2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

2.5 臨床に関する概括評価
ホスアプレピタントメグルミン

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 小児における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の病態生理学的／臨床的側面 5
2.5.1.3 悪心・嘔吐の予防・治療薬のガイドラインにおけるホスアプレピタント及びアプレピタントの記載について 6
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 7
2.5.1.5 臨床開発の経緯 10
2.5.1.6 臨床試験データパッケージ 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 日本人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（ONO-7847-03） 20
2.5.3.2 外国人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（P134） 21
2.5.3.3 日本人小児と外国人小児の薬物動態比較 22
2.5.3.4 日本人における成人と小児の薬物動態比較 22
2.5.3.5 ホスアプレピタント単回静脈内投与とアプレピタント反復経口投与の薬物動態比較 23
2.5.3.6 日本人小児における薬物動態に関する考察 23
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 24
2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要 32
2.5.4.3 有効性のまとめ 40
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 ホスアプレピタントの全般的な曝露状況 43
2.5.5.2 安全性の結果 43
2.5.5.3 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 59
2.5.5.4 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言を踏まえた臨床試験情報の検討 60
2.5.5.5 海外における市販後使用経験 60
2.5.5.6 安全性のまとめ 61
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 61
2.5.6.1 ベネフィット 61

2.5.6.2　リスク 62
2.5.7　参考文献 63

表

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表 9
表 2.5.3.1-1　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 21
表 2.5.3.2-1　外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 22
表 2.5.4.1-1　有効性を裏付ける試験 25
表 2.5.4.1-2　用法・用量（小児海外第 I 相試験（P134）） 27
表 2.5.4.1-3　臨床試験における有効性評価項目 29
表 2.5.4.2-1　有効性の結果の概略（ONO-7847-03） 33
表 2.5.4.2-2　有効性の結果の概略（P134：Part Ⅰ） 34
表 2.5.4.2-3　有効性の結果の概略（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 34
表 2.5.4.2-4　有効性の結果の概略（P208） 35
表 2.5.5.2-1　有害事象の要約（ONO-7847-03） 44
表 2.5.5.2-2　有害事象の要約（P134：Part Ⅰ） 45
表 2.5.5.2-3　有害事象の要約（P134：PartⅢ，Ⅴ） 46
表 2.5.5.2-4　重篤な有害事象（ONO-7847-03） 49
表 2.5.5.2-5　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P134：Part Ⅰ） 50
表 2.5.5.2-6　重篤な有害事象（P134：Part Ⅱ） 51
表 2.5.5.2-7　重篤な有害事象（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 52
表 2.5.5.2-8　重篤な有害事象（P208：初回コース） 53
表 2.5.5.2-9　重篤な有害事象（P208：2～6 コース） 55
表 2.5.5.2-10　重篤な有害事象（ONO-7436-03） 57

図

図 2.5.1.6-1　臨床試験データパッケージ 19

2.5 臨床に関する概括評価
ホスアプレピタントメグルミン

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
AINV	Acute antineoplastic Induced Nausea and Vomiting
ASCO	米国臨床腫瘍学会
AUCinf	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C24h	投与開始後 24 時間の血漿中濃度
C48h	投与開始後 48 時間の血漿中濃度
C72h	投与開始後 72 時間の血漿中濃度
CI	信頼区間
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
CTCAE	有害事象共通用語規準（共通毒性規準）
CYP	チトクローム P450
EC 細胞	Enterochromaffin 細胞
GMR	幾何平均値の比
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	日本癌治療学会
MASCC	国際癌支持療法学会
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NK	ニューロキニン
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
POGO	カナダオンタリオ州小児がんチーム
PSUR	定期的安全性最新報告
PT	基本語 <MedDRA 用語>
QOL	Quality of Life
SAF	Safety Set
SOC	器官別大分類 <MedDRA 用語>
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	消失半減期
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価
ホスアプレピタントメグルミン

