

<表 62 海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）におけるいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象（初回コース）^{a)}>

有害事象	標準治療群 (550 例)		本薬 125/80mg 群 (544 例)		有害事象	標準治療群 (550 例)		本薬 125/80mg 群 (544 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	72.5%	399	74.3%	404	便秘	12.7%	70	10.8%	59
無力症	12.5%	69	18.4%	100	しゃっくり	5.6%	31	10.8%	59
悪心	11.8%	65	12.7%	69	下痢	7.5%	41	10.3%	56

MedDRA ver.9.1J

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

また、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）では、複数コースにおける安全性も検討されているが、海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）では、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象及び因果関係の否定できない有害事象^{*****}のみ報告する規定とされていたため、複数コースにおける安全性については、海外第Ⅲ相試験（P071）の初回コース、第 2～4 コース又は第 5～7 コースのいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 63 に示した。

<表 63 海外第Ⅲ相試験（P071）各コースのいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	初回コース				第 2～4 コース				第 5～7 コース	
	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)		標準治療群 (359 例)		本薬 125/80mg 群 (385 例)		本薬 125/80mg 群 (75 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	78.5%	336	77.4%	339	78.0%	280	84.9%	327	54.7%	41
脱毛症	22.2%	95	24.0%	105	17.8%	64	17.1%	66	0.0%	0
疲労	21.5%	92	21.9%	96	17.8%	64	21.8%	84	9.3%	7
頭痛	16.4%	70	16.4%	72	9.2%	33	9.4%	36	4.0%	3
便秘	18.0%	77	12.3%	54	13.6%	49	10.4%	40	1.3%	1
悪心	7.5%	32	7.1%	31	11.4%	41	11.9%	46	22.7%	17
消化不良	4.7%	20	8.2%	36	7.5%	27	10.1%	39	4.0%	3

申請者は、第 5～7 コースの悪心の発現率が上昇傾向であることについて、悪心の有害事象は初回～第 4 コースでは投与開始 120 時間までの重篤な有害事象の定義に合致した悪心と投与開始 120 時間以降の悪心を集計することとされたが、第 5～7 コースでは発現時期にかかわらず悪心が集計されたため、集計方法に差異があると説明した。また、第 2～4 コースの各コースにおける本薬 125/80mg 群の悪心の発現率は 4.9～5.8%であり、悪心の発現が上昇する傾向は認められていないと説明した。

以上から、機構は、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の有害事象の発現状況について、いずれの試験においても標準治療群と本薬群に特段の差異は認められず、また複数コースに亘り本薬が併用されても有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められていないことを確認した。

③ 本薬を含む 3 剤併用投与下での死亡例について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）における死亡例は、標準治療群 1 例及び本薬 125/80mg 群 1 例であったが、治験薬との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）の初回コースにおける死亡例は、標準治療群 3.8%（21/550 例）及び本薬 125/80mg 群 3.7%（20/544 例）であり、第 2～6 コースにおける死亡は、標準治療群 5.3%（23/438 例）及び本薬 125/80 mg 群 6.8%（28/413 例）であった。

海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）を併合し、各コースのいずれかの群で 2 例以上に認め

^{*****} 治験責任医師等により possibly、probably 又は definitely と判断された有害事象

られた死亡に至った有害事象を表 64 に示した。

<表 64 海外第Ⅲ相試験 (P052 及び P054) における各コースのいずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象>

	初回コース		第 2～6 コース	
	標準治療群 (550 例)	本薬 125/80mg 群 (544 例)	標準治療群 (438 例)	本薬 125/80mg 群 (413 例)
全体	21 例	20 例	23 例	28 例
呼吸不全	2 例	5 例	2 例	5 例
敗血症性ショック	2 例	3 例	2 例	5 例
肺塞栓症	2 例	2 例	2 例	3 例
悪性新生物	0 例	2 例	1 例	1 例
好中球減少症	1 例	2 例	0 例	0 例
肺非小細胞癌	1 例	1 例	2 例	3 例
敗血症	0 例	1 例	3 例	2 例
心停止	2 例	1 例	1 例	1 例
心肺不全	3 例	1 例	0 例	1 例
心肺停止	2 例	1 例	0 例	1 例
呼吸困難	2 例	1 例	0 例	0 例
肺炎	0 例	0 例	1 例	2 例

海外第Ⅲ相試験 (P071) の初回コース及び第 5～7 コースにおいて、死亡例は認められなかった。第 2～4 コースの本薬 125/80 mg 群の 1 例が第 3 コースの追跡期に重篤な感染症により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

機構は、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) において認められた死亡について、本薬を併用することによる死亡例の顕著な増加は認められず、標準治療群と比較して特段の差異は認められないことを確認した。

④ 本薬を含む 3 剤併用投与下での重篤な有害事象について

国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) において、重篤な有害事象は標準治療群 2.6% (4/151 例)、本薬 40/25mg 群 6.8% (10/148 例) 及び本薬 125/80mg 群 6.0% (9/150 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 30 に示した (「<提出された資料の概略> (1) CINV の予防に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (ONO-7436-01)」の項参照)。

海外第Ⅲ相試験 (P052 及び P054) において、重篤な有害事象は初回コースで標準治療群 13.6% (75/550 例) 及び本薬 125/80mg 群 13.4% (73/544 例) に、第 2～6 コースで標準治療群 18.5% (81/438 例) 及び本薬 125/80mg 群 19.1% (79/413 例) に認められた。各コースのいずれかの群で 1.0%以上に認められた重篤な有害事象を表 65 に示した。

<表 65 海外第Ⅲ相試験 (P052 及び P054) の各コースのいずれかの群で 1.0%以上に認められた重篤な有害事象>

重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	初回コース				第 2～6 コース			
	標準治療群 (550 例)		本薬 125/80mg 群 (544 例)		標準治療群 (438 例)		本薬 125/80mg 群 (413 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	13.6%	75	13.4%	73	18.5%	81	19.1%	79
好中球減少症	1.1%	6	2.2%	12	1.4%	6	2.4%	10
脱水	0.9%	5	1.7%	9	1.6%	7	1.5%	6
発熱性好中球減少症	1.3%	7	1.3%	7	1.4%	6	1.0%	4
呼吸不全	0.4%	2	0.9%	5	0.9%	4	1.5%	6
肺塞栓症	0.5%	3	0.7%	4	1.1%	5	0.7%	3
下痢	0.4%	2	0.6%	3	0.2%	1	2.2%	9
肺炎	0.4%	2	0.6%	3	0.7%	3	1.9%	8
敗血症性ショック	0.4%	2	0.6%	3	0.5%	2	1.5%	6
発熱	0.4%	2	0.6%	3	0.9%	4	1.2%	5
貧血	0.0%	0	0.4%	2	0.5%	2	1.2%	5

海外第Ⅲ相試験（P071）において、重篤な有害事象は初回コースで標準治療群 4.2%（18/428 例）及び本薬 125/80 mg 群 3.4%（15/438 例）に、第 2～4 コースで標準治療群 3.9%（14/359 例）及び本薬 125/80 mg 群 4.7%（18/385 例）に、第 5～7 コースで本薬 125/80mg 群 1.3%（1/75 例）に認められた。初回コース及び第 2～4 コースにおいて、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 51 及び表 52 に示した（「＜提出された資料の概略＞（5）中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する海外第Ⅲ相臨床試験（P071）」の項参照）。

機構は、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において認められた重篤な有害事象の発現頻度に、本薬群と標準治療群とで大きな差異は認められないことを確認した。

⑤ 本薬を含む 3 剤併用投与下での中止に至った有害事象について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）における治験薬の投与中止に至った有害事象は、標準治療群 0.0%（0/151 例）、本薬 40/25mg 群 1.4%（2/148 例）及び本薬 125/80mg 群 0.7%（1/150 例）であったが、本薬 40/25mg 群で 1 例に認められた不整脈及び本薬 125/80mg 群で 1 例に認められた発疹については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

