

プロイメント点滴静注用 150mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は小野薬品工業株式会社にあり
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

プロイメンド点滴静注用 150mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	プロイメンド点滴静注用150mg	有効成分	ホスアプレピタントメグルミン
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87239
提出年月		平成28年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
注射部位障害	5	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	8	なし	9
ショック・アナフィラキシー	6	穿孔性十二指腸潰瘍	9		
皮膚粘膜眼症候群	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
複数コースにわたる投与における有効性	10頁	小児の患者への投与における有効性	10頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	11
小児に対する特定使用成績調査	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
長期使用に関する特定使用成績調査	13
小児に対する特定使用成績調査	13

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
なし	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 3 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町一丁目 8 番 2 号

氏名：小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2011 年 9 月 26 日	薬効分類	87239
再審査期間	8 年	承認番号	22300AMX01211000
国際誕生日	2007 年 8 月 14 日		
販売名	プロイメンド点滴静注用 150 mg		
有効成分	ホスアプレピタントメグルミン		
含量及び剤型	含量：本品 1 バイアル中にホスアプレピタント 150 mg を含有する。 剤形：注射剤（バイアル）		
用法及び用量	<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 <u>及び 12 歳以上の小児</u> にはホスアプレピタントとして 150 mg 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 カ月以上の乳幼児及び 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 カ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 3.0 mg/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 150 mg を超えないこと。		

効能又は効果	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）
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	再審査期間中 2016年3月18日に生後6ヵ月以上の乳幼児及び小児に対する用法・用量の追加の承認を取得している。また、再審査期間は4年である。

変更の履歴	
前回提出日：該当せず	
変更内容の概要：該当せず	
変更理由：該当せず	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
注射部位障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人の悪性腫瘍患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、本剤群は対照群（プラセボ群若しくは本剤の活性本体アプレピタント群）と比較して注射部位障害の有害事象発現率が高かった（国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）：本剤群 23.6%（41/174 名）、プラセボ群 12.4%（21/170 名）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）：本剤群 3.0%（34/1143 名）、アプレピタント群 0.7%（8/1169 名））。</p> <p>注射部位障害関連の主な有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p>国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)では、注射部位疼痛(本剤群 15.5%(27 名)、プラセボ群 6.5%(11 名))、注射部位そう痒感(本剤群 0.6%(1 名)、プラセボ群 0.0%(0 名))、注射部位紅斑(本剤群 5.2%(9 名)、プラセボ群 5.2%(9 名))、注射部位硬結(本剤群 0.6%(1 名)、プラセボ群 0.6%(1 名))、注射部位腫脹(本剤群 3.4%(6 名)、プラセボ群 2.9%(5 名))、血栓性静脈炎(本剤群 2.3%(4 名)、プラセボ群 2.4%(4 名))であった。また、海外第Ⅲ相試験(P017L1)では、注射部位疼痛(本剤群 1.6%(18 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位そう痒感(本剤群 0.3%(3 名)、アプレピタント群 0.0%(0 名))、注射部位紅斑(本剤群 0.5%(6 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位硬結(本剤群 0.2%(2 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位腫脹(本剤群 0.0%(0 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、血栓性静脈炎(本剤群 0.9%(10 名)、アプレピタント群 0.3%(4 名))であった。</p> <p>また、ラットを用いた血管刺激性試験において、本剤による投与部位の血管に対する刺激性が認められ、健康成人を対象とした国内外第Ⅰ相試験（ONO-7847-02、ONO-7847IVU001、P012L1、P016L1 など）の成績から、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ことが示唆された。さらに、国内外の製造販売後において本剤との関連性が疑われる注射部位障害が報告されたため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 長期使用に関する特定使用成績調査</p>

	<p>2. 小児に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後の注射部位障害の発現割合、重篤度、発現時期、処置、経過、予防法、対処法、本剤の投与部位及び投与時間などをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し注射部位障害の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促すため。</p>
<p>ショック・アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人の悪性腫瘍患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、3例以上の過敏症に関連した有害事象として、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では本剤群で発疹（4.6%（8/174名））、潮紅（1.7%（3/174名））を認め、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では本剤群で発疹（0.6%（7/1143名））、潮紅（0.6%（7/1143名））、紅斑（1.1%（13/1143名））及びそう痒症（0.4%（5/1143名））を認めた。国内外の製造販売後において、本剤との関連性が疑われる発疹、潮紅、紅斑、血管浮腫、呼吸困難、意識消失、血圧低下等を含むショック、アナフィラキシーが報告されている。これらは発現した場合に重篤化もしくは重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 小児に対する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後のショック、アナフィラキシーの発現割合、重篤度、処置、経過、アレルギー歴の有無などをより詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対しショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報提供を確実にし、適正使用を促すため。</p>
<p>皮膚粘膜眼症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の活性本体アプレピタントの、成人の悪性腫瘍患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）において、アプレピタント群で皮膚粘膜眼症候群を 1 名認めた（0.8%（1/120 名））。</p> <p>また、本剤及びアプレピタントの国内外製造販売後において、本剤との関連性が否定できない皮膚粘膜眼症候群が報告されている。皮膚粘膜眼症候群は発現した場合に重篤化もしくは重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 小児に対する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後の皮膚粘膜眼症候群の発現割合、重篤度、処置、経過、アレルギー歴の有無などをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】</p>

