

## 審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イメンドカプセル80mg、同カプセル125mg、同カプセルセット

[一 般 名] アプレピタント

[申 請 者] 小野薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成23年9月29日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本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。

なお、再審査期間は平成 29 年 10 月 15 日までとされた。

## 審査報告書

平成 24 年 5 月 15 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]	イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット
[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 23 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 カプセル中、アプレピタントを 125mg 又は 80mg 含むカプセル剤、並びにイメンドカプセル 125mg 1 カプセル及びイメンドカプセル 80mg 2 カプセルにより構成される組み合わせ医薬品
[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

## 審査結果

平成 24 年 5 月 15 日

[販 売 名] イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット  
[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 23 年 9 月 29 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、12 歳以上の小児における本薬の有効性は期待でき、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、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] 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。

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名]	イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット
[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 23 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 カプセル中、アプレピタントを 125mg 又は 80mg 含むカプセル剤、並びにイメンドカプセル 125mg 1 カプセル及びイメンドカプセル 80mg 2 カプセルにより構成される組合わせ医薬品
[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]	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。 <u>他の制吐剤との併用において、通常、12 歳以上の小児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。</u>

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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。

#### 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

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐（以下、「CINV」）は、シスプラチン（以下、「CDDP」）等の抗悪性腫瘍剤を投与した際に、消化管粘膜の腸クロマフィン(enterochromaffin、以下、「EC」)細胞からのセロトニン(5-hydroxytryptamine、以下、「5-HT」)分泌が亢進し、消化管の 5-HT<sub>3</sub>受容体を介して延髄の嘔吐中枢を直接刺激、又は延髄の第 4 脳室の化学受容器引金帯(chemoreceptor trigger zone : CTZ)を介して嘔吐中枢を刺激することにより誘発される。また、5-HT と同様に消化管粘膜の EC 細胞内に存在するサブスタンス P の分泌が亢進し、中枢神経系のニューロキニン(neurokinin、以下、「NK」)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(Drug Metab Dispos 31: 785-791, 2003; Neuropharmacology 35: 1121-1129, 1996; Neuropharmacology 32: 799-806, 1993)。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(Clin J Oncol Nurs 6: 94-102, 2002; N Engl J Med 329: 1790-1796, 1993)、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。

アプレピタント（以下、「本薬」）は NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬であり、CINV に対して他の制吐剤と併用される。本邦では、「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）」の効能・効果で 2009 年 10 月に承認され、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤及びコルチコステロイドの 3 剤併用療法が普及しつつある（制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月第 1 版 日本癌治療学会編）。

申請者は、CINV は小児患者においても成人患者と同様に大きな課題となっていること、また、2008 年 3 月に「日本小児血液学会」から、同年 8 月に「日本小児がん学会」から厚生労働省に本薬の小児適応取得に関する要望書が提出されたことを踏まえて、カプセル剤の服用が可能な 12 歳以上 18 歳以下の患者を対象として開発に至った。

なお、本薬は、海外では CINV の予防の適応で 2012 年 2 月現在、欧米を含む世界 76 カ国において承認されているが、本薬のプロドラッグであり点滴静注用製剤であるホスアプレピタントも含めて、小児に対する臨床試験成績は国内外共に限られており、いずれも現時点では海外において小児に対する用法・用量は確立していない。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 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>

本薬の毒性試験成績については、初回承認申請時に提出され、審査されている。申請者は、本申請は 12 歳以上 18 歳以下の患者が対象であり、毒性については既に評価されていると考えられているが、海外における本薬の開発企業である Merck Sharp & Dohme 社による、XXXXXXXXXXを対象とした開発計画の一環として、以下の試験が新たに実施された。

#### (1) 生殖発生毒性試験

##### 1) 幼若ラットを用いた試験 (4.2.3.5.4-2 : 試験番号 TT#XXXXXXXXXX-7200)

雌雄幼若ラット (10 日齢) に溶媒 (ヒドロキシプロピルセルロース-シヨ糖-ラウリル硫酸ナトリウム水溶液)、本薬 20、500 又は 2,000mg/kg/日 (10、250 又は 1,000mg/kg を 1 日 2 回投与) を 7 週間反復経口投与した結果、本薬投与群で、包皮分離の遅延、ALP の減少又は減少傾向、カリウムの増加又は増加傾向、コレステロールの増加 (雌)、肝臓重量の増加及び甲状腺重量の増加又は増加傾向、肝細胞及び甲状腺濾胞細胞の肥大等が認められた。また、500mg/kg/日以上以上の群では陰開口の早期化、赤血球パラメータの減少、血小板数の増加等が認められた。なお、行動機能検査及び生殖能に関する検査において、本薬投与の影響は認められなかった。これらの所見のうち、5 週間の休薬期間において、臓器重量及び組織等への影響は回復又は回復傾向が認められたが、500mg/kg/日以上以上の雄で白血球数及びリンパ球数の減少、2,000mg/kg/日の雌では減少傾向が認められた。無毒性量は 20mg/kg/日 (10mg/kg、1 日 2 回投与) 未満と判断されている。

20mg/kg/日投与時の AUC<sub>0-24</sub> は雄 7.33±1.3µg·h/mL 及び雌 13.8±0.2µg·h/mL であり、ヒトの予定臨床用量における AUC<sub>0-24</sub> (28.1±10.4µg·h/mL)<sup>1</sup>を下回った(いずれも平均値±標準偏差)。

## (2) その他の試験

### 1) 幼若イヌを用いた試験 (4.2.3.7-1 : 試験番号 TT#■-9017) (参考資料)

雌雄幼若イヌ (14 日齢) にホスアプレピタントを 2、4 又は 6mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した結果、4mg/kg/日以上で子宮重量の高値、子宮内膜及び筋層の肥厚、膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、6mg/kg/日で精巣重量の低値、精巣間細胞の小型化が認められた。

## <審査の概略>

### (1) エストロゲン様作用について

機構は、幼若ラット及びイヌで認められた雌雄生殖器の所見が本薬のエストロゲン様作用によるものである可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬はエストロゲン受容体に対して特異的結合を示さず、また、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬がエストロゲンの血中濃度を増加させるという文献情報はない。さらに、17β エストラジオールをラットに投与すると精囊や卵巣の萎縮、子宮の扁平上皮化生及び乳腺の肥大が認められるが (Toxicological Science 44: 116-42, 1998)、本薬及びホスアプレピタントの幼若動物及び成熟動物を用いた反復投与毒性試験では認められていないことから、本薬及びホスアプレピタントの幼若動物の反復投与毒性試験で認められた生殖器の所見の発現機序は不明である。一方、本薬の幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、交尾率、受胎率、初期胚発生及び生殖器の病理組織学的検査について変化は認められておらず、生殖能への影響はなかったと考えられることから、本試験で認められた包皮分離の遅延及び膣開口の早期化は、幼若動物の発達及び成長後の生殖能に対して重大な影響を示唆するものではないと判断している。また、ホスアプレピタントの幼若イヌ反復静脈内投与毒性試験において認められた雌雄生殖器の変化は、4 週間の連日投与で認められ、変性や壊死等の組織傷害を示すものではなかったことから、休薬により回復し得る変化と考えられる。さらに、本申請における本薬の投与は長期に及ばないことを考慮すると、本薬が 12 歳以上 18 歳以下の生殖器発達に対し悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験において成熟前の一般観察の所見以外は、成熟後の内因性ホルモンの影響によって検出されなかった可能性も考えられ、本薬のエストロゲン様作用を完全に否定することはできないと考える。また、ヒトの臨床投与時の曝露量と比較して、幼若ラットの反復経口投与毒性試験において雌雄生殖器に影響が認められた投与量の曝露量に基づく安全域は設定できないこと、成熟イヌによる本薬の 5 週間及び 39 週間反復経

<sup>1</sup> 12 歳以上 18 歳以下の患者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03 : 本薬の投与量は 1 日目 125mg、2 及び 3 日目 80mg) における、本薬投与開始時点から 24 時間後までの AUC

口投与毒性試験において、前立腺、精巣及び卵巣の重量低下が認められていること（「平成21年7月9日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）、並びに本薬は性成熟以前又は成熟途中の患者に用いられる可能性が高いことから、添付文書において幼若動物で認められた生殖器への影響について情報提供するよう求めたところ、申請者により適切に対応がなされたことから、これを了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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。臨床薬理試験におけるヒト血漿中の本薬濃度の測定には、LC/MS/MS法が用いられた。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

###### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

###### (2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1：試験番号 ONO-7436-03 <20■年■月～20■年■月>）

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第Ⅲ相試験 1) 国内第Ⅲ相試験」の項参照。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表1に示した。

<表1 国内第Ⅲ相試験における本薬の薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>24h</sub> (ng/mL)	C <sub>48h</sub> (ng/mL)	C <sub>72h</sub> (ng/mL)
日本人小児患者	28,100±10,400	2,350±920	675±482	492±408	603±608

平均値±標準偏差、22例  
年齢平均値15歳（範囲：12～18歳）

###### (3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：試験番号 P097 <20■年■月～20■年■月>）

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第Ⅲ相試験 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表2に示した。

<表2 海外第Ⅲ相試験における本薬の薬物動態パラメータ>

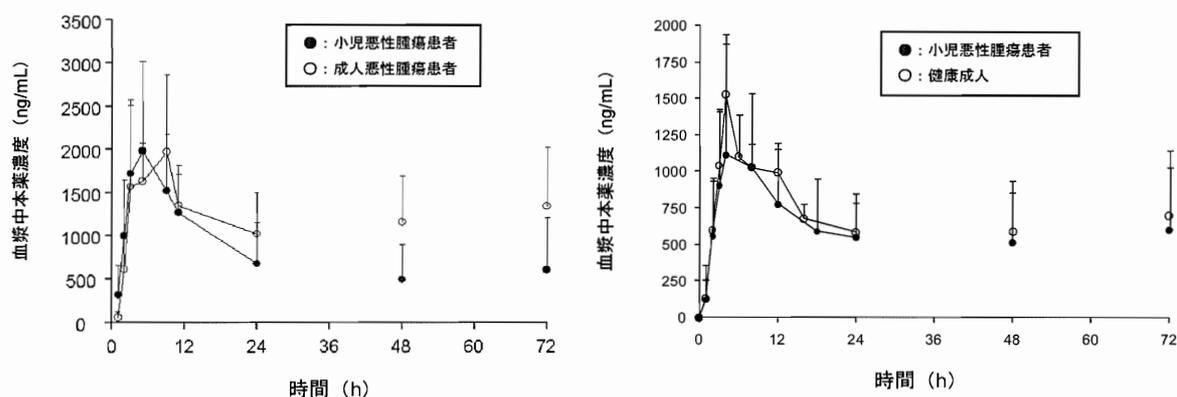
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>24h</sub> (ng/mL)	C <sub>48h</sub> (ng/mL)	C <sub>72h</sub> (ng/mL)
外国人小児患者	17,600±7,300	1,340±730	551±301	514±426	606±544