海外第Ⅲ相試験（052 及び P054）における治験薬の投与中止に至った有害事象は、初回コースで標準治療群 6.5%（36/550 例）及び本薬 125/80mg 群 8.1%（44/544 例）に、第 2～6 コースで標準治療群 27.2%（119/438 例）及び本薬 125/80mg 群 27.8%（115/413 例）に認められた。各コースのいずれかの群において 1.0%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、初回コースでは認められず、第 2～6 コースで「呼吸不全」（標準治療群 0.5%〈2/438 例〉及び本薬 125/80mg 群 1.2%〈5/413 例〉）及び「血中クレアチニン増加」（標準治療群 0.7%〈3/420 例〉及び本薬 125/80mg 群 1.0%〈4/383 例〉^{§§§§§§}）であった。

海外第Ⅲ相試験（P071）における治験薬の投与中止に至った有害事象は初回コースで標準治療群 1.2%（5/428 例）及び本薬 125/80mg 群 1.6%（7/438 例）に、第 2～4 コースで標準治療群 1.1%（4/359 例）及び本薬 125/80 mg 群 1.8%（7/385 例）に認められたが、第 5～7 コースでは認められなかった。各コースのいずれかの群において 1.0%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

機構は、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度に、本薬群と標準治療群とで大きな差異は認められないことを確認した。

⑥ 血液凝固系に与える影響について

海外第Ⅲ相試験（P052）の初回コースで深部静脈血栓症の有害事象が本薬 125/80mg 群に多く認められたが（標準治療群 0.4%〈1/265 例〉及び本薬 125/80mg 群 2.3%〈6/261 例〉）、その理由について、申請者は以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（P052）における人口統計学的及び他の基準値の特性には、群間差は認

§§§§§§ 未測定例は評価例数から除外

められなかった。また、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会，2004）に記載されている静脈血栓塞栓症の付加的な危険因子（静脈血栓塞栓症の既往、先天性血栓性素因、抗リン脂質抗体症候群、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定、高齢、長期臥床、うっ血性心不全、呼吸不全、悪性疾患、中心静脈カテーテル留置、がん化学療法及び重症感染症）について検討したところ、7例のうち、本薬 125/80mg 群の 2例が危険因子（深部静脈血栓症の既往及び PICC（peripherally inserted centralized catheter）ライン（右腕）の感染）を有しており、関与が示唆されたが、その他の患者におけるリスク因子の共通点は見出せなかった。

一方、海外第Ⅱ相試験（P004L1、P007L1、P007、P012、P040C1 及び P044）の併合解析では用量に依存した深部静脈血栓症の発現率の上昇は認められず（表 66）、また、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）における標準治療群と本薬 125/80mg 群で深部静脈血栓症の発現状況に明らかな差異は認められなかった（表 67）。

なお、非臨床の安全性薬理試験成績から、イヌの口腔内の損傷部位からの止血時間に影響は認められず、またラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で血栓形成は認められなかったことから、本薬は血液凝固系には影響しないと考えられた。

以上から、臨床使用において本薬が血液凝固系に影響を与えることはないと考えた。

＜表 66 海外第Ⅱ相試験（P004L1、P007L1、P007、P012、P040C1 及び P044）の初回コースにおける深部静脈血栓症の発現状況＞

投与群	本薬 40/25mg 群	本薬 125/80mg 群	本薬 375/250 mg 群	標準治療群
対象例数	120	241	36	460
深部静脈血栓症発現率（発現例数）	1.7%（2例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）

＜表 67 海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の初回コースにおける深部静脈血栓症の発現状況＞

試験番号	P052		P054		P071	
	標準治療群	本薬 125/80mg 群	標準治療群	本薬 125/80mg 群	標準治療群	本薬 125/80mg 群
対象例数	265	261	285	283	428	438
深部静脈血栓症発現率（発現例数）	0.4%（1例）	2.3%（6例）	0.7%（2例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）

なお、海外の製造販売後における深部静脈血栓症の発現状況について、2003年3月26日から2008年9月25日までの期間における定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）において、3例3件の深部静脈血栓症（そのうち2件は重篤、1件は非重篤）が報告されているが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

機構は、海外第Ⅲ相試験（P052）において標準治療群と比べ本薬 125/80mg 群において高い発現率で認められた深部静脈血栓症については、本薬との因果関係は低いと考えるが、適切な注意喚起を行うとともに製造販売後においても引き続き情報収集が必要と考える。

⑦ 血小板数に与える影響について

海外第Ⅲ相試験（P052）の初回コースで血小板減少症の有害事象の発現が本薬 125/80mg 群に多く認められたが（標準治療群 1.5%（4/265例）及び本薬 125/80mg 群 3.8%（10/261例））、その理由について、申請者は以下のように説明した。

血小板減少は感染等の疾患に随伴する症状であることから、血小板減少症が認められた患者における感染症の有害事象の有無を確認したところ、本薬 125/80mg 群の 10例中 4例に感染症の有害事象（敗血症 2例、尿路感染症、嚥下性肺炎各 1例）が認められたが、標

準治療群の4例には感染症の有害事象は認められなかった。

一方、血小板数の投与前後の変化量(表68)において、標準治療群と本薬125/80mg群の間に明らかな差異は認められなかった。

<表68 海外第Ⅲ相試験(P052)における血小板数の基準値からの変化量>

投与群	対象例数	投与開始前		6~8日目		変化量	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
標準治療	215	332.22	116.28	255.60	99.86	-76.62	82.48
本薬125/80mg群	208	328.73	124.91	247.92	98.28	-80.81	90.82

一方、海外第Ⅱ相試験(P004L1、P007L1、P007、P012、P040C1及びP044)の併合解析では用量に依存した血小板減少症の発現率の上昇は認められず(表69)、また、海外第Ⅲ相試験(P052、P054及びP071)における標準治療群と本薬125/80mg群で血小板減少症の発現状況に明らかな差異は認められなかった(表70)。

<表69 海外第Ⅱ相試験(P004L1、P007L1、P007、P012、P040C1及びP044)の初回コースにおける血小板減少症の発現状況>

投与群	本薬40/25mg群	本薬125/80mg群	本薬375/250mg群	標準治療群
対象例数	120	241	36	460
血小板減少症発現率(発現例数)	2.5%(3例)	0.8%(2例)	2.8%(1例)	1.3%(6例)

<表70 海外第Ⅲ相試験(P052、P054及びP071)の初回コースにおける血小板減少症の発現状況>

試験番号	P052		P054		P071	
	標準治療群	本薬125/80mg群	標準治療群	本薬125/80mg群	標準治療群	本薬125/80mg群
対象例数	265	261	285	283	428	438
血小板減少症発現率(発現例数)	1.5%(4例)	3.8%(10例)	0.4%(1例)	0.0%(0例)	0.2%(1例)	0.5%(2例)

なお、非臨床の毒性試験では、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において血小板数の減少は認められなかった。

機構は、臨床試験全体で血小板減少症が本薬群で特に多く発現しているわけではないことを確認し、申請者の回答を了承したが、製造販売後においても引き続き情報収集が必要と考える。

(5) 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

本薬の承認申請時には、本邦で既承認の制吐剤である5-HT₃受容体拮抗剤及びDEXで設定されている効能・効果を参考に、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)」、効能・効果に関連する使用上の注意を「本剤は悪心・嘔吐が生じる可能性が高い抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。」と設定した。しかし、5-HT₃受容体拮抗剤では抗悪性腫瘍剤投与後24時間以内の悪心・嘔吐の発現が評価されていたのに対し、本薬の国内外臨床試験(ONO-7436-01、P052、P054及びP071)では、抗悪性腫瘍剤投与2~5日目(遅発期)を含む「全期間(0~120時間)におけるComplete Response(嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者割合」を評価指標として有効性が認められている(「(3)有効性について」の項参照)。

また、CINVに関する海外のガイドライン(MASCC、ASCO及びNCCN等)において、CINVに対し推奨される治療法は、急性期及び遅発期、並びに抗悪性腫瘍剤による催吐性の強度で分類されており、本薬はASCO及びMASCCガイドラインでは急性期及び遅発期とも