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ホスアプレピタントは，Merck Sharp & Dohme Corp.（以下，メルク社）で合成された選択的非ペプチド性ニューロキニン 1（NK_1）受容体拮抗型制吐剤であり，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へ代謝される，アプレピタントの水溶性の向上を目的としてリン酸化したプロドラッグ体である．原薬はメグルミン塩（ホスアプレピタントメグルミン）である．

2.5.1.2 小児における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の病態生理学的／臨床的側面

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）は，延髄外側網様体に存在する嘔吐中枢が刺激を受けることにより発現する．延髄の最後野や孤束核には NK_1 受容体が密に存在し，嘔吐に強く関与していると考えられている [1]．抗悪性腫瘍剤投与により，消化管粘膜に存在する enterochromaffin（EC）細胞からのセロトニン分泌が亢進し，セロトニンが消化管の 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT_3）受容体を介して嘔吐中枢を直接刺激すること，又は第 4 脳室最後野に存在する chemoreceptor trigger zone（CTZ）を介して嘔吐中枢を刺激することにより，悪心・嘔吐が発現する [2]．また，サブスタンス P はセロトニンと同様に，消化管粘膜の EC 細胞内に存在し，抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進する．サブスタンス P が中枢神経系の NK_1 受容体に結合することにより嘔吐を誘発することが明らかになっており [3)~5)]，制吐療法のターゲットの１つとなっている [6]．

国内の小児悪性腫瘍患者数は，年間約 14100 人である [7]．小児がんは，小児に発症する白血病や悪性腫瘍の総称である．小児がんの特徴は，多くの場合，成人のがんと比較してがん細胞の増殖が速く，病態が進行してから発見されることも多いが，その一方で抗悪性腫瘍剤への感受性が比較的高く，完治する例も少なくないことが挙げられる [8) 9)]．小児がんは成人のがんと比較して治療薬が限られているが，シスプラチンを含むいくつかの抗悪性腫瘍剤の併用療法が承認されるなど，小児がんに対しても，がん化学療法が主要な治療法に位置づけられている [9]．しかしながら，シスプラチンをはじめとするほとんどの抗悪性腫瘍剤には悪心・嘔吐誘発作用があり，成人と同様にがん化学療法を受ける小児の QOL を損なう大きな一因となっている [10]．日本癌治療学会が作成した制吐薬適正使用ガイドライン [11] では，小児がん治療における CINV において最も重要なことは，初回がん治療の際に悪心・嘔吐対策を十分に行い，発症予防に努めることであり，その予防に成功すれば両親の不安が解消され，患児・家族の QOL が向上し，がん治療を完遂することができるとされている．こ

のように，がん化学療法の完遂の妨げとなる悪心・嘔吐のコントロールは社会的ニーズ・患者ニーズが非常に高いと考えられる．

日本人成人及び 12 歳以上の日本人小児における高度及び一部の中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防法として，3 剤併用療法（NK_1 受容体拮抗型制吐剤，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）が広く用いられている．しかしながら，ホスアプレピタント及びアプレピタントが適応を有さない生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児やアプレピタントの 1 号カプセルの経口投与が困難な小児における CINV の予防は未だ 2 剤併用療法（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）であり，成人や 12 歳以上の小児と同様の予防法が提供できない環境にある．国際癌支持療法学会（MASCC：Multinational Association of Supportive Care in Cancer）のガイドライン[12]において，小児（5 歳以上）は成人と比較して抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐の発現が高い傾向にあると記載されていることも踏まえると，既存の 2 剤併用療法では社会的ニーズ・患者ニーズに対応できていないと考えられる．したがって，これまでアプレピタントを投与することができなかった 12 歳未満の小児を含む，生後 6 カ月以上の小児を対象にホスアプレピタントの適応追加を申請することは未だ満たされていない社会的ニーズ・患者ニーズに則していると判断した．

なお，海外ではメルク社がホスアプレピタントに先行させてアプレピタントの経口懸濁剤を用いた小児開発を進めており，米国では既に承認を取得しているが，国内ではより投与が簡便と考えるホスアプレピタントの開発を優先させることにしたため，[redacted]