平均値±標準偏差、17例  
年齢平均値15歳（範囲：12～19歳）

## <審査の概略>

### (1) 12歳以上の小児と成人の薬物動態及び12歳以上の小児の国内外の薬物動態について

日本人の12歳以上の小児患者（ONO-7436-03）と成人患者（ONO-7436-02）<sup>2</sup>、及び外国人の12歳以上の小児患者（P097）と健康成人（P067）<sup>3</sup>における、本薬の血漿中濃度推移を図1に示した。



<図1 国内外の12歳以上の小児と成人における本薬の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（左図：日本人、右図：外国人）>

申請者は、12歳以上の小児と成人における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

外国人の12歳以上の小児患者及び健康成人に本薬を1日目に125mg、2及び3日目に80mg投与したとき、成人に対する12歳以上の小児の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、それぞれ0.78〔0.63, 0.98〕、0.81〔0.65, 1.02〕、0.83〔0.59, 1.16〕、0.67〔0.40, 1.13〕及び0.61〔0.35, 1.07〕であった。幾何平均値比は1を下回り、12歳以上の小児における曝露量は成人に比べて低くなる傾向が認められたが、幾何平均値比の90%信頼区間は概ね1を含んでいた。また、12歳以上の小児患者及び健康成人における本薬の血漿中濃度推移に大きな差異は認められなかった（図1右図）。

日本人の12歳以上の小児患者及び成人患者に本薬を1日目に125mg、2及び3日目に80mg投与したとき<sup>4</sup>、成人に対する12歳以上の小児の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、それぞれ1.04〔0.80, 1.37〕、0.92〔0.73, 1.15〕、0.61〔0.42, 0.90〕、0.35〔0.20, 0.61〕及び0.35〔0.19, 0.67〕であった。 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は12歳以上の小児と成人で同程度であったが、 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ では12歳以上の小児で低値を示す傾向が認められた。また、投与1日目の本薬の血漿中濃度推移は概ね同様の推移を示したが（図1左図）、トラフ濃度の平均値は12歳以上の小児で低値を示した。以上より、成人に比べて12歳以上の小児では曝露量が低くなる傾向が認められたが、12歳以上の小児及び成人のいずれにおいても個体

<sup>2</sup> 成人患者を対象とした国内薬物動態試験（抗悪性腫瘍剤、DEX、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤が併用されている）

<sup>3</sup> 健康成人を対象とした海外薬物相互作用試験（併用薬はなし）

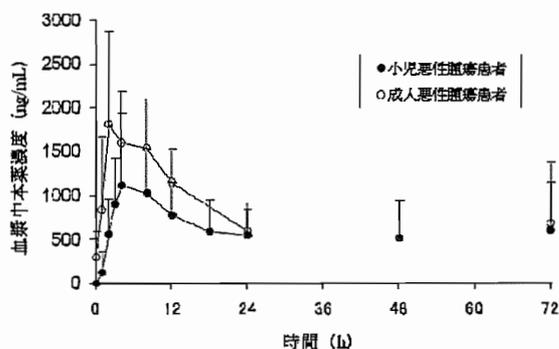
<sup>4</sup> 国内薬物動態試験（ONO-7436-02）は、実際は1日目に125mg、2～5日目に80mg投与された

間差が大きく、各薬物動態パラメータの分布の範囲は成人における分布の範囲に概ね含まれていた（図3）。

機構は、外国人では12歳以上の小児患者と健康成人で薬物動態が比較されているが、悪性腫瘍患者では多くの薬剤が併用投与されていることから、可能な限り条件を揃えるために成人についても悪性腫瘍患者の薬物動態データを用いて比較することが望ましいと考え、再度申請者に説明を求めた。また、本申請では海外第Ⅲ相試験（P097）も評価資料として提出されていることから、国内外の小児患者間での薬物動態の異同についても、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

外国人の12歳以上の小児患者（P097）と成人患者（P051）<sup>5</sup>における、本薬の血漿中濃度推移を図2に示した。



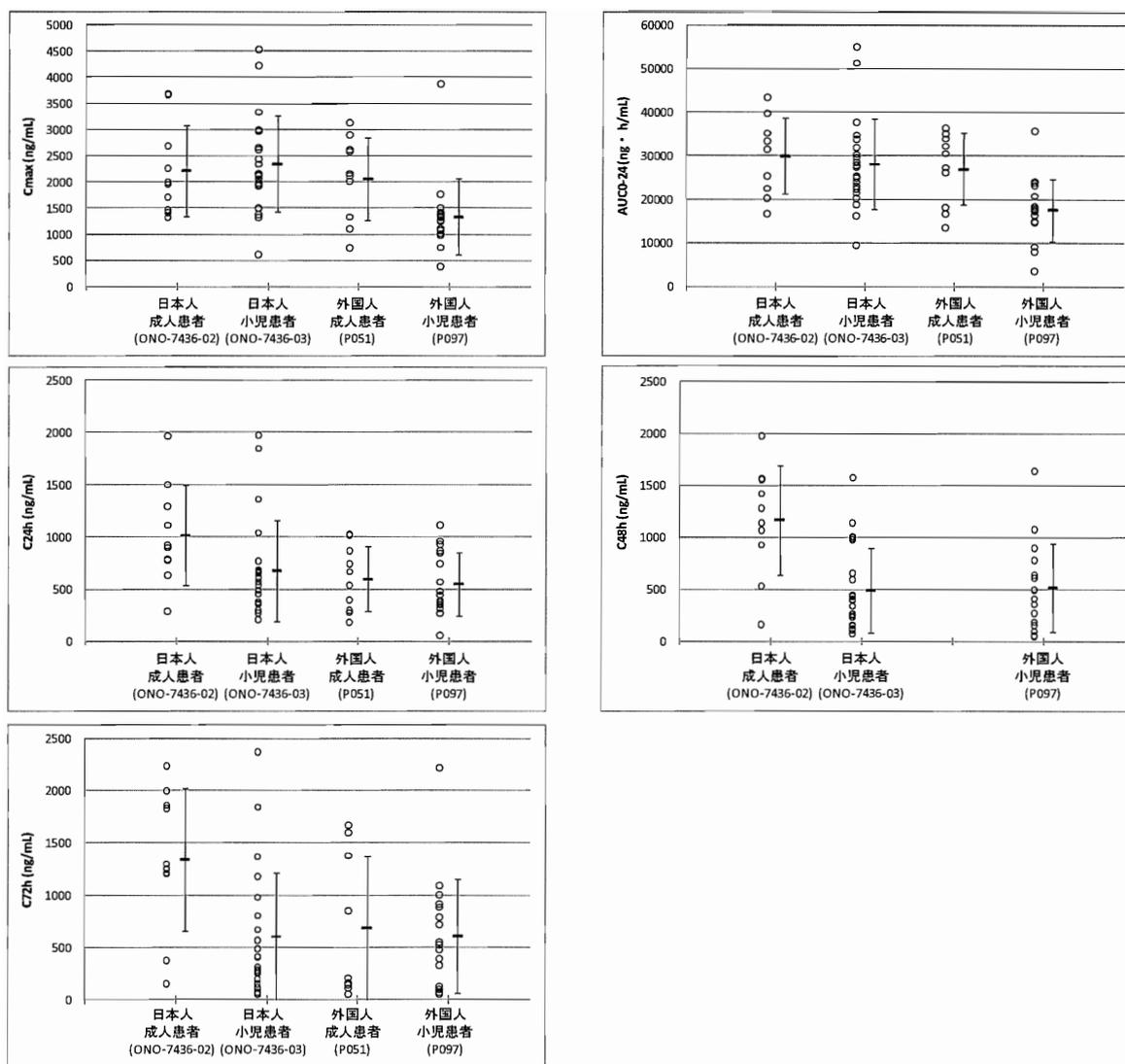
<図2 外国人の12歳以上の小児患者と成人患者における本薬の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）>

外国人の12歳以上の小児患者及び成人患者に本薬を1日目に125mg、2及び3日目に80mg投与したとき、成人に対する12歳以上の小児の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{24h}$ 及び $C_{72h}$ の幾何平均値比[90%信頼区間]は、それぞれ0.64[0.46, 0.87]、0.62[0.45, 0.85]、0.89[0.57, 1.40]及び1.05[0.45, 2.46]であった。 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は12歳以上の小児で低値を示す傾向が認められたが、 $C_{24h}$ 及び $C_{72h}$ では概ね類似していた。

また、日本人の12歳以上の小児患者（ONO-7436-03）、外国人の12歳以上の小児患者（P097）、日本人成人患者（ONO-7436-02）及び外国人成人患者（P051）における、本薬の薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ ）に関する分布図を図3に示した。

12歳以上の日本人小児患者と外国人小児患者の各パラメータを比較した場合、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ の平均値は日本人小児に比べて外国人小児で低値を示す傾向が認められたが、分布の範囲は概ね重なっており、大きな差異は認められなかった。 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ については、平均値及び分布の範囲ともに類似していた。

<sup>5</sup> ドセタキセル（60～100mg/m<sup>2</sup>）の単剤によるがん化学療法を2コース実施する予定の悪性腫瘍患者を対象とした薬物相互作用試験



<図3 各試験における本薬の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{24h}$ 、 $C_{48h}$ 及び $C_{72h}$ )の分布図 (平均値±標準偏差) >

機構は、12歳以上の小児と成人の薬物動態、及び12歳以上の小児の国内外の薬物動態について、以下のように考える。

12歳以上の小児と成人の薬物動態については、外国人の12歳以上の小児患者と健康成人では、小児患者で各パラメータについてやや低い傾向にあるものの顕著な違いはないと考えるが、患者同士で比較した場合、投与1日目の薬物動態 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ )は異なる傾向が認められた(図1右図及び図2)。一方、日本人では、投与1日目の薬物動態 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ )は12歳以上の小児患者と成人患者で大きな違いは認められないものの、投与2日目時点からの血中トラフ濃度については異なる傾向が認められた(図1左図)。申請者は、いずれも個体間差が大きく、各薬物動態パラメータの分布の範囲は成人における分布の範囲に概ね含まれていたと説明しており、機構としても申請者の説明に一定の理解は示すものの、小児と成人では年齢以外にも患者背景に差異等があり、比較条件に限界もある。したがって、上記の各図の検討から12歳以上の小児と成人間での薬物動態の異同について明確に判断することは困難と考