催吐性が高度及び中等度（AC 療法）、NCCN ガイドラインでは急性期では催吐性が高度及び中等度（AC 療法）、遅発期では催吐性が高度及び中等度（AC 療法及び AC 療法以外）の CINV の予防に対して推奨されている。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果について再考し、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う急性期及び遅発期の消化器症状（悪心、嘔吐）」、効能・効果に関連する使用上の注意を「本剤は高度催吐性及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤の投与の場合に使用すること。」と設定することとした。

機構は、国内外の臨床試験成績（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）から、抗悪性腫瘍剤投与 120 時間までの CINV の抑制効果は認められていると考える。したがって、「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）」とすることは差し支えないと考えている。さらに既存の制吐剤で認められている効果との差別化を図るために効能・効果に「急性期及び遅発期」と明示することも理解可能であるものの、効能・効果には「急性期及び遅発期」と記載せず、添付文書にて「本剤の有効性評価は、抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までについて行われた」旨を情報提供することで問題ないと考えている。

また、対象となる抗悪性腫瘍剤の催吐性の強度分類については、今後新たに得られる知見及び科学の進歩によるガイドラインの変遷や判定基準に影響を受けるため、一概に判断することは困難であると考えているが、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）において、催吐性が高度の CINV に対する標準治療（5-HT₃ 受容体拮抗剤及び DEX の 2 剤併用投与）への上乗せによる本薬の効果が示されていること、また、海外第Ⅲ相試験（P071）において催吐性が中等度の CINV に対し有効性及び安全性を検討した成績が得られていることから、効能・効果を高度催吐性抗悪性腫瘍剤に限定することなく、効能・効果に関連する使用上の注意において、「【臨床成績】の項を参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者を選択し投与すること。」等の旨を記載することが適切と判断した。

効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）における本薬の用法・用量は、1 日目は 125mg、2～5 日目は 80mg を 1 日 1 回であり、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）における本薬の用法・用量は、いずれも 1 日目は 125mg、2 日目及び 3 日目は 80mg を 1 日 1 回であった。

機構は、国内外の臨床試験成績（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）及び以下の①～⑦の検討内容を踏まえ、用法・用量は「通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する」とし、用法・用量に関連する使用上の注意において、「本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗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-HT₃ 受容体拮抗剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書及び国内外のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。」、「がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は 3 日間を目安とすること。」とし、また、使用上の注意の小児等への投与の項に「小児

に対する有効性及び安全性は確立していない。」との旨を記載することが適切と判断した。

用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 本薬の投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明している。

海外の前期第Ⅱ相試験（P004L1、P007L1、P007 及び P012）の結果から、抗悪性腫瘍剤投与日に、本薬、5-HT₃受容体拮抗剤及び DEX の 3 剤を併用投与し、その後本薬を計 5 日間投与する方法が CINV の予防に最も有効であると判断し、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）において、本薬を抗悪性腫瘍剤投与日から 5 日間投与する用法が検討された。

しかし、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の Kaplan-Meier 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移から、いずれの投与群でも CDDP 投与後 72 時間以内にほぼ総ての患者で初回嘔吐発作が発現していたこと、海外前期第Ⅱ相試験（P007L1 及び P007）において本薬単回投与で約 2 日間効果が持続していたことから、本薬 3 日間投与で 5 日間投与とほぼ同等の有効性が得られると考えた。以上より、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）は本薬の投与期間を 3 日間（1 日目 125mg、2 及び 3 日目 80mg）として実施し、3 日間投与による本薬の有効性が確認された。

なお、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の投与期間は、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）との比較可能性を考慮し、5 日間と設定して実施した。

以上の試験成績を総合的に考慮し、国内においても本薬の投与期間は 3 日間が推奨されると考える。

機構は、抗悪性腫瘍剤投与 4 日目以降も本薬が継続投与される可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

例えば、悪性胚細胞腫瘍等に対する BEP 療法（ブレオマイシン、エトポシド及び CDDP）及び VIP 療法（エトポシド、イホスファミド及び CDDP）では、CDDP が分割投与されるため、4 日目以降も本薬の投与が必要となる場合もあることが想定されるが、BEP 療法及び VIP 療法等に対する本薬の有効性を検討した臨床試験は実施されていないことから、4 日目以降の投与の意義は不明であり、推奨はできない。

なお、NCCN ガイドライン（Antiemesis V.2, 2009）では「本薬は高度催吐性を有し、遅発性の悪心・嘔吐のリスクがかなり高いとみられる複数日にわたる化学療法レジメンに対して使用してもよい。本薬の用法・用量は 3 日目までは適応どおりとする。臨床試験成績から、化学療法後 4 日目及び 5 日目に本薬 80mg を投与することは可能であるが、当該臨床試験の条件設定では 3 日目以降の悪心・嘔吐の抑制効果が高まるかどうかは不明である。」と説明されている。また、ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）では、BEP 療法、VIP 療法等の催吐性抗悪性腫瘍剤を分割投与するレジメンにおける制吐療法について、催吐性抗悪性腫瘍剤を分割投与しない場合の制吐療法から変更する必要はなく、ガイドラインに規定されている抗悪性腫瘍剤の催吐リスクに応じた制吐治療を、抗悪性腫瘍剤の各投与日、及び適切と考えられる場合はその後 2 日間継続投与することが、一

般的な投与方法として推奨されている。

機構は、投与期間について、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は投与期間を 5 日間として実施されたが、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）は、5 日間投与で実施された海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の結果を踏まえて本薬の投与期間が 3 日間（1 日目 125 mg、2 及び 3 日目 80 mg）で実施され、いずれの試験においても 120 時間にわたる本薬併用時の標準治療に対する効果が示された。また、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において、72 時間以降に「嘔吐なし」の患者割合が急減する傾向は認められていない。国内患者における本薬の 3 日間投与による 5 日間の有効性は確認されていないが、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の結果を考慮すると、国内における本薬の投与期間を一律 5 日間とするだけの根拠は乏しいと考えられ、3 日間の投与で有効性は期待できると考える。

ただし、がん化学療法の中には催吐性抗悪性腫瘍剤を分割投与するレジメンが存在すること、海外の各ガイドライン中にも複数日にわたるがん化学療法レジメンに対する使用方法が明記されていることを踏まえると、国内において抗悪性腫瘍剤投与開始 4 日目以降も本薬が投与される可能性はあると考える。しかし、本薬を 4 日間以上投与した患者における有効性及び安全性情報は国内外の第Ⅱ相試験（ONO-7436-01 及び P040C1）のみであり、海外の承認用法・用量は 3 日間であるため海外の市販後安全性情報も限定的であることから、製造販売後には本薬を 4 日間以上投与された症例における情報を収集し、本薬 4 日間以上投与時の有効性及び安全性を確認していく必要があると考える（「(8) 製造販売後調査等について」の項参照）。さらに、国内外の臨床試験では 5 日を超えて本薬の投与が継続された患者はいないため、5 日間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないことを情報提供することが適切であると考ええる。

② 本薬の用量について

申請者は、本薬の用量について、以下のように説明した。

海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）は、本薬 40/25 mg 群（1 日目 40mg、2～5 日目 25mg）、本薬 125/80 mg 群（1 日目 125mg、2～5 日目 80mg）及び本薬 375/250 mg 群（1 日目 375mg、2～5 日目 250mg）の 5 日間投与について実施し、本薬 375/250mg 群の血漿中濃度が予測より高値であったため、本薬 125/80 mg 群及び本薬 40/25 mg 群について有効性を比較検討した。有効性の主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合及び副次評価項目の解析結果（表 71 及び表 72）から 125/80 mg（1 日目 125mg、2～5 日目 80mg）が推奨用法・用量と判断した（「<提出された資料の概略> (2) 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う急性・遅発性嘔吐の予防に対する海外第Ⅱ相臨床試験（P040C1）」の項参照）。

<表 71 海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）における Complete Response の患者割合（全期間）>