	医療従事者に対し皮膚粘膜眼症候群の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促すため。
--	---

重要な潜在的リスク	
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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤とホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用により、適切な避妊ができない可能性がある。</p> <p>健康成人女性を対象とした海外の臨床薬理試験において、経口避妊剤（エチニルエストラジオール及びノルエチステロン）と本剤の活性本体アプレピタント、デキサメタゾン及びオンダンセトロンの3剤の併用により、エチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値は3剤の併用投与により最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。機序は不明だが、アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進すると考えられ、アプレピタントの最終投与から最大28日間まで影響することが示唆された。また、海外の臨床試験において、アプレピタント160mgと経口避妊剤の併用後に妊娠したとの報告が1例ある。</p> <p>化学療法における妊娠の回避は重要と判断し設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用における有害事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用 併用注意」の項に記載し注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動

	<p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対しホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用に関する情報を提供し、適正使用を促すため。</p>
穿孔性十二指腸潰瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の活性本体アプレピタントの、成人の悪性腫瘍患者を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験（P052、P054）において、アプレピタント群で穿孔性十二指腸潰瘍をそれぞれ1名ずつ認めた（0.4%（1/261名）及び0.5%（1/222名））。また、アプレピタントの国内外製造販売後において、本剤との関連性が否定できない穿孔性十二指腸潰瘍及び十二指腸穿孔が報告されている。これらは発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 小児に対する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>穿孔性十二指腸潰瘍の発現状況及び発現症例の詳細を把握し、本剤との関連性を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報を提供し、穿孔性十二指腸潰瘍に関する注意を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

複数コースにわたる投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： がん化学療法の複数コースに使用されたときの本剤の有効性を確認するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 長期使用に関する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 成人に対する特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に影響を与えると考えられる要因について解析を行う。
小児の患者への投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 小児の患者での使用実態下における本剤の有効性を確認するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 小児に対する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、使用実態下における有効性を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>注射部位障害、ショック・アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群、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、穿孔性十二指腸潰瘍</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について解析を行う。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 調査実施期間：2012年6月1日～2016年5月31日（4年間）・ 患者登録期間：2012年6月1日～2014年5月31日（2年間）・ 調査予定症例数：3300例（解析対象症例数3000例）・ 調査方法：プロスペクティブな中央登録方式・ 重点調査事項：以下の2点を重点調査項目とする。<ol style="list-style-type: none">1) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握2) 投与濃度及び投与時間の違いが注射部位反応に与える影響 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を少なくとも1例、95%の検出力で検出できる症例数として3000例を解析対象症例として設定する。</p> <p>重点調査事項：本剤の安全性検討事項を考慮して設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

	<ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>小児に対する特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位障害、ショック・アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群、穿孔性十二指腸潰瘍</p> <p>【目的】 本剤の製造販売後における副作用の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について解析を行う。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査実施期間：2016年6月1日～2018年10月31日（2年5カ月） ・患者登録期間：2016年6月1日～2018年1月31日（1年8カ月） ・調査予定症例数：200例（解析対象症例数100例） ・調査方法：プロスペクティブな中央登録方式 ・重点調査事項：以下の3点を重点調査項目とする。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握 2) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握 3) 投与濃度及び投与時間が安全性に与える影響 <p>【実施計画の根拠】 実施可能性及び成人を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査の成績との比較検討が可能であることを踏まえて、100例を解析対象症例として設定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行

	<p>う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
小児に対する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予 定の時期	実施状況	報告書の作 成予定日
長期使用に関する 特定使用成績調査	3000 例/3000 例 (成人対象)	左記の症例数 のデータ固定 が終了した日 を調査単位期 間を含む安全 性定期報告時	実施中	調査終了後 の安全性定 期報告時に 提出
小児に対する特定使用 成績調査	100 例/100 例	左記の症例数 のデータ固定 が終了した日 を調査単位期 間を含む安全 性定期報告時	計画中	調査終了後 の安全性定 期報告時に 提出

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
長期使用に関する特定使用成績調査	3000 例/3000 例 (成人対象)	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時に提出
小児に対する特定使用成績調査	100 例/100 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	計画中	調査終了後の安全性定期報告時に提出

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
該当なし	該当なし	該当なし