えるため、12歳以上の小児と成人の成績の比較については、有効性及び安全性の観点を重視して検討していく必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (3) 有効性について、及び(4) 安全性について」の項参照）。

12歳以上の日本人小児患者と外国人小児患者の薬物動態については、投与2日目時点からの血中トラフ濃度については国内外で同程度の傾向にあったが、投与1日目の薬物濃度 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$ ) は日本人に比べて外国人で低い傾向を示していた (図1)。申請者は国内外の小児患者における薬物動態について、各パラメータの分布の範囲は概ね重なっていることから大きな差異は認められなかったと説明しており、機構としても、申請者の説明に一定の理解を示すものの、小児と成人の比較と同様、比較条件に限界もある。したがって、上記の各図の検討から12歳以上の小児患者における国内外の薬物動態の異同について明確に判断することは困難と考える。なお、日本人及び外国人の健康成人を対象に同一プロトコル内で本薬を単独投与した薬物動態試験<sup>6</sup>では、国内外で大きな差異は認められていないことが示唆されている（「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」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>

国内第Ⅲ相試験1試験 (ONO-7436-03) 及び海外第Ⅲ相試験1試験 (P097) の成績が評価資料として提出された。

#### (1) 第Ⅲ相試験

##### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2 : 試験番号 ONO-7436-03 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

12歳以上18歳以下でがん化学療法<sup>7</sup>の施行が予定されている悪性腫瘍患者 (目標症例数22例) を対象に、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐 (以下、「CINV」) の予防に対する本薬の安全性、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。本薬は、1日目は最初に投与する中等度以上<sup>8</sup>の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始1時間30分前に、2及び3日目は朝食後 (午前8時~10時を目安) に経口投与することとされた。デキサメタゾン (以下、「DEX」)<sup>9</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、2及び3日目には本薬投与1時間後を目安に静脈内投与することとされた。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分前に静脈内投与することとされ、2日目以降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可能とされた。

<sup>6</sup> 日本人及び外国人の健康成人を対象に、プラセボ又は本薬160mgを1日1回42日間反復経口投与した薬物動態試験 (P083)

<sup>7</sup> シスプラチン (CDDP)、シクロフォスファミド (CPA)、カルボプラチン (CBDCA) のいずれかを含む

<sup>8</sup> 米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) ガイドライン Update 2006 (J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006) に従い Moderate 以上

<sup>9</sup> 本試験ではリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液が使用された

＜表 3 国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の用法・用量＞

		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
本薬群	本薬 (p.o.)	125mg	80mg	80mg		
	DEX (i.v.)	4mg	4mg	4mg		
	GRN (i.v.)	40µg/kg	40µg/kg*	40µg/kg*	40µg/kg*	40µg/kg*

p.o. : 経口投与、i.v. : 静脈内投与

\* : 2日目以降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可能

総投与症例 22 例全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）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。

安全性について、有害事象は 100.0%（22/22 例）に、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 31.8%（7/22 例）に認められた。10.0%以上に認められた有害事象を表 4 に、副作用を表 5 に示した。

＜表 4 国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）において 10.0%以上に認められた有害事象＞

	本薬群 (22 例)			本薬群 (22 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	22	嘔吐	22.7%	5
好中球数減少	95.5%	21	血中ナトリウム減少	22.7%	5
白血球数減少	90.9%	20	貧血	18.2%	4
リンパ球数減少	81.8%	18	便秘	18.2%	4
血小板数減少	81.8%	18	γ-GTP 増加	18.2%	4
ヘモグロビン減少	59.1%	13	しゃっくり	18.2%	4
赤血球数減少	54.5%	12	口内炎	13.6%	3
倦怠感	50.0%	11	発熱	13.6%	3
ヘマトクリット減少	50.0%	11	AST 増加	13.6%	3
食欲減退	50.0%	11	血中尿素増加	13.6%	3
悪心	45.5%	10	頭痛	13.6%	3

MedDRA/J ver.14.0

＜表 5 国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）において 10.0%以上に認められた副作用＞

	本薬群 (22 例)			本薬群 (22 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	31.8%	7	ヘモグロビン減少	13.6%	3
好中球数減少	18.2%	4	赤血球数減少	13.6%	3
白血球数減少	18.2%	4	ヘマトクリット減少	13.6%	3
リンパ球数減少	18.2%	4	血中ナトリウム減少	13.6%	3
血小板数減少	18.2%	4			

MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 9.1%（2/22 例：「発熱性好中球減少症」及び「粘膜障害」各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有効性について、0～120 時間<sup>10</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 45.5%（10/22 例）であり、その他「Total Control（嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし）」、「嘔吐なし」、「悪心なし」及び「救済治療なし」の患者割合は表 6 のとおりであった。

<sup>10</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 6 国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) の有効性に関する主な評価項目の結果>

評価項目	評価期間	患者割合 (例数)	[95%信頼区間]
Complete Response	全期間	45.5% (10/22 例)	[24.4, 67.8]
	急性期	68.2% (15/22 例)	[45.1, 86.1]
	遅発期	59.1% (13/22 例)	[36.4, 79.3]
Total Control	全期間	40.9% (9/22 例)	[20.7, 63.6]
嘔吐なし	全期間	63.6% (14/22 例)	[40.7, 82.8]
	急性期	72.7% (16/22 例)	[49.8, 89.3]
	遅発期	72.7% (16/22 例)	[49.8, 89.3]
悪心なし	全期間	50.0% (11/22 例)	[28.2, 71.8]
救済治療なし	全期間	59.1% (13/22 例)	[36.4, 79.3]
	急性期	81.8% (18/22 例)	[59.7, 94.8]
	遅発期	72.7% (16/22 例)	[49.8, 89.3]

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

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> (2) 国内第Ⅲ相試験」の項参照。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3 : 試験番号 P097 <20■年 ■月～20■年 ■月>)

12 歳以上 17 歳以下でがん化学療法<sup>11</sup>の施行が予定されている悪性腫瘍患者(目標症例数 50 例)を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同試験が海外 10 施設で実施された。

本試験は 2 部構成とされた。第 1 部の初回コースはプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較で実施され、第 2 部の初回コースは本薬群のみの非盲検下で実施された。また、第 1 部、第 2 部ともに 2～10 コースは本薬群のみの非盲検非対照で実施され、最大 10 コースまで継続可能とされた<sup>12</sup>。

用法・用量は、表 7 のとおりとされた。第 1 部初回コースのプラセボ又は本薬は、1 日目はがん化学療法開始 1 時間前に、投与 2 及び 3 日目は朝 (午前 8 時～10 時の間)<sup>13</sup>に経口投与することとされた。DEX<sup>14</sup>は、1 日目はがん化学療法開始 1 時間前に、投与 2～4 日目は朝 (午前 8 時～10 時の間)<sup>15</sup>に経口投与することとされた。プラセボ群はさらに夕 (午後 5 時～10 時の間)にも DEX を経口投与することとされた。オンダンセトロン (以下、「OND」) は 1 及び 2 日目に 1 日 3 回<sup>16</sup>静脈内投与することとされた。第 1 部の 2 コース以降及び第 2 部の用法・用量は、第 1 部初回コースの本薬群と同様とされた。

<sup>11</sup> CDDP、CPA、CBDCA のいずれかを含む、あるいは、以前のがん化学療法時に悪心及び/又は嘔吐が認められ今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者

<sup>12</sup> 初回コースを完了し、継続が可能と判断された患者が 2 コース以降も継続投与された

<sup>13</sup> 投与 2 日目もがん化学療法が実施される患者はがん化学療法開始 1 時間前

<sup>14</sup> 本試験ではデキサメタゾン錠が使用された

<sup>15</sup> 投与 2 日目もがん化学療法が実施される患者はがん化学療法開始 30 分前

<sup>16</sup> 投与 1 日目、及び投与 2 日目もがん化学療法が実施される患者は、がん化学療法開始 30 分前、最初の OND 投与から 4 時間後及び 8 時間後

<表 7 海外第Ⅲ相試験 (P097) の用法・用量 (第 1 部初回コース) >

		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
プラセボ群	本薬 (p.o.)	プラセボ	プラセボ	プラセボ	
	DEX (p.o.)	16mg	4mg (朝) 4mg (夕)	4mg (朝) 4mg (夕)	4mg (朝) 4mg (夕)
	OND (i.v.)	0.15mg/kg ×3 回	0.15mg/kg ×3 回		
本薬群	本薬 (p.o.)	125mg	80mg	80mg	
	DEX (p.o.)	8mg	4mg (朝) プラセボ (夕)	4mg (朝) プラセボ (夕)	4mg (朝) プラセボ (夕)
	OND* (i.v.)	0.15mg/kg ×3 回	0.15mg/kg ×3 回		

p.o. : 経口投与、i.v. : 静脈内投与  
\* : OND は最大 32mg/日まで

総投与症例 50 例 (第 1 部 : プラセボ群 18 例及び本薬群 28 例、第 2 部 : 本薬群 4 例) 全例が Modified Intention-to-Treat (以下、「MITT」) とされ、安全性解析対象集団とされた。また、MITT のうち第 1 部の 46 例 (プラセボ群 18 例及び本薬群 28 例) が主要な有効性解析対象集団とされた。なお、45 例 (第 1 部 : プラセボ群 17 例及び本薬群 25 例、第 2 部 : 本薬群 3 例) が 2 コース以降も継続された (2 コース以降は全例に本薬を投与)。また、第 1 部及び第 2 部の初回コースにおいて薬物動態用採血が行われた 18 例のうち、不完全なデータであった 1 例を除く 17 例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、初回コース (第 1 部と第 2 部を併合) の有害事象はプラセボ群 77.8% (14/18 例) 及び本薬群 84.4% (27/32 例) に、副作用はプラセボ群 16.7% (3/18 例) 及び本薬群 25.0% (8/32 例) に認められた。初回コース (第 1 部と第 2 部を併合) のいずれかの群で 10.0% 以上に認められた有害事象を表 8 に示した。初回コース (第 1 部と第 2 部を併合) のいずれかの群で 10.0% 以上に認められた副作用はなかった。

また、2~10 コースの本薬群の有害事象は 44.4% (20/45 例) に、副作用は 2.2% (1/45 例) に認められた。2~10 コースの本薬群で 10.0% 以上に認められた有害事象は「発熱性好中球減少症」26.7% (12/45 例) のみであった。