投与群	Complete Response の患者割合	標準治療群との群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
標準治療群	43.7% (55/126 例)	-	標準治療群 vs. 本薬 40/25mg 群 : p=0.014、 標準治療群 vs. 本薬 125/80mg 群 : p<0.001
本薬 40/25mg 群	58.8% (70/119 例)	15.2% [2.8%, 27.5%]	
本薬 125/80mg 群	71.0% (93/131 例)	27.3% [15.7%, 39.0%]	

^{a)} ロジスティック回帰モデル（説明変数：治療群、性別、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の併用、地域（米国、米国以外））における治療群の回帰係数の検定（検定の多重性の調整：Tukey-Ciminera-Heysel ステップダウン法）

<表 72 海外後期第Ⅱ相試験 (P040C1) における副次評価項目の結果>

		標準治療群	本薬 40/25mg 群	本薬 125/80mg 群
Complete Response	急性期	71.4% (90/126 例)	75.6% (90/119 例)	83.2% (109/131 例)
	遅発期	45.2% (57/126 例)	63.9% (76/119 例)	72.7% (96/132 例)
Complete Protection	全期間	39.7% (50/126 例)	53.8% (64/119 例)	64.9% (85/131 例)
	急性期	66.7% (84/126 例)	72.3% (86/119 例)	79.4% (104/131 例)
Total Control	遅発期	41.3% (52/126 例)	58.0% (69/119 例)	67.4% (89/132 例)
	全期間	31.0% (39/126 例)	44.5% (53/119 例)	47.3% (62/131 例)
Total Control	急性期	58.7% (74/126 例)	63.0% (75/119 例)	67.9% (89/131 例)
	遅発期	32.5% (41/126 例)	51.3% (61/119 例)	51.5% (68/132 例)

この結果及び投与期間に関する検討結果（「① 投与期間について」の項参照）を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）では、125/80mg（1 日目 125mg、2 及び 3 日目 80mg）群と標準治療群を比較検討し、本薬併用時の標準治療に対する効果が示されたため、本薬の推奨用量を 1 日目 125mg、2 及び 3 日目 80mg と設定した。

機構は、本薬の用量について、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の用量が決定された経緯については理解可能であり、第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において本薬 125/80mg 群の有効性が検証されているため、海外臨床試験成績から判断すると、本薬の推奨用量を 125/80mg（1 日目 125mg、2 日目以降 80mg）とすることは理解可能であると考えられる。

しかし、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）では、本薬 40/25 mg 群（1 日目 40mg、2～5 日目 25mg）と本薬 125/80 mg 群（1 日目 125mg、2～5 日目 80mg）の両群共に標準治療への上乗せ効果が認められ、両群の有効性（主要評価項目及び副次評価項目）にほとんど差異は認められなかった（「(3) 有効性について」の項 表 55 及び表 57 参照）。したがって、国内においては 1 日目 40mg、2 日目以降 25mg でも十分な効果が得られる可能性も否定できないと考える。

一方で、国内外の第Ⅱ相試験（ONO-7436-01 及び P040C1）における本薬の安全性に、本薬 40/25mg 群及び本薬 125/80mg 群で特段の差異は認められていない。CINV が患者の QOL に影響を及ぼし、コンプライアンス不良によるがん化学療法の継続に支障をもたらす可能性があることも考慮すると、効果が得られる十分な量を投与することの必要性は理解でき、安全性に特段の差異が認められていないことから、国内患者に対しても本薬の用量を 1 日目 125mg、2 日目以降 80mg と設定することは許容可能であると考えられる。

以上から、本薬の用法・用量は、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回経口投与する、とすることで差し支えないと考えた。

③ 併用するセロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗剤について

申請者は、併用する 5-HT₃ 受容体拮抗剤について以下のように説明した。

5-HT₃ 受容体拮抗剤の臨床的位置付けについて、ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）には「5-HT₃ 受容体拮抗剤は急性期の嘔吐の予防に用いる用量であれば安全性及び有効性は同等であり、いずれの 5-HT₃ 受容体拮抗剤を使用しても良い。」と記載されており、また NCCN ガイドライン（Antiemesis V.3, 2008）には「5-HT₃ 受容体拮抗剤は有効性が同等で副作用は軽度かつ稀であることが証明されている」と記載されている。し

たがって、いずれの 5-HT₃ 受容体拮抗剤も有効性はほぼ同等で、安全性も臨床的に大きな差はなく、いずれも併用可能であると考えられる。

機構は、本薬の有効性については、標準治療（5-HT₃ 受容体拮抗剤及びステロイドの併用）に対する本薬併用時の効果のみが検証されているため、本薬の使用にあたっては、通常の場合 5-HT₃ 受容体拮抗剤の併用は必須であり、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして投与する限り、併用されるいずれの 5-HT₃ 受容体拮抗剤でも同様の制吐効果は期待でき、また、安全性上も臨床的に問題となる差は認められないと考えられることから、併用する 5-HT₃ 受容体拮抗剤を制限する必要はないと考えた。

④ CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤が含まれるレジメンでの用量調節について

本薬は CYP3A4 の阻害作用を有することから、DTX、PTX、CPT-11、ビンブラスチン、イマチニブ、ビノレルビン、エトポシド等の CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤と併用された際に、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

機構は、これらの抗悪性腫瘍剤が含まれるがん化学療法レジメンで本薬が使用される際に、がん化学療法の有効性及び安全性に及ぼす影響、及び用量調節の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CYP3A4 による代謝の寄与が大きいとされる DTX 及びビノレルビンについて薬物相互作用試験（P051 及び P101）が実施されたが、安全性に問題は認められておらず、DTX 及びビノレルビンの薬物動態にも大きな影響は与えないことが確認された。

また、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の併用の有無別に分類した有害事象及び重篤な有害事象の発現率を検討したが（表 73）、有害事象の発現率を上昇させる傾向は認められなかった。本薬の CYP3A4 阻害作用により CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の薬物動態に重大な影響を与えた場合には、がん化学療法により誘発される血液学的毒性（貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症）の発現頻度が増加することが予想されるが、特定の有害事象の発現頻度も概ね類似しており、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の併用に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった。以上より、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤と本薬の併用時に用量調節の必要はないと考える。

＜表 73 国内外の臨床試験（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）の初回コースにおける CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用の有無における有害事象の発現率＞

		CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例				CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤非併用例			
		標準治療群		本薬 125/80mg 群		標準治療群		本薬 125/80mg 群	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	ONO-7436-01	98.9%	92/93 例	100.0%	103/103 例	100.0%	58/58 例	97.9%	46/47 例
	P052 及び P054	77.3%	194/251 例	78.6%	209/266 例	68.6%	205/299 例	70.1%	195/278 例
	P071	75.0%	3/4 例	75.0%	3/4 例	78.5%	333/424 例	77.4%	336/434 例
重篤な有害事象	ONO-7436-01	3.2%	3/93 例	5.8%	6/103 例	1.7%	1/58 例	6.4%	3/47 例
	P052 及び P054	13.5%	34/251 例	15.0%	40/266 例	13.7%	41/299 例	11.9%	33/278 例
	P071	25.0%	1/4 例	0.0%	0/4 例	4.0%	17/424 例	3.5%	15/434 例

機構は、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用の有無によらず、有害事象の発現率に大きな差はないこと、また、血液毒性等、薬物間相互作用により発現頻度の上昇が懸念される有害事象の発現プロファイルに大きな差が認められていないことを確認した。緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師のもとで使用されることを前提に、概ね回答は了承可能と考えるが、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤との併用時には、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があること、それに伴う安全性の懸念が否定できないことから、これらの情報については十分に周知徹底し、有害事象のモニタリングに際しては、細心の注意が必要である旨を注意喚起する必要があると考える。

⑤ 催吐性の強度による用量の調節について

申請者は、抗悪性腫瘍剤の催吐作用の強度（軽度、中等度、高度）によって本薬の用量を調節することを検討した臨床試験や、軽度催吐性のがん化学療法による CINV を対象とした試験は実施していないことを踏まえて、抗悪性腫瘍剤の催吐作用の強度による用量調節について以下のように説明した。