2.5.1.3 悪心・嘔吐の予防・治療薬のガイドラインにおけるホスアプレピタント及びアプレピタントの記載について

CINV の予防・治療のガイドラインとして，国内では日本癌治療学会において，2010 年 5 月に制吐薬適正使用ガイドライン[13]が作成されている．海外では，米国臨床腫瘍学会（ASCO：American Society of Clinical Oncology）[14]，MASCC 及び米国国立包括癌ネットワーク（NCCN：National Comprehensive Cancer Network）[15]などによりガイドラインが作成されている．また，カナダオンタリオ州小児がんチーム（POGO：Pediatric Oncology Group of Ontario）により，急性期（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間以内）における小児を対象とした AINV（Acute antineoplastic Induced Nausea and Vomiting）ガイドライン[16]が作成されている．なお，ASCO，MASCC，POGO のガイドラインには小児における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防の項があるが，現在国内外で小児適応取得のための開発を進めているホスアプレピタントの使用を推奨する記載はない．一方，アプレピタントについて，2014 年 5 月に改訂された制吐薬適正使用ガイドライン（ver 1.2）[11]では，「高度リスクの

レジメンを用いる場合には，2013 年から 12 才以上の小児に対してアプレピタントの保険適応が認められたので，適宜，使用を考慮する」と記載されている．また，2012 年 8 月に作成された AINV ガイドラインでは，アプレピタントとの薬物間相互作用が既知又は疑われる高度催吐性抗悪性腫瘍剤との併用を除き，高度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受ける 12 歳以上 [17] の小児に 3 剤併用療法（アプレピタント，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）を推奨している．なお，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児を対象にアプレピタントの経口懸濁剤を投与したときの有効性及び安全性を検証した小児海外第Ⅲ相試験（P208）の論文が公表される前にこれらのガイドラインが作成及び改訂されているため，小児海外第Ⅲ相試験（P208）の成績は反映されていない．

2.5.1.4　　臨床開発計画の簡潔的記述

ホスアプレピタント（150 mg 1 回投与製剤）は，国内では「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）」を効能・効果として 2011 年 9 月に承認されている．海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として米国で 2010 年 11 月に，「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として EU 諸国で 2010 年 8 月に承認され，2015 年 3 月現在，日本，米国，EU 諸国を含む 76 カ国で承認されている．

また，アプレピタントは，国内では 125/80 mg 製剤（抗悪性腫瘍剤投与開始 1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg を経口投与）が，海外では 125/80 mg 製剤，165 mg 1 回投与製剤（抗悪性腫瘍剤投与開始 1 日目に経口投与）及び 40 mg 製剤が承認されている．アプレピタントの 125/80 mg 製剤は，国内では「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）」を効能・効果として 2009 年 10 月に承認され，12 歳以上の小児においても 2012 年 6 月に追加承認されている．海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として米国で 2003 年 3 月に，EU 諸国で 2003 年 11 月に承認された．その後，「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」の効能・効果でも EU 諸国で 2005 年 4 月に，米国で 2005 年 10 月に承認され，2015 年 3 月現在，日本，米国，EU 諸国を含む 81 カ国で承認されている．アプレピタントの 165 mg 1 回投与製剤は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」及び「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として EU 諸国で 2011 年 11 月に承認され，2015 年 3 月現在，33 カ国で承認されている．更に，米国では「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として，アプレピタントの 125/80 mg 製剤が 12 歳以上の小児及び体重 30.0 kg 以上の 12 歳未満の小児に対して 2015 年 9 月に承認され，アプレピタントの経口懸濁剤が生後 6 カ月以上の患者

に対して 2015 年 12 月に承認された（同時に，米国添付文書の用法用量に記載されていた体重 30.0 kg 以上の 12 歳未満の小児への 125/80 mg 製剤の使用に関する記載は削除されている）．欧州では，生後 6 カ月以上の小児を対象としたアプレピタントの使用について，2015 年 10 月に CHMP より肯定的な意見を得ている．なお，海外でアプレピタント 40 mg 製剤は「術後の悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として，EU 諸国で 2006 年 5 月，米国で 2006 年 6 月に承認され，2015 年 3 月現在，米国，EU 諸国を含む 35 カ国で承認されている．