<表 8 海外第Ⅲ相試験 (P097) の初回コース (第 1 部と第 2 部を併合) において  
いずれかの群で 10.0% 以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (18 例)		本薬群 (32 例)			プラセボ群 (18 例)		本薬群 (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	浮動性めまい	0.0%	0	15.6%	5
発熱性好中球減少症	11.1%	2	25.0%	8	発熱	5.6%	1	12.5%	4
悪心	16.7%	3	21.9%	7	粘膜の炎症	0.0%	0	12.5%	4
嘔吐	16.7%	3	21.9%	7	好中球数減少	22.2%	4	9.4%	3
頭痛	5.6%	1	18.8%	6	白血球数減少	16.7%	3	9.4%	3
しゃっくり	5.6%	1	18.8%	6	食欲不振	11.1%	2	9.4%	3
上腹部痛	0.0%	0	15.6%	5	脱水	11.1%	2	6.3%	2
疲労	0.0%	0	15.6%	5	血中カリウム減少	11.1%	2	3.1%	1

MedDRA/J ver.9.1

死亡例はプラセボ群に 1 例 (「悪性新生物進行・呼吸困難」) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は初回コースではプラセボ群 16.7% (3/18 例) 及び本薬群 31.3% (10/32 例) に、2~10 コースの本薬群 42.2% (19/45 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた重篤な有害事象は、初回コースでは「発熱性好中球減少症」のみで、プラセボ群 11.1% (2/18 例) 及び本薬群 25.0% (8/32 例) であり、2~

10 コースの本薬群では「発熱性好中球減少症」26.7% (12/45 例)、「感染」及び「肺炎」各4.4% (2/45 例)であった。

有効性について、第1部の初回コースの0～120時間(全期間)における「CR」の患者割合はプラセボ群5.6% (1/18 例)及び本薬群28.6% (8/28 例)であり、「嘔吐なし」、「悪心なし」及び「救済治療なし」の患者割合は表9のとおりであった。

<表9 海外第Ⅲ相試験 (P097) の有効性に関する主な評価項目の結果 (第1部初回コース) >

評価項目	評価期間	プラセボ群 (18 例)		本薬群 (28 例)	
		患者割合 (例数)	[95%信頼区間]	患者割合 (例数)	[95%信頼区間]
Complete Response	全期間	5.6% (1/18 例)	[0.1, 27.3]	28.6% (8/28 例)	[13.2, 48.7]
	急性期	38.9% (7/18 例)	[17.3, 64.3]	60.7% (17/28 例)	[40.6, 78.5]
	遅発期	5.6% (1/18 例)	[0.1, 27.3]	35.7% (10/28 例)	[18.6, 55.9]
嘔吐なし	全期間	5.6% (1/18 例)	[0.1, 27.3]	32.1% (9/28 例)	[15.9, 52.4]
	急性期	44.4% (8/18 例)	[21.5, 69.2]	64.3% (18/28 例)	[44.1, 81.4]
	遅発期	5.6% (1/18 例)	[0.1, 27.3]	39.3% (11/28 例)	[21.5, 59.4]
悪心なし	全期間	17.6% (3/17 例*)	[3.8, 43.4]	44.4% (12/27 例*)	[25.5, 64.7]
	急性期	22.2% (4/18 例)	[6.4, 47.6]	42.9% (12/28 例)	[24.5, 62.8]
救済治療なし	全期間	22.2% (4/18 例)	[6.4, 47.6]	42.9% (12/28 例)	[24.5, 62.8]
	急性期	61.1% (11/18 例)	[35.7, 82.7]	71.4% (20/28 例)	[51.3, 86.8]
	遅発期	27.8% (5/18 例)	[9.7, 53.5]	50.0% (14/28 例)	[30.6, 69.4]

1 日目の最初に投与する嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与開始を0時間とし、全期間：0～120時間、急性期：0～24時間、遅発期：24～120時間

\*：データが欠測していた1例を除外

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> (3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

本申請では、本薬群のみを設定し非盲検下で実施された国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) と初回コースは比較対照群を設定し二重盲検下で実施された海外第Ⅲ相試験 (P097) の2試験が評価資料として提出されている。

がん化学療法を予定している小児の悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験に関しては、海外第Ⅲ相試験 (P097) においても組入れがはかどらず2回のプロトコル変更を実施しており、国内において検証的試験の実施が困難である点については理解できる。一方で、比較的小規模の国内試験から得られる情報は限られることから、機構は、不足する情報を補完するため、12歳以上の小児患者では比較条件に限界があり国内外の薬物動態の異同について明確に判断できないものの、日本人及び外国人の健康成人を対象に同一プロトコル内で本薬を単独投与した薬物動態試験 (P083) では国内外で大きな差異は認められていないことも考慮し、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 12歳以上の小児と成人の薬物動態及び12歳以上の小児の国内外の薬物動態について」の項参照)、海外の12歳以上の患者を対象とした試験成績、さらには成人の国内試験 (ONO-7436-01) 成績等も参考に、12歳以上の患者における有効性及び安全性について総合的に評価することとした。

### (2) 国内外の臨床試験デザインの差異について

機構は、海外第Ⅲ相試験 (P097) の評価にあたり、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) と海外第Ⅲ相試験 (P097) の初回コースの試験デザインの差異について検討した。盲検性以外の点で

試験成績に大きく影響を及ぼす可能性がある相違点としては、併用薬（DEX の用法・用量及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の種類と投与日数）の差異があるものの、機構は、以下の 1) 及び 2) の検討より、この点が本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

#### 1) DEX について

申請者は、併用する DEX の用法・用量等について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では医療現場における使用実態を参考に、リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液を選択し、用法・用量は、1～3 日目に 4mg を 1 日 1 回静脈内投与とした（表 3）。一方、海外第Ⅲ相試験（P097）では、デキサメタゾン錠を選択し、本薬群の用法・用量は、1 日目に 8mg、2～4 日目に 4mg を 1 日 1 回経口投与とした（表 7）。したがって、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）に比べて海外第Ⅲ相試験（P097）では、DEX は 1 日目の用量が多く、投与期間が 1 日長かった。

機構は、本薬の初回承認審査において、DEX に係る公表論文での知見や本薬と DEX の薬物相互作用試験（P041）の成績を踏まえると、DEX の用量が 20mg までの範囲内であれば、用量の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないと判断している（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。今般実施された 12 歳以上の患者の国内外の臨床試験における DEX の用量はいずれも 20mg 以下であることを踏まえると、DEX の用量の差異が本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、DEX の投与期間については、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）に比べて海外第Ⅲ相試験（P097）では 1 日長かったものの、海外第Ⅲ相試験（P097）の有効性は国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）よりも低い傾向にあったことを踏まえると（「(3) 有効性について」の項参照）、結果的に国内外の本薬群における「CR」の患者割合の大きさの違いに関する結論に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

なお、海外第Ⅲ相試験（P097）において DEX の用法・用量が本薬群とプラセボ群で異なっていることについては（表 7）、本薬と DEX の薬物相互作用試験（P041）における本薬併用時の DEX の曝露量の変動を踏まえて各投与群における DEX の曝露量が同程度になるよう DEX の用法・用量を設定したものであり、成人を対象とした臨床試験においても同様の設定がなされていたことから（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）、特に問題はないと考える。

#### 2) 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤について

申請者は、国内外の臨床試験で用いられた 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の選択理由及び用法・用量について、以下のように説明している。

併用する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤として、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では、国内で最も汎用されている GRN を選択し、用量は国内で承認されている 40μg/kg とした。GRN の投与期間は、小児悪性腫瘍の専門医の意見も踏まえ、原則として催吐性抗悪性腫瘍剤の投与 1 日目のみとした。ただし、医療現場における GRN の使用方法を考慮し、2 日目以降に中等度以

上の催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する場合はその投与日に限り GRN を予防的に投与しても良いこととした(表3)。一方、海外第Ⅲ相試験(P097)では、最初に開発された5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤で、その性質や用量反応が最も幅広く理解されているONDを選択し、用法・用量は添付文書の小児に対する用法・用量を参考に0.15mg/kgの1日3回投与とした。ONDの投与期間は、医療現場における使用実態から1日目及び2日目のみとした(表7)。

このように国内外臨床試験において5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の種類や用法・用量は異なるものの、いずれも実施国の規制当局で承認された用法・用量を用いて設定した。また、投与期間は国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)が1日目のみ(ただし条件により2日目以降の予防的投与が可能)であるのに対し、海外第Ⅲ相試験(P097)では2日間とした。この投与期間の違いが試験結果に及ぼした影響については、投与開始から3日目までの「CR」の患者割合から検討した。国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)及び海外第Ⅲ相試験(P097)における本薬群の24時間目までの「CR」の患者割合はそれぞれ68.2%(15/22例)及び60.7%(17/28例)、48時間目まではそれぞれ54.5%(12/22例)及び35.7%(10/28例)、72時間目まではそれぞれ54.5%(12/22例)及び28.6%(8/28例)であった。24~48時間目に初めて嘔吐を発現したあるいは救済治療を受けた患者割合が国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)に比べて海外第Ⅲ相試験(P097)で多い傾向が認められた。したがって、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の投与期間の違いが、有効性評価に大きな影響を与えた可能性は低いと考えられた。

機構は、CINVに対するOND及びGRNの比較臨床試験のメタアナリシスの結果(14試験、計6,467例)からONDとGRNの有効性は類似していると考えられること(Cancer 89: 2301-2308, 2000)、NCCNガイドライン(Antiemesis V.1, 2012)において「5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤は有効性が同等で副作用は軽度かつまれであることが示されている」、「ONDとGRNの有効性に違いは認められない」等の記載がなされていることも踏まえると、ONDとGRNの違いが本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

投与期間については、海外第Ⅲ相試験(P097)のONDは2日目までの投与とされていたのに対し、国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)では条件により2日目以降のGRNの予防的投与が可能とされていた点が異なっていた。国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)において2日目以降の投与状況について確認したところ、2日目は16例、3日目は15例、4日目及び5日目は5例<sup>17</sup>にGRNが投与されていた。このように国内第Ⅲ相試験(ONO-7436-03)では5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の投与期間が海外第Ⅲ相試験(P097)に比べて長い患者が多かったものの、申請者の説明にあるように国内外の試験における本薬群の72時間目までの「CR」の患者割合が48時間目までの「CR」の患者割合と大きな違いはなかったことを踏まえると、結果的に国内外の本薬群における「CR」の患者割合の大きさの違いに関する結論に大きな影響を及ぼした可能性は低いと機構は考える。

<sup>17</sup> 2日目以降に中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤が投与された患者は、2日目は17例、3日目は18例、4日目は8例、5日目は5例

(3) 有効性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討より、12 歳以上の患者における本薬を含む 3 剤併用療法の CINV に対する有効性は期待できると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内外の試験成績の比較

海外第Ⅲ相試験 (P097) (初回コース) 及び国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) における有効性に関する評価項目の結果は表 10 (表 6 及び表 9 参照) のとおりであった。