本薬は選択的 NK₁ 受容体拮抗剤であり、制吐効果発現には催吐性の強度によらず十分な受容体占有率を維持する必要があると考えるため、抗悪性腫瘍剤による催吐性の強度による用量・用法の調節は基本的に必要ないと考える。

機構は、催吐作用の強度により本薬の用量調節を行うことの要否は検討されていないため、本薬の用量調節は推奨できないと考える。また、今後新たに得られる知見及び科学の進歩によってガイドラインの催吐性の強度分類には変遷があるものと思われることから、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、臨床試験における投与対象を熟知した上で、投与時点で最新の各種ガイドライン及び成書に基づいて本薬の投与が必要と判断した患者に対し、原則、用法・用量に従って投与することが適切と考える。

⑥ DEX 以外のステロイド製剤との併用について

ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）では、CINV の抑制作用を目的としたステロイド製剤として DEX 以外には mPSL が推奨されている。本薬と DEX 以外のステロイド製剤との相互作用については、薬物相互作用試験（P064）で検討されており、本薬との併用により mPSL の AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 1.34 倍（静脈内投与時）及び 2.46 倍（経口投与時）上昇した（「2）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（13）メチルプレドニゾロンとの海外薬物相互作用試験（P064）」の項参照）。

機構は、CINV の抑制作用を目的とした DEX 以外のステロイド製剤との併用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内では DEX（デキサメタゾン及びそのリン酸エステルナトリウム製剤）のみが「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」の効能・効果を有するステロイド製剤であるが、今後新たに同様の効能・効果を有するステロイド製剤が国内で承認され、かつその薬剤の主代謝経路が DEX と同様に CYP3A4 による場合には、DEX と同様に用量を適宜調整した上で併用可能であると説明した。

機構は、膠原病や気管支喘息等、合併症の治療のために DEX 以外のステロイド製剤を使用していた症例に本薬を投与した経験例を説明するよう求めたところ、申請者は、以下のよう回答した。

がん化学療法レジメンに含まれるステロイド以外のステロイドを併用した患者は、海外臨床試験では認められず、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）では、標準治療群に 4 例、本薬 40/25 mg 群に 4 例及び本薬 125/80 mg 群に 4 例認められ、重篤な有害事象は本薬 40/25mg 群に好中球減少症が 1 例認められた。なお、DEX 及び mPSL 以外のステロイドと本薬との薬物相互作用に関しては、臨床試験等を実施しておらず情報は得られていない。ただし、他のステロイドについても CYP3A4 が代謝に関与することが知られており、使用上の注意の相互作用の項に記載したように、必要に応じてこれらの薬剤を減量するなど、用量に注意する必要があると考える。

機構は、本薬と併用するステロイドに対する相互作用については数日間にわたって安全性に留意する必要があると、特に、糖尿病合併例に治療の必要上ステロイド製剤が使用されているような症例の場合には、数日間とはいえ合併症の増悪が懸念されるため、適切な注意喚起が必要と考える。併用するステロイドの情報について資料等により適切に情報提供するとともに、DEX 以外のステロイドが使用された場合の制吐効果や、ステロイド治療を必要とする合併症に対する有効性及び安全性については、引き続き情報を収集する必要があると考える。

また、ステロイドに限らず、CYP3A4 で代謝される薬剤全般について、本薬投与時には注意が必要と考える（「2）臨床薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (2) 併用薬との薬物相互作用について」の項参照）。これらの情報及び本剤が CYP3A4 による代謝を阻害することを添付文書の併用注意の項に記載し、注意喚起を行うことが必要と考える。

⑦ ステロイド含有がん化学療法レジメンにおけるステロイドの用量調節について

薬物相互作用試験（P041 及び P064）から、本薬との併用により DEX の AUC₀₋₂₄ は本薬非併用時と比較して 1 日目は 2.17 倍、5 日目は 2.20 倍に上昇し、mPSL の AUC₀₋₂₄ は静脈内投与で 1.34 倍、経口投与で 2.46 倍に上昇することが示された。

機構は、ステロイドががん化学療法の治療レジメンに加わっている場合のがん化学療法中のステロイドの投与量調節の要否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のよう回答した。

ステロイドを含むがん化学療法の治療レジメンにおいて、本薬を含む 3 剤併用投与が治療レジメンとしてのステロイドの有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した結果はない。しかし、ステロイドが治療レジメンに加わっているがん化学療法に対して本薬を含む 3 剤併用制吐療法を使用する際の留意点について、NCCN ガイドライン（Antiemesis V.3, 2008）には、ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）を踏まえ、「DEX（又はプレドニゾン又は一切のコルチコステロイド）が抗腫瘍治療の一環として投与されている場合（例：CHOP レジメン〈CY、ADR、ビンクリスチン、プレドニゾンの併用投与レジ

メン)、コルチコステロイドは減量してはならない。」と記載されており、がん化学療法の治療レジメンとしてのステロイドの用量調節は推奨されていない。したがって、本薬との併用により用量調節の対象となるステロイドはあくまで制吐療法として使用するステロイドのみであると考えられ、その用量調節については添付文書に記載し、注意喚起する。

さらに、機構は、ステロイドが治療レジメンに加わっている場合に、制吐目的で本薬と併用する DEX の用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ステロイドががん化学療法の治療レジメンに含まれている場合に、ASCO 等のガイドラインでは制吐を目的とするステロイドの用量を更に減量する等の処置に関する記述はなされていないため、ステロイドが治療レジメンに加わっているがん化学療法の場合にも、DEX の用量をさらに減量する等の措置をとることを推奨しない。ただし、製造販売後調査において、CHOP レジメン等でステロイドが使用された場合等、安全性情報を集積する予定である。

機構は、申請者の回答を概ね了承したが、用法・用量に関連する使用上の注意において「制吐作用を目的とするコルチコステロイドの用量については、本薬とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜調整すること」と注意喚起するとともに、がん化学療法の治療レジメンとしてのステロイドが含まれる場合にステロイドを減量した際の有効性に与える影響は現時点までに得られていないこと、制吐作用を目的とするステロイドを減量しないまま投与した場合に安全性に与える影響は現時点までに得られていないことについての注意喚起は必要と考える。

注意喚起の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 小児への適応について

本申請に際し成績が提出された臨床試験において、小児症例は対象外とされていたが、海外第Ⅲ相試験 (P052) において、最終的に 6 例 (標準治療群 3 例 (12 歳、14 歳、17 歳) 及び本薬 125/80mg 群 3 例 (14 歳、15 歳、15 歳)) に治験薬が投与された。小児患者の有効性について、CDDP 投与開始から 0~120 時間 (全期間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合は、標準治療群 50.0% (1/2 例) 及び本薬 125/80mg 群 100.0% (2/2 例) であった^{*****}。安全性について、初回コースの有害事象は標準治療群 66.7% (2/3 例) 及び本薬 125/80mg 群 66.7% (2/3 例) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。死亡例は認められず、重篤な有害事象は標準治療群に「直腸膿瘍・嘔吐・血小板減少症」1 例及び本薬 125/80mg 群に「発熱」1 例が認められた。標準治療群の 3 例はそれぞれ初回コース、第 2 コース及び第 4 コース終了時に治験を終了し、また、本薬 125/80mg 群の 3 例のうち 2 例は第 2 コース終了時に治験を終了したが、1 例は第 6 コースを完遂した。第 2~6 コースにおいて有害事象は認められなかった。

機構は、海外第Ⅲ相試験 (P052) 以外に現時点で得られている小児に対する本薬の使用に

^{*****} 6 例中 2 例 (標準治療群 1 例及び本薬 125/80mg 群 1 例) の有効性データは収集されていない

関する情報について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外では米国メルク社により、12歳以上18歳未満の悪性腫瘍患者を対象とした、催吐性化学療法による悪心・嘔吐予防における本薬の安全性、有効性及び薬物動態を確認するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（P097）が実施された。