2008 年 3 月，「日本小児血液学会」から厚生労働省に対して，アプレピタントの小児適応取得に関する要望書が提出された．また，同年の 8 月に「日本小児がん学会」からも同様の要望書が厚生労働省に提出された．当時，ホスアプレピタントは成人を対象とした開発を進めている段階にあったことから，アプレピタントのカプセル剤が概ね服用可能と考えられる 12 歳以上 18 歳以下の患者を対象とした開発を先行させ，2012 年 6 月に承認を取得した．一方，アプレピタントのカプセル剤が服用困難と考えられる 12 歳未満の患者に対しても CINV 対策が必要とされるため，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者を対象に，注射剤であるホスアプレピタントの CINV の予防に対する効能・効果を取得すべく臨床試験を計画した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted] 号）における医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ，20[redacted] 年 [redacted] 月より小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を開始した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の結果，日本人の小児悪性腫瘍患者（生後 6 カ月以上 18 歳以下）の CINV の予防に対するホスアプレピタントの安全性及び有効性が確認された．また，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に実施した小児海外第 I 相試験（P134）の成績からホスアプレピタントの安全性が確認され，有効性［12 歳以上 17 歳以下の小児では全期間（抗悪性腫瘍剤投与開始後 120 時間まで），生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では急性期（抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間まで）］が探索的に示された．その後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted] 号）での討議を踏まえ，生後 6 カ月以上の日本人小児悪性腫瘍患者に対するホスアプレピタントの有効性及び安全性が確認されたと判断し，今般，製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うに至った．

ホスアプレピタント及びアプレピタントの小児患者を対象とした臨床試験の一覧表を表 2.5.1.4-1 に示した．国内外での臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表

区分	試験の種類	国内外の区分	試験番号	F，A の投与量	登録者数	対象患者・被験者
評価	第Ⅲ相試験	国内	ONO-7847-03	12 歳以上：150 mg（F） 12 歳未満：3.0 mg/kg（F）	27	生後 6 カ月以上 18 歳以下 日本人小児悪性腫瘍患者
参考	第Ⅰ相試験	海外	P134	12 歳以上（Part Ⅰ）： 115 mg（F）/80 mg（A）， 150 mg（F） 12 歳未満（PartⅣ，Ⅴ）： 3.0 /2.0 mg/kg（A）， 3.0 mg/kg（F）	123*	生後 6 カ月以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
	第Ⅲ相試験	国内	ONO-7847-01	150 mg（F）	347	日本人悪性腫瘍患者
			ONO-7436-03	12 歳以上：125/80 mg（A）	22	12 歳以上 18 歳以下 日本人小児悪性腫瘍患者
		海外	P017L1	150 mg（F），125/80 mg（A）	2322	外国人悪性腫瘍患者
			P097	12 歳以上：125/80 mg（A）	50	12 歳以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
			P208	12 歳以上：125/80 mg（A） 12 歳未満：3.0/2.0 mg/kg（A）	307	生後 6 カ月以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
	第Ⅰ相試験	国内	ONO-7847-02	150 mg（F）	90	日本人健康成人男性

F：ホスアプレピタント，A：アプレピタント
*延べ人数を示す.

2.5.1.4.1　対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）における機構の助言

ホスアプレピタントの小児開発計画の立案時に実施した，医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）における医薬品医療機器総合機構の助言は以下のとおりである.

[redacted]主に以下に示す点が示された場合には，提示されている臨床データパッケージで受入れ可能と考える.