<表 10 海外第Ⅲ相試験 (P097) 及び国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) の有効性に関する主な評価項目の結果>

評価項目	評価期間	海外第Ⅲ相試験 (P097)		国内第Ⅲ相試験 (ONO-7463-03)
		プラセボ群 (18 例)	本薬群 (28 例)	本薬群 (22 例)
Complete Response	全期間	5.6% (1/18 例) [0.1, 27.3]	28.6% (8/28 例) [13.2, 48.7]	45.5% (10/22 例) [24.4, 67.8]
	急性期	38.9% (7/18 例) [17.3, 64.3]	60.7% (17/28 例) [40.6, 78.5]	68.2% (15/22 例) [45.1, 86.1]
	遅発期	5.6% (1/18 例) [0.1, 27.3]	35.7% (10/28 例) [18.6, 55.9]	59.1% (13/22 例) [36.4, 79.3]
嘔吐なし	全期間	5.6% (1/18 例) [0.1, 27.3]	32.1% (9/28 例) [15.9, 52.4]	63.6% (14/22 例) [40.7, 82.8]
	急性期	44.4% (8/18 例) [21.5, 69.2]	64.3% (18/28 例) [44.1, 81.4]	72.7% (16/22 例) [49.8, 89.3]
	遅発期	5.6% (1/18 例) [0.1, 27.3]	39.3% (11/28 例) [21.5, 59.4]	72.7% (16/22 例) [49.8, 89.3]
悪心なし	全期間	17.6% (3/17 例) * [3.8, 43.4]	44.4% (12/27 例) * [25.5, 64.7]	50.0% (11/22 例) [28.2, 71.8]
救済治療なし	全期間	22.2% (4/18 例) [6.4, 47.6]	42.9% (12/28 例) [24.5, 62.8]	59.1% (13/22 例) [36.4, 79.3]
	急性期	61.1% (11/18 例) [35.7, 82.7]	71.4% (20/28 例) [51.3, 86.8]	81.8% (18/22 例) [59.7, 94.8]
	遅発期	27.8% (5/18 例) [9.7, 53.5]	50.0% (14/28 例) [30.6, 69.4]	72.7% (16/22 例) [49.8, 89.3]
Total Control	全期間	5.6% (1/18 例) [0.1, 27.3]	28.6% (8/28 例) [13.2, 48.7]	40.9% (9/22 例) [20.7, 63.6]

患者割合 (例数) [95%信頼区間]

P097 試験の解析対象は第 1 部の初回コース

\*: データが欠測していた 1 例を除外

機構は、評価項目及び評価期間について、以下のように考える。

「CR」は、嘔吐の完全抑制、かつ発現した悪心に対する救済治療未施行の患者を評価する、悪心、嘔吐の総合的評価指標であり、本薬の成人を対象とした臨床試験でも有効性の主要な評価指標として使用されていることから、CINV の評価指標として設定されていた評価項目の中でも重要と考える。また、評価期間について、急性期 (24 時間以内) 及び遅発期 (2 日目以降 5 日目まで) のいずれの CINV も評価に含まれる「全期間 (0~120 時間)」としたことも問題ないと考える。

有効性の結果について、海外第Ⅲ相試験 (P097) は、全期間の「CR」の患者割合についてプラセボ群に対する本薬群の優越性を統計的に示す計画ではなかったものの、「CR」及びその他の有効性の評価項目の患者割合はプラセボ群に比べて本薬群で高く、特に遅発期の「CR」及び「嘔吐なし」の割合はプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向にあった。一方、海外第Ⅲ

相試験 (P097) の「CR」及びその他の項目の結果は、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) に比べて低い傾向にあった。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) に比べて海外第Ⅲ相試験 (P097) の有効性が低い傾向にある理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) に比べて海外第Ⅲ相試験 (P097) の「CR」の患者割合が低い傾向が認められた理由について、試験デザイン、患者背景、薬物動態の差異等を検討した。その結果、以下に示すように、がん腫の違いによるがん化学療法のレジメンの違いが影響を与えた可能性が考えられた。

国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) における投与された抗悪性腫瘍剤別の患者割合はシスプラチン (以下、「CDDP」) 45.5% (10/22 例)、シクロホスファミド (以下、「CPA」) 40.9% (9/22 例) 及びカルボプラチン (以下、「CBDCA」) 18.2% (4/22 例) であり、それぞれの全期間の「CR」の患者割合は、CDDP 20.0% (2/10 例)、CPA 66.7% (6/9 例)、CBDCA 50.0% (2/4 例) であった。一方、海外第Ⅲ相試験 (P097) の本薬群における投与された抗悪性腫瘍剤別の患者割合は CDDP 89.3% (25/28 例)、CPA 14.3% (4/28 例) 及び CBDCA 0.0% (0/28 例) であり、それぞれの全期間の「CR」の患者割合は、CDDP 32.0% (8/25 例) 及び CPA 0.0% (0/4 例) であった。CPA 投与例は少数ではあるものの、国内外で「CR」の患者割合に違いが認められた。これは、CPA の平均投与量 (平均値±標準偏差) が国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) で  $1,536.58 \pm 445.34 \text{mg/m}^2$  あったのに比べて海外第Ⅲ相試験 (P097) で  $2,233.79 \pm 1,179.01 \text{mg/m}^2$  と高いことが影響した可能性が考えられた。その他、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) で全期間の「CR」の患者割合が 50.0% (2/4 例) であった CBDCA を投与された患者が海外第Ⅲ相試験 (P097) ではないなかったことも国内外の差の一因と考えられた。

機構は、国内外の臨床試験において「CR」の患者割合に差が認められた原因として、抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量が影響したとの申請者の考察について理解はできると考えるが、国内外の臨床試験は共に症例数が限られており、患者背景別の詳細な検討は困難であることから、抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量の影響については、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

## 2) 成人の試験成績との比較

機構は、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) の「CR」、「嘔吐なし」及び「救済治療なし」の患者割合は、成人の国内試験 (ONO-7436-01) に比べて劣る傾向が認められたこと (表 11)、及び海外においても海外第Ⅲ相試験 (P097) (初回コース) は成人の海外試験に比べて「CR」の患者割合が低いこと (表 12) について申請者に見解を求めた。

<表 11 日本人の有効性に関する主な評価項目の結果>

評価項目*	評価期間	成人 (ONO-7436-01) **		小児 (ONO-7463-03)
		プラセボ群	本薬群***	本薬群
Complete Response	全期間	50.3% (75/149 例)	70.5% (103/146 例)	45.5% (10/22 例)
	急性期	83.3% (125/150 例)	87.0% (127/146 例)	68.2% (15/22 例)
	遅発期	51.7% (77/149 例)	72.6% (106/146 例)	59.1% (13/22 例)
Total Control	全期間	24.2% (36/149 例)	33.6% (49/146 例)	40.9% (9/22 例)
嘔吐なし	全期間	51.0% (76/149 例)	76.7% (112/146 例)	63.6% (14/22 例)
	急性期	83.3% (125/150 例)	89.7% (131/146 例)	72.7% (16/22 例)
	遅発期	53.0% (79/149 例)	78.8% (115/146 例)	72.7% (16/22 例)
救済治療なし	全期間	79.2% (118/149 例)	80.8% (118/146 例)	59.1% (13/22 例)
	急性期	96.0% (144/150 例)	95.2% (139/146 例)	81.8% (18/22 例)
	遅発期	79.9% (119/149 例)	82.2% (120/146 例)	72.7% (16/22 例)

\* : 両試験に共通の評価項目

\*\* : 20 歳以上で CDDP 70mg/m<sup>2</sup> 以上を含むがん化学療法が施行された患者が対象

\*\*\* : 1 日目 125mg、2~5 日目 80mg 投与

<表 12 外国人の Complete Response の患者割合>

評価項目	評価期間	成人 (P052 と P054 の併合) *		小児 (P097)	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
Complete Response	全期間	47.8% (250/523 例)	67.7% (352/520 例)	5.6% (1/18 例)	28.6% (8/28 例)
	急性期	73.2% (383/523 例)	86.0% (447/520 例)	38.9% (7/18 例)	60.7% (17/28 例)
	遅発期	51.2% (268/523 例)	71.5% (372/520 例)	5.6% (1/18 例)	35.7% (10/28 例)

\* : 18 歳以上で CDDP 70mg/m<sup>2</sup> 以上を含むがん化学療法が施行された患者が対象

申請者は、以下のように回答した。

国内試験成績について、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) における CDDP 投与群の全期間における「CR」の患者割合は 20.0% (2/10 例) であり (「3」CDDP 投与の有無別の有効性の項参照)、全ての患者に CDDP が投与された成人の国内試験 (ONO-7436-01) の全期間における「CR」の患者割合 70.5% (103/146 例) に比べて低かった。CDDP の平均投与量 (平均値±標準偏差) は、成人の国内試験 (ONO-7436-01) が 76.95±5.63mg/m<sup>2</sup> であるのに対し、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) の CDDP 投与群では 106.00±11.23mg/m<sup>2</sup> であったことから、成人に比べてより高用量の CDDP が投与されていたために「CR」の患者割合が低くなり、全体の成績にも影響を与えたと考える。

海外試験成績について、成人の海外第Ⅲ相試験 (P052 と P054 の併合) におけるプラセボ群及び本薬群の全期間における「CR」の患者割合はそれぞれ 47.8% (250/523 例) 及び 67.7% (352/520 例) であり、その差は 19.9%であった。一方、海外第Ⅲ相試験 (P097) におけるプラセボ群及び本薬群の全期間における「CR」の患者割合はそれぞれ 5.6% (1/18 例) 及び 28.6% (8/28 例) であり、その差は 23.0%であった。したがって、全期間における「CR」の患者割合について本薬群とプラセボ群との差は成人と大きく異ならなかった。プラセボ群だけでなく本薬群においても成人と比較して「CR」の患者割合が低いことから、小児は成人と比較して抗悪性腫瘍剤の催吐性刺激に対する感受性が高い可能性があることが要因の一つと考えられる。

なお、成人と小児の悪心、嘔吐リスクの違いについて、国内外の制吐薬ガイドラインの記載や疫学的調査で直接検証された情報はない。ただし、制吐薬適正使用ガイドライン (2010 年 5 月第 1 版 日本癌治療学会編) には悪心、嘔吐と関連する因子として、年齢 (50 歳未満でリスクが高い)、性別、アルコール摂取量が記載されており、年齢が低い方が悪心、嘔吐のリスクが高い可能性はあると考えられる。