用法・用量は表74のとおりとされた。

<表74 用法・用量>

投与群	1日目	2日目	3日目	4日目
本薬群	本薬 125mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)	-
	OND 0.15 mg/kg 1日3回 (i.v.)	OND 0.15 mg/kg 1日3回 (i.v.)	-	-
	DEX 8mg (p.o.)	DEX 4mg (p.o.)	DEX 4mg (p.o.)	DEX 4mg (p.o.)
標準治療群	プラセボ (p.o.)	プラセボ (p.o.)	プラセボ	-
	OND 0.15 mg/kg 1日3回 (i.v.)	OND 0.15 mg/kg 1日3回 (i.v.)	-	-
	DEX 16mg (p.o.)	DEX 8mg (p.o.)	DEX 8mg (p.o.)	DEX 8mg (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

主要評価項目は、治験薬投与期間及び投与終了から14日間に発現した、因果関係の否定できない有害事象の発現率の差とされた。

安全性について、有害事象は標準治療群 77.8% (14/18 例) 及び本薬 125/80mg 群 84.4% (27/32 例) に認められ、副作用は標準治療群 16.7% (3/18 例) 及び本薬 125/80mg 群 25.0% (8/32 例) に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表75に示した。

<表75 小児患者を対象とした海外臨床試験（P097）における
いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象（初回コース）^{a)}>

有害事象	標準治療群 (18 例)		本薬 125/80mg 群 (32 例)		有害事象	標準治療群 (18 例)		本薬 125/80mg 群 (32 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	77.8%	14	84.4%	27	発熱	5.6%	1	12.5%	4
発熱性好中球減少症	11.1%	2	25.0%	8	粘膜の炎症	0.0%	0	12.5%	4
悪心	22.2%	4	21.9%	7	好中球数減少	22.2%	4	9.4%	3
嘔吐	16.7%	3	21.9%	7	白血球数減少	16.7%	3	9.4%	3
頭痛	5.6%	1	18.8%	6	食欲不振	11.1%	2	9.4%	3
しゃっくり	5.6%	1	18.8%	6	脱水	11.1%	2	6.3%	2
上腹部痛	0.0%	0	15.6%	5	血中カリウム減少	11.1%	2	3.1%	1
疲労	0.0%	0	15.6%	5	疼痛	11.1%	2	0.0%	0
浮動性めまい	0.0%	0	15.6%	5					

MedDRA ver.9.1J

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

重篤な有害事象は標準治療群 16.7% (3/18 例) 及び本薬 125/80mg 群 34.4% (11/32 例) に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症が標準治療群で2例及び本薬 125/80mg 群で8例に認められた。

有効性について、抗悪性腫瘍剤投与後0~120時間における Complete Response の患者割合は、標準治療群 5.6% (1/18 例) 及び本薬 125/80mg 群 28.6% (8/28 例) であった。

以上、現状で海外の12歳~17歳の未成年を対象とした試験成績に限られており、小児における本薬の使用は推奨しない。

機構は、本薬の小児に対する開発予定を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

日本小児血液学会（2008 年 3 月）及び日本小児がん学会（2008 年 8 月）より、それぞれ本薬の小児に対する使用についての要望書が厚生労働省に提出され、申請者に対し厚生労働省審査管理課より小児へ使用できるように検討するよう依頼があった。小児悪性腫瘍の専門医に対し小児悪性腫瘍患者における CINV の実態について意見聴取した結果、成人と同様に小児においても本薬の必要性が示唆されたことを踏まえ、国内において、表 76 に示したように、小児のうち本薬（カプセル剤）が服薬可能な 12 歳以上 18 歳以下の小児を対象とした開発を先行して計画することとした（治験実施予定期間：20 年 月～20 年 月）。また、
 の剤型を開発する必要があると考え、前向きに検討する予定である。

＜表 76 小児を対象にした国内臨床試験の骨子＞

項目	内容
治験の目的	
試験の種類	
対象疾患	
実施予定症例数	
用法・用量	

なお、海外では、表 77 に示した臨床試験が米国メルク社によって実施されている（終了予定 20 年 月）。P134 試験の進捗状況については、20 年 月 日に 1 症例目の被験者の登録が行われている。

＜表 77 小児を対象にした海外臨床試験（P134）の骨子＞

項目	内容
治験の目的	
試験の種類	
対象疾患	
実施予定症例数	
用法・用量	

機構は、海外の 12 歳未満を対象とした試験について、国際共同試験として日本が参加する可能性を尋ねたところ、
 を検討中であると回答した。

なお、申請者は、本薬の製造販売承認後に小児に対する特定使用成績調査は実施しないが、使用成績調査において小児使用例を抽出し、安全性及び有効性を検討する予定であると説明した。

機構は、CINV は小児においても対策が必要とされている領域であり、小児に対する適応についても検討すべきと考えている。現在までに日本人小児における有効性及び安全性に関

する情報は得られていないため、今後日本人小児を対象に臨床試験を実施して本薬の薬物動態、有効性及び安全性について検討し、標準治療に対する本薬併用時の効果と忍容性を確認する必要があると考える。したがって、現段階では用法・用量に「成人には」と記載し、使用上の注意において「小児に対する有効性及び安全性は確立していない。」旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。なお、小児に対しては、現在本薬のカプセル剤及び■■■剤、並びに本薬の■■■■■剤について国内外で臨床試験が実施中及び実施予定とされているが、小児への適用に適した剤型を念頭におき、これらの臨床試験を確実に実施した上で、得られた情報に基づいて、遅滞なく小児の適応を取得するための申請を行う必要があると考える。

小児に対する対応については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査等について

製造販売後調査等について、申請者は以下のように説明した。

国内のがん患者を対象とした臨床試験で本薬は318例に投与されたが（全例CDDPを含む抗悪性腫瘍剤が投与された）、今後も更なるデータを集積していく必要があると考え、実施期間3年間、実施予定施設数300施設、調査予定症例数1,328例（目標登録症例数1,650例）で連続調査方式の製造販売後使用成績調査を実施する予定である。

CDDP以外のがん化学療法を施行した患者における安全性を重点調査項目とし、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、薬物相互作用、各種併用薬剤使用時の情報についても、安全性及び有効性を確認する予定である。

機構は、上記以外に、以下の①から⑤の場合における有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考えるが、製造販売後の検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ① 1コースに本薬が4日間以上投与された場合
- ② CYP3A4で代謝される抗悪性腫瘍剤（DTX、PTX、CPT-11、ビンブラスチン、イマチニブ、ビノレルビン、エトポシド等）との併用時
- ③ DEX以外のステロイド製剤が制吐目的で使用された場合
- ④ 合併症に対する治療にステロイド製剤が使用されている患者に本薬が使用された場合
- ⑤ ステロイド含有のがん化学療法の治療レジメンにおける投与時

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 RC869A101 : 5.3.3.1-1、RC869A102 : 5.3.3.1-3、ONO-7436-02 : 5.3.3.2-1 及び ONO-7436-01 : 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の

治験実施医療機関において治験実施計画書に規定された除外基準に抵触する被験者が組み入れられていた事例を GCP 不適合と判断した。

また、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否について治験審査委員会の調査審議が手順書に従っていなかった事例、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与等）が認められた。治験依頼者において上記の事例について適切なモニタリングが実施されていたとは言いがたい状況であった。

以上の結果から、GCP 不適合とした 1 例について承認申請資料から削除等の措置を講じた上で、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

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 申請資料の臨床データパッケージについて
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 小児への適応について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 9 日

1. 申請品目

[販 売 名]	イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg 及び同カプセルセット (イメンドセットカプセルから変更)
[一 般 名]	アプレピタント
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 7 月 19 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

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、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達 第 8 号「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」の規定により、指名した。

