検討されることが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、本剤の小児に対する【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

・成人及び12歳以上の小児

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

・生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児

他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

ただし、ホスアプレピタントとして150mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。
- ・本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤1バイアル（ホスアプレピタントとして150mg）を5mLの生理食塩液で溶解し、下記のとお  
り点滴静注すること。

- ・ 成人及び12歳以上の小児  
最終容量が100～250mL（最終濃度として0.6～1.5mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に30分間かけて点滴静注する。
- ・ 生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児  
3.0mg/kgに相当する量を最終濃度が0.6～1.5mg/mLとなるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間30分前に60分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

#### （4）医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表12に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表13に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、及び表14に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

＜表12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項＞

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"> <li>・皮膚粘膜眼症候群</li> <li>・ショック・アナフィラキシー</li> <li>・注射部位障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との相互作用</li> <li>・穿孔性十二指腸潰瘍</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・複数コースにわたる投与における有効性</li> <li>・小児の患者への投与における有効性</li> </ul>		

＜表13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要＞

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人に対する長期使用に関する特定使用成績調査</li> <li>・小児に対する特定使用成績調査</li> </ul>	・該当なし

＜表14 特定使用成績調査計画骨子（案）＞

目 的	小児悪性腫瘍患者における本剤の有害事象及び副作用の発生状況を把握し、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う
調査方法	中央登録方式
実施期間	約2年6ヵ月（1症例の観察期間は最長8コース）
予定症例数	100例
予定施設数	20～40施設
対象患者	生後6ヵ月以上18歳以下の患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、身長、体重、Performance Status、がん腫、抗悪性腫瘍剤のレジメン、過去のレジメンにおける予測性悪心・嘔吐の経験、乗り物酔い、がん以外の病歴等）</li> <li>・本剤及び併用薬（制吐剤及び抗悪性腫瘍剤、その他併用薬）の使用状況：投与量、投与期間等</li> <li>・有効性：嘔吐の有無、悪心の有無（観察時期：急性期〈1日目〉、遅発期〈2～5日目〉）</li> <li>・有害事象（臨床検査値異常を含む）</li> </ul> <p>＜重点調査項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤が2コース以上使用される患者での安全性</li> <li>・注射部位障害及び過敏症反応の発生状況</li> <li>・本剤の投与濃度、投与時間が安全性に及ぼす影響</li> </ul>

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう  
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であること  
から、本申請に係る用法・用量に対する本剤の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）
[用法・用量]	<p data-bbox="461 253 810 291">・ <u>成人及び 12 歳以上の小児</u></p> <p data-bbox="488 302 1455 432">他の制吐剤との併用において、通常、<u>成人及び 12 歳以上の小児</u>にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。</p> <p data-bbox="461 443 1062 481">・ <u>生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児</u></p> <p data-bbox="488 492 1455 622">他の制吐剤との併用において、通常、<u>生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児</u>にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。</p> <p data-bbox="488 633 1252 672"><u>ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。</u></p> <p data-bbox="1262 678 1455 705" style="text-align: right;">（下線部追加）</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。