また、10歳代の思春期の小児悪性腫瘍患者では一度嘔吐が発現するとそれ以降のがん化学療法で予測性嘔吐が発現する確率が高く、がん化学療法の継続にも支障をきたしており、海外第Ⅲ相試験（P097）の本薬群の全期間における「CR」の患者割合が28.6%であったとしても、成人と比較して強力ながん化学療法を受ける（CDDPの投与量が多い、中等度及び高度催吐性抗悪性腫瘍剤の複数日投与等）小児悪性腫瘍患者に対しては非常に有用である、という専門医の意見を踏まえ、プラセボ群の5.6%に対する本薬群の28.6%という値は臨床的に意義のある数値と判断した。

機構は、以下のように考える。

国内外のいずれにおいても、12歳以上の患者の臨床試験成績は成人に比べて劣る傾向があるものの、海外第Ⅲ相試験（P097）では「CR」及びその他の評価項目の患者割合について、本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向にあり（表10）、「CR」の患者割合についてプラセボ群との群間差は成人と同程度であった。また、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）における本薬投与時の成績は、海外第Ⅲ相試験（P097）の本薬群に比べて劣る傾向は認められなかった。以上より、機構は、DEX及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の2剤併用療法に対する本薬の上乗せ効果は、12歳以上の患者においても期待できると考える。

### 3) CDDP投与の有無別の有効性

CINVは、抗悪性腫瘍剤の種類によってその発現リスクが異なるが、抗悪性腫瘍剤の中でもCINVのリスクが高いとされるCDDP投与の有無別の全期間における「CR」の患者割合は表13のとおりであった。

<表13 CDDP投与の有無別の全期間における Complete Response の患者割合>

	海外第Ⅲ相試験（P097）		国内第Ⅲ相試験（ONO-7463-03）
	プラセボ群（18例）	本薬群（28例）	本薬群（22例）
CDDP投与あり	5.9%（1/17例）	32.0%（8/25例）	20.0%（2/10例）
CDDP投与なし	0.0%（0/1例）	0.0%（0/3例）	66.7%（8/12例）

機構は、海外第Ⅲ相試験（P097）のCDDP投与ありの患者において、本薬群ではプラセボ群に比べて「CR」の患者割合が高い傾向が認められたこと、また、CDDP投与なしの「CR」の患者割合より低かったものの、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）のCDDP投与ありの患者においても「CR」が認められていることを確認した。

CDDP以外の催吐性抗悪性腫瘍剤であるCPA及びCBDCAについては、投与患者が海外第Ⅲ相試験（P097）では4例及び1例、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では9例及び4例に留まり、CPA及びCBDCAの投与と本薬の有効性との関係について検討することは困難であった。

### 4) 繰返し投与時の有効性について

海外第Ⅲ相試験（P097）では、第1部及び第2部ともに、初回コースが完了した患者は、2コースから最大10コースまでの投与が可能とされていた。海外第Ⅲ相試験（P097）の複数コ

ースにおける有効性について、「救済治療の有無」は評価されていなかったため、「嘔吐なし」及び「悪心なし」の患者割合は表 14 に示したとおりであった。

検討された範囲（最大 10 コース）において、5 コース以上実施された患者は 10 例に満たず十分な検討は困難であるが、「嘔吐なし」及び「悪心なし」の患者割合が低下する傾向は認められなかった。

本邦では複数コースに本薬が投与された試験成績はなく、また、海外第Ⅲ相試験（P097）の成績も限られたものであることから、機構は、製造販売後調査等において本薬の複数コース使用例についての情報を収集する必要があると考える。

<表 14 海外第Ⅲ相試験（P097）における複数コースの有効性に関する主な評価項目の結果>

コース数	本薬群			
	嘔吐なし		悪心なし	
	患者割合（例数）	[95%信頼区間]	患者割合（例数）	[95%信頼区間]
初回	32.1% (9/28 例)	[15.9, 52.4]	44.4% (12/27 例) *	[25.5, 64.7]
2	56.8% (25/44 例)	[41.0, 71.7]	68.2% (30/44 例)	[52.4, 81.4]
3	65.6% (21/32 例)	[46.8, 81.4]	78.1% (25/32 例)	[60.0, 90.7]
4	63.6% (14/22 例)	[40.7, 82.8]	77.3% (17/22 例)	[54.6, 92.2]
5	87.5% (7/8 例)	[47.3, 99.7]	100.0% (8/8 例)	[63.1, 100.0]
6	100.0% (6/6 例)	[54.1, 100.0]	100.0% (6/6 例)	[54.1, 100.0]
7	100.0% (3/3 例)	[29.2, 100.0]	100.0% (3/3 例)	[29.2, 100.0]
8	100.0% (3/3 例)	[29.2, 100.0]	100.0% (3/3 例)	[29.2, 100.0]
9	100.0% (1/1 例)	[2.5, 100.0]	100.0% (1/1 例)	[2.5, 100.0]
10	100.0% (1/1 例)	[2.5, 100.0]	100.0% (1/1 例)	[2.5, 100.0]

初回コースは第 1 部の本薬群、2 コース以降は第 1 部と第 2 部の併合

\*：データが欠測していた 1 例を除外

#### (4) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) の検討より、12 歳以上の患者においても本薬を含む 3 剤併用療法の安全性について許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### 1) 臨床試験における有害事象について

###### ① 国内外の主な有害事象の発現状況について

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）において 10.0%以上に発現した有害事象は表 4、副作用は表 5、及び海外第Ⅲ相試験（P097）において 10.0%以上に発現した有害事象は表 8 のとおりであった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の有害事象発現率が海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて高い傾向にあることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の有害事象の発現率が海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて高い傾向がある理由を考察するため、有害事象の定義、比較的発現率が高かった（5.0%以上）の有害事象のうち試験間で発現率に大きな違いがある有害事象、試験デザインの違いが及ぼす影響について検討した。その結果、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて、血球系の有害事象の発現率が高く、その他の有害事象の発現率は両試験間で概ね類似しており、海外第Ⅲ相試験（P097）では本薬群とプラセボ群の発現率も類似していた。国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で血球系の有害事象の発現率が高かった一因とし

て、治験実施計画書で規定された臨床検査の最終規定日における有害事象の評価方法の違いが考えられた。国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の臨床検査の規定日は、治験薬投与開始前、6日目及び15日目であり、15日目（採用幅は+7日）までに報告された有害事象を解析対象とした。一方、海外第Ⅲ相試験（P097試験）の臨床検査の規定日は、治験薬投与開始前、6～8日目及び19～29日目であったが、19～29日目は有害事象などのフォローアップを目的としており、治験薬最終投与後14日目（投与開始から18日目）までに報告された有害事象を解析対象としていた。この最終規定日における有害事象の評価方法の違いが、がん化学療法で遅発的に発現する血球系の有害事象の発現率の違いに影響したと考えられた。

そこで、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）と海外第Ⅲ相試験（P097）における臨床検査値の有害事象について、8日目までと9日目以降の発現状況を比較検討した。8日目までの臨床検査値の有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の本薬群 100.0%（22/22例）、海外第Ⅲ相試験（P097）（初回コース）のプラセボ群 22.2%（4/18例）及び本薬群 18.8%（6/32例）であった。9日目以降での臨床検査値の有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の本薬群 90.9%（20/22例）、海外第Ⅲ相試験（P097）（初回コース）のプラセボ群 16.7%（3/18例）、本薬群 12.5%（4/32例）であった。国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて発現率の高かった血球系の有害事象のうち、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で発現率が10.0%以上であった事象の時期別（8日目までと9日目以降）の発現状況を表15に示した。

<表15 いずれかの群で10.0%以上に認められた血球系有害事象の時期別発現状況>

発現時期	1～8日目			9日目～		
	海外第Ⅲ相試験（P097） （初回コース）		国内第Ⅲ相試験 （ONO-7463-03）	海外第Ⅲ相試験（P097） （初回コース）		国内第Ⅲ相試験 （ONO-7463-03）
試験	プラセボ群 （18例）	本薬群 （32例）	本薬群 （22例）	プラセボ群 （18例）	本薬群 （32例）	本薬群 （22例）
有害事象（全体）	72.2% （13例）	65.6% （21例）	100% （22例）	44.4% （8例）	62.5% （20例）	95.5% （21例）
臨床検査（全体*）	22.2% （4例）	18.8% （6例）	100% （22例）	16.7% （3例）	12.5% （4例）	90.9% （20例）
好中球数減少	16.7% （3例）	6.3% （2例）	40.9% （9例）	5.6% （1例）	3.1% （1例）	54.5% （12例）
白血球数減少	16.7% （3例）	6.3% （2例）	68.2% （15例）	0.0% （0例）	3.1% （1例）	22.7% （5例）
リンパ球数減少	0.0% （0例）	0.0% （0例）	77.3% （17例）	0.0% （0例）	0.0% （0例）	4.5% （1例）
血小板数減少	5.6% （1例）	0.0% （0例）	31.8% （7例）	0.0% （0例）	6.3% （2例）	50.0% （11例）
ヘモグロビン 減少	0.0% （0例）	0.0% （0例）	18.2% （4例）	5.6% （1例）	3.1% （1例）	45.5% （10例）
赤血球数減少	0.0% （0例）	0.0% （0例）	18.2% （4例）	5.6% （1例）	0.0% （0例）	40.9% （9例）
ヘマトクリット 減少	0.0% （0例）	0.0% （0例）	13.6% （3例）	0.0% （0例）	0.0% （0例）	40.9% （9例）

\*：血球系以外の事象も含む

海外第Ⅲ相試験（P097）（初回コース）に比べて国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で9日目以降に血球系の有害事象がより多く認められたことから、最終規定日における有害事象の評価方法の違いが、それぞれの試験の有害事象発現率の違いに影響したと考えられた。

その他、抗悪性腫瘍剤の投与経験がある患者の組入れ割合の違いも一因と考えられた。海外第Ⅲ相試験（P097）の抗悪性腫瘍剤の投与経験について、試験開始前の30日間で抗悪性腫瘍剤が投与されていた患者はプラセボ群で7/18例、本薬群で6/32例と少なかった。一方、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）ではほとんどの患者で試験開始以前に抗悪性腫瘍剤の投与経験を有していた<sup>18</sup>。したがって、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では試験組入れ前に既に抗悪性腫瘍剤の投与経験がある患者が多く含まれており、がん化学療法に伴う血球系の有害事象が発現しやすい状況にあった可能性が推察された。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて有害事象の発現率が高く、特に血球系に関連する有害事象の発現率が高かった。申請者は、この理由について、臨床検査の最終規定日における有害事象の評価方法の違いが影響したと説明しているが、評価規定日の違いが影響しない8日目までの臨床検査値及び血球系の有害事象の発現率においても、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の方が海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて明らかに高い傾向があることから、申請者の説明は妥当性に欠けると考える。また、抗悪性腫瘍剤の投与経験については、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）と海外第Ⅲ相試験（P097）では治療歴の調査期間が異なるため比較は困難であり、抗悪性腫瘍剤の投与経験がどの程度影響しているのか不明と考える。