1) 臨床データパッケージについて

機構は、審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 申請資料の臨床データパッケージ及び評価資料について」に示したとおり、本申請に係る臨床データパッケージはブリッジング戦略が成立するものとして構成されたパッケージとは見なせないと判断した。しかし、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 成績では用法・用量等に関する情報が不十分である点是否めないものの、国内第Ⅱ相試験成績から日本人に対する本薬の有効性及び安全性を評価し、さらに海外第Ⅲ相試験成績も考慮しながら本薬の有効性及び安全性、効能・効果並びに用法・用量を検討することは差し支えないと考え、提出された試験成績に基づき審査を行うこととした。

以上の機構の審査方針について、専門委員から以下の意見が出されたが、日本人を対象とした検証試験を新たに実施することなく、海外臨床試験成績を利用した上で有効性及び安全性を評価することについては、専門委員から支持された。

- ・ 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) は、本邦の診療実態に照らすと、標準治療、選択基準等において国内試験として適正な試験デザインであったと考えるが、海外試験との比較という観点からは、厳密にはブリッジング戦略に基づくブリッジング試験とは見なせない。
- ・ 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) と海外後期第Ⅱ相試験 (P040C1) の試験デザインにはいくつかの相違点があり、厳密な意味でのブリッジングとはいえないが、临床上は国内外試験成績の比較検討及び海外試験成績の外挿が許容される範囲であると考え。

2) 有効性について

機構は、国内外の臨床試験 (ONO-7436-01、P052、P054 及び P071) において、主要評価項目である「全期間 (0~120 時間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合」について標準治療群と本薬 125/80mg 群間に有意な差が認められたこと、各副次評価項目についても、本薬 125/80mg 群で標準治療群に対して大きく劣る結果は認められ

ていないことが確認されたため、催吐性が中等度以上のがん化学療法による悪心・嘔吐に対し、標準治療（5-HT₃ 受容体拮抗剤及び DEX の 2 剤併用投与）に対する本薬併用時の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持され、その他以下の意見が出された。

- ・ 本薬単独での制吐効果は不明であるが、3 剤併用下（本薬、5-HT₃ 受容体拮抗剤及び DEX）では、抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までの全期間での本薬の有効性は示されたと判断できる。
- ・ 臨床試験では、急性期における本薬の上乗せ効果が必ずしも示されているとは判断できない。

機構は、提出された資料から、主要評価項目である抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までの制吐効果は示されており、副次評価項目である急性期における効果は参考情報に留まるが、添付文書の臨床試験成績の項には、全期間（120 時間まで）のみではなく、急性期及び遅発期も含めた副次評価項目の成績も記載し、情報提供することが適切と判断した。

3) 安全性について

機構は、国内外の臨床試験を評価した結果、対照薬又は標準治療群と比較して本薬群において特段注意すべき有害事象は認められておらず、本薬の安全性は適切な症例に投与される限りにおいては現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員から、本薬は新規作用機序を有する薬剤であり、NK₁ 受容体は全身の臓器に発現していることから、製造販売後には注意して情報を収集する必要があるとの意見が出されたため、機構は、製造販売後の安全性情報について一定期間ごとに集計・解析の上、医療現場に対して適切に情報提供することを申請者に求め、申請者より対応する旨回答が得られたため、これを了承した。

4) 効能・効果について

機構は、申請者の主張するように、既存の制吐剤（5-HT₃ 受容体拮抗剤）の効能・効果との違いを明確にするために効能・効果に「急性期及び遅発期」と明示することも理解可能ではあるものの、効能・効果に「急性期及び遅発期」と記載しなくとも、「有効性評価は、抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までについて行われた」旨を情報提供することで問題はないと考えた。また、対象となる抗悪性腫瘍剤の催吐性の強度分類については、今後新たに得られる知見及び科学の進歩によるガイドラインの変遷や判定基準により影響を受けるため、一概に判断することは困難であり、効能・効果に関連する使用上の注意には具体的に記載せず、「【臨床成績】の項を参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者を選択し投与すること。」等の旨を記載することが適切と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 臨床試験成績から、本薬の急性期 CINV に対する上乗せ効果については必ずしも示されているとは判断できない。
- ・ 臨床現場としては、既存の制吐剤の効能・効果との区別を明確にしていた方が本薬を適正に使用しやすいが、「急性期及び遅発期」と記載すべきではなく、本薬の有効性評価は抗

悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までについて行われた旨を情報提供することで問題ない
と考える。

- ・ 主要評価項目として抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間までが評価され、有効性が示されたことに注目すれば、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗剤と同列の効能・効果にするのではなく、「遅発期」に有効であることを示すことは可能と考える。
- ・ CINV の急性期（抗悪性腫瘍剤投与開始から 24 時間まで）と遅発期（抗悪性腫瘍剤投与開始から 24 時間以降）については成書にも記載されており、がん化学療法に精通した医療従事者間では国際的に通用している。「有効性評価は、抗悪性腫瘍剤投与から 120 時間までについて行われた」とする記述は、本薬の特徴を曖昧にしているとともに使用者側に本質的な情報を伝達することができない可能性がある。
- ・ 臨床試験成績を踏まえると、催吐性が軽度のがん化学療法に対して本薬が不適切に使用されることを回避させる必要があり、催吐性が中等度から高度の CINV に限定して使用を認めるべきである。
- ・ 本薬の対象患者については、添付文書だけではなく、資材を用いて情報提供を行う必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本薬は遅発期（抗悪性腫瘍剤投与開始 24 時間後以降から 120 時間まで）を含む CINV に対して有効性が期待できることを明確にすること、また、催吐性が軽度の CINV に対し本薬が使用されないよう、催吐性の強度に関する注意喚起を行うことが、CINV に対する本薬の適正使用に資するものと判断した。

以上の議論を踏まえ、申請者は【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように変更したため、機構はこれを了承した。

【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（【臨床成績】の項参照）。

5) 用法・用量について

(1) 投与期間について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は投与期間を 5 日間として実施されたため、国内患者における本薬 3 日間投与による 5 日間の CINV 抑制効果は確認されていない。しかし、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の結果を考慮すると、国内における本薬の投与期間を一律 5 日間とするだけの根拠は乏しいと考えられ、また、国内外の第Ⅱ相試験（ONO-7436-01 及び P040C1）と海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）の成績を比較しても大きな差異は認められていないことを勘案すると、機構は 3 日間の投与で有効性は期待できると判断した。また、国内外の臨床試験（ONO-7436-01、P040C1、P052、P054 及び P071）では 5 日を超えて本薬の投与が継続されたがん患者はいないため、5 日間を超え

て投与した際の有効性及び安全性は確立していないことを情報提供することが適切であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、海外のガイドラインを参考にすれば 3 日間の投与で十分であると考えており、3 日以上投与を許容すべきではないとの意見も出されたが、遅発期の消化器症状を十分にコントロールするために、国内第Ⅱ相試験で有効性及び安全性が確認されている 5 日間までの投与は許容可能と考えるとの意見も出され、最終的に機構の判断は支持された。

(2) 用量について

国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) では、本薬 40/25mg 群 (1 日目 40mg、2~5 日目 25mg) と本薬 125/80mg 群 (1 日目 125mg、2~5 日目 80mg) の両群共に標準治療への上乗せ効果が認められ、両群の有効性 (主要評価項目及び副次評価項目) にほとんど差異は認められなかった。したがって、国内においては 1 日目 40mg、2 日目以降 25mg の用量でも臨床使用上十分な効果が得られる可能性も否定できないと考えた。

一方で、国内外の第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01 及び P040C1) における安全性には、本薬 40/25mg 群及び本薬 125/80mg 群で特段の差異は認められていないこと、CINV が患者の QOL に影響を及ぼし、コンプライアンス不良によるがん化学療法の継続に支障をもたらす可能性があることを考慮すると、本薬の用量を 1 日目 125mg、2 日目以降 80mg と設定することは受け入れ可能であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、審査報告 (1) に本薬の用量を許容する理由として記載していた「効果が得られる十分な量を投与することの必要性」については、明確な用量反応性が示されていないことから、正確な表現ではないとの指摘を受けた。機構は、専門委員の指摘のように、「1 日目 125mg、2 日目以降 80mg」を十分量とするだけの根拠はなく、むしろ、海外第Ⅱ相試験 (P040C1) で主要評価項目や副次評価項目において本薬 40/25mg 群よりも本薬 125/80mg 群の有効性が高い傾向にあったこと、また、海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) では本薬 125/80mg 投与群のみしか検討されていないことから、国内患者に対しても本薬の用量を 1 日目 125mg、2 日目以降 80mg と設定することは受け入れ可能であると説明し、専門委員もこれを支持した。

また、機構は、本薬の使用に際し、原則 5-HT₃ 受容体拮抗剤及び DEX 等のステロイド剤と併用すること、さらに、本薬は CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 阻害作用等も有するため、ステロイドに限らず CYP3A4 で代謝される薬剤全般について本薬と併用投与する際には注意が必要であることから、添付文書において注意喚起を適切に行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員からは、国内第Ⅰ相反復投与試験 (RC869A102) において、本薬の反復投与時に単回投与時と比較して本薬の血漿中濃度の低下も認められており、複数コースにわたる反復投与により本薬の薬物動態が変動する可能性が懸念されることから、CYP3A4 で代謝される薬剤投与に対する注意喚起に関しては、2 コース目以降についても本薬の安全性を確認しておくことが必要であるとの意見が出された。

機構は、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤と併用したときの 2 コース目以後の安全性に

ついて説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の 2 コース目以降において、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の併用の有無別に分類した有害事象及び重篤な有害事象を検討したが（表 78）、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用投与時の有害事象の発現率が非併用例に比べて上昇する傾向は認められなかった。

<表 78 海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の複数コースにおける CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用の有無における有害事象の発現率>

		CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例				CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤非併用例			
		標準治療群		本薬 125/80mg 群		標準治療群		本薬 125/80mg 群	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	P052 及び P054 (2~6 コース)	27.0%	55/204 例	26.7%	52/195 例	27.4%	64/234 例	28.9%	63/218 例
	P071 (2~4 コース)	66.7%	2/3 例	100.0%	5/5 例	78.1%	278/356 例	84.7%	322/380 例
	P071 (5~7 コース)			0.0%	0/1 例			55.4%	41/74 例
重篤な有害事象	P052 及び P054 (2~6 コース)	17.2%	35/204 例	16.4%	32/195 例	19.7%	46/234 例	21.6%	47/218 例
	P071 (2~4 コース)	33.3%	1/3 例	0.0%	0/5 例	3.7%	13/356 例	4.7%	18/380 例
	P071 (5~7 コース)			0.0%	0/1 例			1.4%	1/74 例

機構は、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤投与時の 2 コース目以後の安全性について、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用投与時の有害事象の発現率が、非併用例に比べて上昇する傾向は認められないことを確認した。

以上の議論を踏まえ、申請者は【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように変更したため、機構は、これを了承した。

【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ がん化学療法各コースにおいて、本剤の投与期間は 3 日間を目安とすること。また、5 日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）
- ・ 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。（【臨床成績】の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 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。（【相互作用】、【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照）
- ・ 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間～1 時間 30 分前に投与し、2 日目以降は午前中に投与すること。

6) 小児への適応について

機構は、現在までに日本人小児における本薬の有効性及び安全性に関する情報は得られていないが、CINV は小児においても対策が必要とされている領域であるため、今後日本人小児を対象に臨床試験を実施して本薬の薬物動態、有効性及び安全性について確認する必要があると考える。現時点では小児に対しては使用経験がない旨注意喚起を行うことが適切と判断した。

専門委員より、小児に適した剤型を考慮した上で小児を対象とした臨床試験を実施し、その結果に基づいて小児に対する適応を取得することを強く希望するとの意見が出され、機構の判断は支持された。

機構は、以上の専門委員の意見や、日本小児血液学会及び日本小児がん学会から小児がん患者に対する本薬のカプセル剤の開発要望書が厚生労働省審査管理課に提出されていることを踏まえ、小児に対する本薬のカプセル剤及び █████ 剤、並びに本薬の █████ 剤についての国内開発を迅速かつ確実に実施するよう指導したところ、申請者から対応する旨の回答が提出されたため、機構はこれを了承した。

7) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査の項目として、以下の場合における有効性、安全性等の情報を収集する必要があると考えた。

- ・ 1 コースに本薬が 4 日間以上投与された場合
- ・ CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤（DTX、PTX、CPT-11、ビンブラスチン、イマチニブ、ビノレルビン、エトポシド等）との併用時
- ・ DEX 以外のステロイド製剤が制吐目的で使用された場合
- ・ 合併症に対する治療にステロイド製剤が使用されている患者に本薬が使用された場合
- ・ ステロイド製剤を含むがん化学療法の治療レジメンにおける投与時

以上の機構の判断は専門委員より支持され、上記に加えて専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬は新規作用機序（NK₁ 受容体拮抗作用）であるため、製造販売後の安全性情報については、十分な症例数を確保して調査を行う必要がある。
- ・ 本薬とジゴキシンの相互作用試験において、ジゴキシンの血中濃度には影響が認められなかったものの、本薬は P-gp の基質であり、非臨床試験では弱い阻害作用を示したため、P-gp の基質となる抗悪性腫瘍薬（anthracycline 系薬剤等）の作用に影響を及ぼす可能性が懸念される。したがって、製造販売後においても、骨髄抑制、中枢神経毒性等の有害事象をモニターする必要がある。
- ・ 抗悪性腫瘍薬が 4 日以上継続投与されるような治療レジメンにおける背景情報、有効性及び安全性についての情報収集は必要である。
- ・ CPT-11 等は、国内において比較的使用頻度が高い薬剤であるものの、国内外の臨床試験（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）では殆ど併用されていない。このように、現在比較的使用頻度が高く、臨床試験において併用例が少なかった薬剤との併用時の情報を収集することが必要である。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より表 79 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 79 製造販売後調査計画骨子（案）>

目 的	本薬の副作用の発生状況、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、解析を行い、また、高齢者、肝及び腎機能障害者等の特別な背景を有する患者に関しても、検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年間（1症例の観察期間は24週間）
予定症例数	3,000例
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者で24週間の観察期間が見込まれる症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、妊娠情報、身長、体重、Performance Status、がん腫、がんの病期分類、催吐性抗悪性腫瘍剤のコース数、診断名、既往症、合併症、飲酒の有無、喫煙の有無） ・ 薬剤使用状況（本薬（初日の1日使用量、2日目以降の1日使用量、使用期間、使用中止理由等）（なお、本薬が2コース以上使用される場合の使用状況も記載する）、併用薬（薬剤名、剤形、使用経路、1日使用量、使用期間、使用理由）） ・ 臨床所見（嘔吐の有無、悪心の有無、Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし））（なお、本薬が2コース以上使用される場合の臨床所見も記載する） ・ 臨床検査 ・ 有害事象 <p><重点調査項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CDDP以外の抗悪性腫瘍剤が使用された患者での安全性を検討 ・ 本薬が主としてCYP3A4等で代謝され、CYP3A4の阻害作用を有することを踏まえ、薬物相互作用を検討

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
77	17	<p>・・・特段の差異は認められていない。CINVが患者のQOLに影響を及ぼし、コンプライアンス不良によるがん化学療法の継続に支障をもたらす可能性があることも考慮すると、効果が得られる十分な量を投与することの必要性は理解でき、安全性に特段の差異が認められていないことから、国内患者に対しても・・・</p>	<p>・・・特段の差異は認められていないこと、海外第Ⅱ相試験（P040C1）で主要評価項目や副次評価項目において本薬40/25mg群よりも本薬125/80mg群の有効性が高い傾向にあったこと、海外第Ⅲ相試験（P052、P054及びP071）では本薬125/80mg投与群の成績のみしか検討されていないことを考慮すると、国内患者に対しても・・・</p> <p style="text-align: right;">（下線部変更）</p>

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・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、本薬は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、また、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【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】

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。