国内試験での血球系の有害事象の発現率が海外試験に比べて高い傾向は、成人においても認められていた。成人においては、国内外のいずれの試験においても本薬群と対照群との有害事象の発現状況に問題となる差異はなかったこと（「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」参照）を踏まえると、血球系の有害事象の発現は本薬ではなく抗悪性腫瘍剤による影響が大きかったものとする。外国人に比べて日本人で血球系の有害事象の発現率が高かったことについては、その理由は明らかになっていないが、成人における有害事象の発現状況を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）での血球系の有害事象の発現率が海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて高い傾向にあることをもって12歳以上の患者に対して本薬の使用を制限する必要性は乏しいと考える。また、本薬は成人と同様に小児のがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師の管理下で使用されること、血球系減少は抗悪性腫瘍剤の副作用であり医療現場では十分注意が払われていることを踏まえると、血球系の有害事象発現率の国内外差に関する新たな注意喚起は不要と考える。

## ② 死亡例及び重篤な有害事象について

海外第Ⅲ相試験（P097）のプラセボ群で1例（「悪性新生物進行・呼吸困難」）死亡例が認められたが、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）の本薬群に死亡例は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）で

<sup>18</sup> CDDPの投与経験あり10/22例、CBDCAの投与経験あり4/22例、CPAの投与経験あり8/22例。また、CDDP、CBDCA及びCPA以外の抗悪性腫瘍剤投与経験は20/22例であった。なお、投与時期の情報は収集していないため、試験開始前30日間の投与の有無については不明である。

認められた死亡例以外の重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。なお、投与中止に至った有害事象は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）共に認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）における重篤な有害事象は 9.1%（2/22 例、「発熱性好中球減少症」及び「粘膜障害」各 1 例）に認められたが、いずれもがん化学療法、放射線療法あるいは陽子線治療に伴う事象とされ、治験薬との因果関係は否定された。海外第Ⅲ相試験（P097）における死亡例以外の重篤な有害事象は、初回コースのプラセボ群 16.7%（3/18 例）及び本薬群 31.3%（10/32 例）に、2～10 コースの本薬群 42.2%（19/45 例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた重篤な有害事象は、初回コースでは「発熱性好中球減少症」のみで、プラセボ群 11.1%（2/18 例）及び本薬群 25.0%（8/32 例）であり、2～10 コースの本薬群では「発熱性好中球減少症」26.7%（12/45 例）、「感染」及び「肺炎」各 4.4%（2/45 例）であった。本薬群で最も多く認められた重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」であったが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

<表 16 重篤な有害事象（国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097））>

		有害事象名
国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03)	本薬群 (2/22 例)	発熱性好中球減少症 粘膜障害
	プラセボ群 (3/18 例) (初回コース)	発熱性好中球減少症・カテーテル留置部位感染 発熱性好中球減少症・盲腸炎・尿路感染 薬物毒性・表皮融解・尿閉・悪性新生物進行・呼吸困難
海外第Ⅲ相試験 (P097)	本薬群 (10/32 例) (初回コース)	発熱性好中球減少症 7 例 発熱性好中球減少症・带状疱疹 体重減少・嘔吐 過量投与（DEX）
	本薬群 (19/45 例) (2～10 コース)	発熱性好中球減少症 7 例 発熱性好中球減少症・皮下組織膿瘍・膿瘍 発熱性好中球減少症・血小板数減少・ヘモグロビン減少 発熱性好中球減少症・蜂巣炎・带状疱疹 発熱性好中球減少症・敗血症 発熱性好中球減少症・出血性膀胱炎 肺炎・痙攣・髄膜炎 感染・発熱・医療用具関連感染 感染・白血球数減少 下痢・顆粒球減少症 術後感染・肺炎 疲労・血中マグネシウム増加 創傷感染

機構は、「発熱性好中球減少症」が本薬群で多く認められたことについて申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「発熱性好中球減少症」がプラセボ群に比べて本薬群で多く認められたことについて、好中球減少のリスクとなる併用薬の使用状況及び抗悪性腫瘍剤の投与について検討したが、群間で大きな差異は認められなかった。海外第Ⅲ相試験（P097）の初回コースにおける器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の有害事象は、プラセボ群 22.2%（4/18 例）及び本薬群 9.4%（3/32 例）であり、プラセボ群で多く認められた。また、「好中球数減少」は、プラセボ群 22.2%（4/18 例）及び本薬群 9.4%（3/32 例）でありプラセボ群に多く認められた。一

方、「発熱」はプラセボ群 5.6% (1/18 例) 及び本薬群 12.5% (4/32 例) であり本薬群に多く認められた。「発熱」、「好中球数減少」はいずれも重篤ではなく本薬群の「好中球数減少」の 1 例を除き治験薬との因果関係が否定された。したがって、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」と、「発熱」及び「好中球数減少」の発現状況に特定の傾向はないと考え、「発熱性好中球減少症」がプラセボ群に比べて本薬群で多く認められた理由は、患者数が少ないことに基づく偶発的な結果と考えた。

機構は、重篤な有害事象の多くは血球系の減少に関連する事象であり、抗悪性腫瘍剤による影響も大きいと考える。また、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) では特定の有害事象が多く認められる傾向はなかったことを確認した。しかし、海外第Ⅲ相試験 (P097) では、因果関係は否定されているものの「発熱性好中球減少症」が本薬群で多く認められたことから、製造販売後調査等において、「発熱性好中球減少症」等の重篤な有害事象の発現状況について確認すべきと考える (「2) 成人の臨床試験成績との比較」の項参照)。

## 2) 成人の臨床試験成績との比較

機構は、本薬の安全性について、成人を対象とした臨床試験と比較検討するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験 (ONO-7436-03) において発現率が 50.0%以上かつ成人の国内試験 (ONO-7436-01)<sup>19</sup>に比べて 10.0%以上発現率が高かった有害事象は、「好中球数減少」95.5% (21/22 例)、「白血球数減少」90.9% (20/22 例)、「リンパ球数減少」及び「血小板数減少」各 81.8% (18/22 例)、「ヘモグロビン減少」59.1% (13/22 例)、「赤血球数減少」54.5% (12/22 例)、「ヘマトクリット減少」及び「倦怠感」各 50.0% (11/22 例)であった。成人に比べて血球系に関連する事象の発現率が高い理由として、一般的に小児固形腫瘍は抗悪性腫瘍剤への感受性が成人固形腫瘍に比べて高いため、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ことや、本試験に参加した患者の多くは既に複数回のがん化学療法を施行され、がん化学療法に伴う血液毒性が発現しやすい状況であったことが考えられた。

海外第Ⅲ相試験 (P097) (初回コース) において、5 例以上に認められた有害事象は、「発熱性好中球減少症」、「悪心」、「嘔吐」、「頭痛」、「しゃっくり」、「上腹部痛」、「疲労」及び「浮動性めまい」であり、いずれも外国人の成人を対象とした試験 (P052 と P054 の併合) の発現率を上回っていたが、このうち副作用で 3 例以上に認められたのは「しゃっくり」15.6% (5/32 例)のみであった。重篤な有害事象については、本薬群で成人と比較して 5.0%以上発現率が高かった事象は「発熱性好中球減少症」で、海外第Ⅲ相試験 (P097) 25.0% (8/32 例) 及び成人対象臨床試験 (P052 及び P054 の併合) 1.3% (7/544 例) であったが、海外第Ⅲ相試験 (P097) で認められた「発熱性好中球減少症」の転帰はすべて回復であり治験薬との因果関係は否定された (「1) 臨床試験における有害事象について ② 死亡例及び重篤な有害事象について」の項参照)。

<sup>19</sup> プラセボ群、40/25 mg 群、125/80 mg 群の中で、最も高い発現率で検討

以上より、12歳以上の患者における本薬の安全性は国内外共に良好と考えるが、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の検討例数は22例と限られており、承認後も引き続き安全性情報の収集に努める必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）における有害事象について、成人の国内試験（ONO-7436-01）に比べて発現率が高かった血球系の有害事象については、抗悪性腫瘍剤の影響が大きいと考える。また、その他の事象については、成人の国内試験（ONO-7436-01）と比べて特に問題となる傾向は認められなかったことを確認した。しかし、海外第Ⅲ相試験（P097）では、因果関係は否定されているものの「発熱性好中球減少症」が成人に比べて多く認められたこと、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）に組み入れられた症例数は限られていたことから、製造販売後調査において「発熱性好中球減少症」等の重篤な有害事象の発現状況について確認していく必要があると考える。

### 3) 成人における製造販売後の安全性情報について

申請者は、国内外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

海外の最新の安全性定期報告（Periodic Safety Update Report）によると、調査期間中（2010年9月26日～2011年3月25日）の全世界における本薬の推定治療コース数は約300万コースで、重篤な副作用43報告を含む、191の自発報告と臨床試験からの3報告があった。この調査期間中に Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）の改訂があり、安全性に関する事項として、高度催吐性抗悪性腫瘍剤を対象とした試験及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を対象とした試験の新たな解析による安全性情報の更新を行い、副作用の製造販売後調査の項にステューブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症を追記した。

本邦においては、本薬は2009年10月16日に承認されたが、承認から2011年9月25日までに327例473件の副作用を収集した。そのうち重篤な副作用は6例17件であったが、収集された情報を検討した結果、現時点では新たな特定使用成績調査の追加実施等は予定していない。

機構は、国内における本薬の製造販売後の安全性情報について、成人において現時点までに特段の問題は生じていないことを確認した。CCDSに追記された「ステューブンス・ジョンソン症候群」については本邦の添付文書に記載され、注意喚起がなされている。「中毒性表皮壊死融解症」については、機構安全部で検討し、海外報告例は本薬との因果関係が薄いと考えられること及び国内報告例はないことから、2012年1月時点では添付文書への記載は不要と判断されている。その他、国内の安全性情報の集積を踏まえ、「腹部膨満」（報告例は非重篤2例）が2012年3月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記された。

以上より、機構は、これまでに集積されている製造販売後の安全性情報について、現時点でさらなる対応は必要ないと考えている。

#### (5) 効能・効果について

海外第Ⅲ相試験（P097）で、本薬群はプラセボ群に比べていずれの評価項目（全期間、並びに急性期及び遅発期別を含む）においても有効性が高い傾向にあり、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の有効性は海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて劣る傾向は認められなかった。また、安全性について、血球系の有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、抗悪性腫瘍剤による影響も考えられ、現時点で本薬投与に起因する特に問題となるような事象は認められなかった。以上より、機構は、12歳以上についても、成人と同様に本薬の効能・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よう、効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切と考える。

なお、本申請の評価資料である臨床試験2試験の対象患者は小児の中でも年齢層が比較的高い12歳以上であり、12歳未満については含まれていない。本薬については、2008年に「日本小児血液学会」及び「日本小児がん学会」より小児CINV適応取得に関する要望書が厚生労働省に提出され、申請者は、本薬が1号カプセルであることも踏まえ、本薬の投与対象となる小児患者について、カプセルが十分服用可能な年齢層を優先して開発する点について、医療現場の要望として問題ないことを確認したと説明している。機構は、医療現場からの要望も考慮すると、カプセル剤が十分服用可能な年齢層から先行して開発することは理解できることから、12歳以上に限定して実施された試験成績を踏まえ、現時点においては本薬の投与対象として12歳以上とすることが妥当と考える（12歳未満の小児に対する開発については「(7) 海外の小児に対する開発状況及び本邦の12歳未満の小児に対する開発方針について」の項参照）。

#### (6) 用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）の用法・用量の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

海外第Ⅲ相試験（P097）で得られた12歳以上の患者における薬物動態と、健康成人を対象とした海外臨床試験（P067）における薬物動態を比較した結果（図1右図）、小児における曝露量は成人と比べて低くなる傾向が認められたものの、大きな差異はなかった。また、成人では本薬の薬物動態に国内外で大きな差異は認められていない（「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」参照）。したがって、日本人における12歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）においても、成人と同様の用法・用量（1日目に125mg、2及び3日目に80mgを1日1回経口投与）とすることで差し支えないと考えた。

機構は、以下のように考える。

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 12歳以上の小児と成人の薬物動態及び12歳以上の小児の国内外の薬物動態について」の項に示した内容から、成人と12歳以上の小児患者の薬物動態の異同について明確に判断することは困難と考える。一方で、成人と同様の用法・用量で実施された国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）において、有効性に関して「CR」及びその他の評価項目の患者割合は、成人の試験成績に比べ

て点推定値で劣る傾向にあるものの、海外第Ⅲ相試験（P097）では「CR」の患者割合の本薬群とプラセボ群との群間差は成人と同程度であった。また、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）における本薬投与時の成績は、海外第Ⅲ相試験（P097）の本薬群に比べて劣る傾向は認められなかった。さらに、安全性については許容可能と考えられることから、有効性及び安全性の観点で、12歳以上の小児患者に対して成人と同様の用法・用量とすることに大きな問題はないと考える。

なお、成人と同様に添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬は、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こと、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減量することを情報提供するとともに、12歳以上の患者を対象として実施された国内外の臨床試験では3日を超えて本薬の投与が継続された患者はいないため、3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。

本薬の用法・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。

#### (7) 海外の小児に対する開発状況及び本邦の12歳未満の小児に対する開発方針について

本薬は、海外においても小児に対する承認は未だ有しておらず、本薬（経口懸濁剤）及びホスアプレピタント（注射剤）を用いた海外第Ⅰ相試験（P134）<sup>20</sup>並びに本薬（カプセル剤及び経口懸濁剤）を用いた海外第Ⅲ相試験（P208）<sup>21</sup>が実施中である。申請者は、海外の開発状況について、以下のように説明している。

海外では、Merck Sharp & Dohme（以下、「MSD」）社が小児に対する開発を実施しており、海外第Ⅲ相試験（P097）の試験終了後に、  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]。本薬の小児に対する適応追加について、  
欧州では [REDACTED]  
[REDACTED] 承認申請する予定である。

[REDACTED]、米国での状況についてMSD社に確認したところ、  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

<sup>20</sup> 対象年齢：本薬（経口懸濁剤）は生後0ヵ月以上17歳以下、ホスアプレピタント（注射剤）は生後6ヵ月以上17歳以下

<sup>21</sup> 対象年齢：生後0ヵ月以上17歳以下

承認申請する予定である。

機構は、本邦における本薬の小児患者における投与対象は 12 歳以上の年齢に限定されることから、12 歳未満の小児に対する開発計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の 12 歳未満の小児に対する開発は未定である。一方、小児に対する投与や用量調節が簡便な注射剤（ホスアプレピタント）について、生後 6 ヶ月以上 18 歳以下の小児を対象とした試験を計画している。本薬については、ホスアプレピタントの開発後に、12 歳未満の小児に対する開発の必要性を判断する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (8) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の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ことを目的として、表 17 のような特定使用成績調査の実施を計画している。

<表 17 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	12 歳以上 18 歳以下の悪性腫瘍患者における本薬の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	5 年間（1 症例の観察期間は 24 週間：最長 8 コース）
予定症例数	200 例（解析対象症例数 100 例）
予定施設数	20～40 施設
対象患者	本薬の効能・効果に該当する 12 歳以上 18 歳以下の患者で 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"><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及び全コース回数、既往歴、乗り物酔い、がん以外の合併症、女性については妊娠・授乳・妊娠悪阻の情報）</li><li>本薬及び併用薬の使用状況（本薬使用初回コース～8 コース） 本薬：1 日使用量、1 日使用回数、使用期間、過量投与の有無、中止の有無 併用薬（制吐剤及び抗悪性腫瘍剤）：薬剤名、使用量、使用期間 その他の併用薬：1 日使用量、使用期間、使用理由</li><li>併用治療の有無（有の場合は内容）</li><li>効果判定（本薬使用初回コース～8 コース） 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>&lt;重点調査項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>本薬が 2 コース以上使用された患者での安全性</li><li>本薬が主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 の阻害作用を有することを踏まえて、薬物相互作用の検討</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、海外第Ⅲ相試験（P097）で本薬群に多く認められた「発熱性好中球減少症」等の重篤な有害事象の発現状況については重点的に調査すべきと考える。

製造販売後調査等の内容、必要な調査項目等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 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

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

薬事法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、機構は、12 歳以上の小児における本薬の有効性は期待でき、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、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット
[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 23 年 9 月 29 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。

#### (1) 有効性について

国内外のいずれにおいても、12 歳以上の患者の臨床試験成績は成人に比べて劣る傾向があった。しかし、海外第Ⅲ相試験（P097）では「Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし、以下、「CR」）」及びその他の評価項目の患者割合について、本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向にあり（表 10）、「CR」の患者割合についてプラセボ群との群間差は成人と同程度であったこと、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）における本薬投与時の成績は海外第Ⅲ相試験（P097）の本薬群に比べて劣る傾向は認められなかったことから、機構は、本薬を含む 3 剤併用療法の有効性は、12 歳以上の患者においても期待できると考えた。

ただし、国内外の臨床試験は共に症例数が限られており、患者背景別の詳細な検討は困難であること、また、本邦では複数コースに本薬が投与された試験成績はなく、海外第Ⅲ相試験（P097）における複数コースの成績も限られたものであることから、製造販売後調査等において、抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量が本薬の有効性に及ぼす影響や、本薬の複数コース使用例について検討する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。

#### (2) 安全性について

国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）では海外第Ⅲ相試験（P097）に比べて有害事象の発現率が高く、特に血球系に関連する有害事象の発現率が高い理由は明らかになっていない。しかし、成人においても国内試験では海外試験に比べて血球系の有害事象発現率が高かったこと、成人では国内外のいずれの試験においても本薬群と対照群との有害事象の発現状況に問題となる差異はなかったこと、血球系の有害事象は成人の国内試験（ONO-7436-01）に比べて発現率が高いものの抗悪性腫瘍剤の影響も大きく、医療現場ではがん化学療法施行時には既に十分注意が払われていること等から、血球系の有害事象に関する新たな注意喚起は不要と考えた。また、

その他の事象については、成人の国内試験（ONO-7436-01）と比べて特に問題となる傾向は認められなかったことを確認した。以上より、12歳以上の患者においても本薬を含む3剤併用療法の安全性について許容可能と考えた。

ただし、海外第Ⅲ相試験（P097）では、因果関係は否定されているものの「発熱性好中球減少症」が成人に比べて多く認められたこと、国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）に組み入れられた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「発熱性好中球減少症」等の重篤な有害事象の発現状況について確認していく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。

### (3) 用法・用量について

機構は、成人と12歳以上の小児患者の薬物動態の異同について明確に判断することは困難と考えたが、一方で、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項で示したように、成人と同様の用法・用量で実施された国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）から一定の有効性が期待され、安全性は許容可能と考えられることから、12歳以上の患者に対する用法・用量を成人と同様の用法・用量とすることに大きな問題はないと考えた。また、成人と同様に添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項において、本薬は、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こと、コルチコステロイドについては本薬との薬物相互作用を考慮して適宜減量するなど用量に注意することを情報提供するとともに、12歳以上の患者を対象として実施された国内外の臨床試験では3日を超えて本薬の投与が継続された患者はいないため、3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と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、本薬の【用法・用量】及び〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を以下のように設定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】

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。

(下線部追加)

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・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。また、成人では5日間を超えて、12歳以上の小児では3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-HT<sub>3</sub>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-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。

（下線部追加）

#### （4）製造販売後調査等について

申請者は、表 17 に示すような特定使用成績調査計画骨子（案）を提示している。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ものの、海外第Ⅲ相試験（P097）で本薬群に多く認められた「発熱性好中球減少症」等の重篤な有害事象の発現状況については積極的に調査すべきと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・「発熱性好中球減少症」等に注目して製造販売後調査を実施することに異論はないが、骨髄抑制の強いカルボプラチン等の影響が考えられる。したがって、「発熱性好中球減少症」等の有害事象については、がん化学療法のレジメンとの関係も検討すべきと考える。
- ・対象年齢である思春期の患者では、2 回目以降の抗悪性腫瘍剤投与時に予測性の嘔吐が認められ、治療コンプライアンスに関わる大きな問題となっている。予測性の嘔吐が国内外の 12 歳以上の小児患者対象の臨床試験成績が成人患者の成績より劣る一因である可能性も否定できないため、本調査に組み入れられる前の抗悪性腫瘍剤の投与経験の有無別でも有効性を検討することが望ましいと考える。

機構は、以上の専門委員の意見も踏まえ、製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、「発熱性好中球減少症」の発現状況及び抗悪性腫瘍剤の投与経験の有無が有効性に及ぼす影響についても調査する旨が回答されたため、機構はこれを了承した。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本申請は 12 歳以上の小児に対する用法・用量を追加する新用量医薬品としての申請であるため、再審査期間は残余期間（平成 29 年 10 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

〔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、成人及び12歳以上の小児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。

(下線部追加)