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

なお，データパッケージについては，[redacted]．その際には，予定しているデータパッケージ以外の小児患者を対象とした海外臨床試験成績についても整理して提示すること．

以上の医薬品医療機器総合機構の助言に対する有効性及び安全性の検討結果はそれぞれ2.5.4.2.3 及び 2.5.5.4 に示した．

2.5.1.4.2 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）における機構の助言

[redacted]に実施した，医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）における医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床データパッケージを構成した．なお，臨床データパッケージは，2.5.1.6 臨床試験データパッケージに示した．

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 ホスアプレピタント（小児及び成人）及びアプレピタント（小児）の国内における臨床開発の経緯

生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児におけるホスアプレピタントの抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する適応取得を目的に小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を実施した．なお，日本人成人については，第 I 相試験（ONO-7847IVU001，ONO-7847-02）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）を実施し，2011 年 9 月に承認されている．また，アプレピタントの小児開発は，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児を対象にアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）を実施し，2012 年 6 月に承認されている．以下に，本申請の評価資料（ONO-7847-03）及び参考資料（ONO-7847-01，ONO-7847-02，ONO-7436-03）とした国内試験成績を記載した．

1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，ホスアプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を検討した．

ホスアプレピタントの用法・用量について，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児は体重換算法を用いて 1 日目に 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を，12 歳以上 18 歳以下の小児は成人と同様に 1 日目に 150 mg を単回静脈内投与することとした．標準治療として，

抗悪性腫瘍剤投与の 1 日目に 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を，1～3 日目にコルチコステロイドを併用した．なお，2～5 日目は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の予防投与を許容した．

有効性について，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児の全期間（中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（CR 率）は，40.7%（11/27 名）であった．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の CR 率（全期間）は，それぞれ 53.3%（8/15 名）及び 25.0%（3/12 名）であった．

安全性について，有害事象の発現率は 100.0%（27/27 名）であった．副作用の発現率は，全体で 14.8%（4/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 20.0%（1/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下で 8.3%（1/12 名）であった．重篤な有害事象の発現率は，全体で 7.4%（2/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）であった．2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下で重篤な有害事象は発現しなかった．いずれの年齢層においても有害事象による投与中止例及び死亡例は認められなかった．

薬物動態について，12 歳未満の小児では 12 歳以上の小児と比較して血漿中からのアプレピタントの消失が速くなる傾向を認めたものの，12 歳未満の小児における Cmax 及び AUCinf の分布の範囲は 12 歳以上の小児のそれらの分布の範囲に概ね含まれていた．

2)　日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）（参考資料）

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01：2009 年 8 月～2009 年 12 月）は，シスプラチン 70 mg/m^2 以上の高度催吐性抗悪性腫瘍剤を用いたがん化学療法を受ける成人悪性腫瘍患者を対象とした．本試験では，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを標準治療として設定し，主要評価項目とした全期間における CR 率において，ホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与（以下，ホスアプレピタント 150 mg 群）及びプラセボ（以下，標準治療群）のいずれかを標準治療に上乗せしたときのホスアプレピタント 150 mg のプラセボに対する優越性を検証した．

有効性について，主要評価項目である全期間における CR 率は，ホスアプレピタント 150 mg 群 64.2%（111/173 名），標準治療群 47.3%（79/167 名）であり，ホスアプレピタント 150 mg 群の標準治療群に対する優越性が検証された（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0015）．

安全性について，注射部位反応の発現率が標準治療群に比べてホスアプレピタント 150 mg 群で有意に高く，その程度は一部中等度の事象も認められたが，その多くは軽度であった．その他の安全性について，ホスアプレピタント 150 mg 群と標準治療群との間に大きな差異はなかった．

3) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7847-02）（参考資料）

国内第 I 相試験（ONO-7847-02：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）は，国内在住の日本人健康成人男性を対象にホスアプレピタント 150 mg を 100，150 及び 250 mL の生理食塩液に溶解し，0.6，1.0 及び 1.5 mg/mL の濃度で 15 分若しくは 30 分間かけて単回静脈内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討した．その結果，認められた有害事象はいずれも軽度であり，ホスアプレピタント 150 mg を 1.5 mg/mL の濃度で 15 分間かけて単回静脈内投与，若しくは 0.6，1.0 及び 1.5 mg/mL の濃度で 30 分間かけて単回静脈内投与したときの忍容性が確認された．

薬物動態について，本試験で設定した投与濃度及び投与時間の範囲では，活性本体であるアプレピタントの薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが確認された．

4) アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）は，シスプラチン，シクロホスファミド又はカルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の 12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを標準治療として，アプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を検討した．

本試験におけるアプレピタントの用法・用量は，日本人成人の臨床推奨用法・用量と同様に「抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125 mg，2～3 日目は 80 mg」と設定して実施した．

有効性について，本試験では，全期間における CR 率が 45.5%（10/22 名），嘔吐なしの患者割合が 63.6%（14/22 名）であり，12 歳以上の日本人小児におけるアプレピタントの有効性が示唆された．

安全性について，本試験で認められた有害事象の発現率は 100.0%（22/22 名），副作用の発現率は 31.8%（7/22 名）であった．重篤な有害事象の発現率は 9.1%（2/22 名）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．以上より，アプレピタントの 12 歳以上の日本人小児に対する安全性は良好であった．

薬物動態について，アプレピタントの曝露量は成人に比べ小児で低値を示す傾向が認められたものの，その差は成人で認められた個体間差の範囲内であり，12 歳以上の日本人小児と成人におけるアプレピタントの薬物動態に，臨床的意義のある差異はないと考えられた．

2.5.1.5.2 ホスアプレピタント（小児及び成人）及びアプレピタント（小児）の海外における臨床開発の経緯

生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児におけるホスアプレピタントの抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する適応取得を目的とした試験として小児海外第Ⅰ相試験（P134）を実施した．現在，小児海外後期第Ⅱ相試験（P029）を実施しており，20[redacted] 年 [redacted] 月に小児海外第Ⅲ相試験（P044）を開始した．なお，外国人成人については，海外前期第Ⅱ相試験（P004L1，P007L1）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において，有効性及び安全性を検討するための試験を実施し，米国では 2010 年 11 月，EU 諸国では 2010 年 8 月に承認された．

アプレピタントの生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児に対する開発は，12 歳以上 17 歳以下の外国人小児を対象とした小児海外第Ⅲ相試験（P097），生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児を対象とした小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）を実施し，カプセル剤が服用可能と考えられる 12 歳以上の小児及び 12 歳未満の小児のうち体重 30.0 kg 以上の小児に対して，米国では 2015 年 9 月に承認された．以下に，本申請の参考資料（P134，P017L1，P097，P208）とした海外試験成績を記載した．

1) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

小児海外第Ⅰ相試験（P134：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）は，高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，ホスアプレピタント及びアプレピタントの薬物動態，安全性及び探索的な有効性を検討した．このうち，12 歳以上 17 歳以下の小児を対象とした Part Ⅰ Step B では治験開始 1 日目にホスアプレピタント 150 mg 及びオンダンセトロンを投与するデザインとした．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児を対象とした PartⅢ～Ⅴについて，PartⅢでは治験開始 1～3 日目にオンダンセトロンを，PartⅣでは治験開始 1 日目にアプレピタント 3.0 mg/kg（上限 125 mg），治験開始 2～3 日目にアプレピタント 2.0 mg/kg（上限 80 mg），並びに治験開始 1～3 日目にオンダンセトロンを，PartⅤでは治験開始 1 日目にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（上限 150 mg）及びオンダンセトロンを投与するデザインとした．なお，標準治療として設定した 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（オンダンセトロン）の用法・用量は，現地の標準治療に従うこととした．また，コルチコステロイド（デキサメタゾン）は，使用の有無

も含めて治験担当医師の裁量で許可した．なお，Part I Step A 及び Part II については 2.7.6 に記載した．

有効性について，12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part I Step B の全期間，急性期及び遅発期の CR 率は，それぞれ 72.7%（8/11 名），90.9%（10/11 名）及び 72.7%（8/11 名）であった．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象とした PartⅢ～Ⅴの全期間，急性期及び遅発期の CR 率は，PartⅢで 10.5%（2/19 名），26.3%（5/19 名）及び 15.8%（3/19 名），PartⅣで 45.0%（9/20 名），80.0%（16/20 名）及び 60.0%（12/20 名），PartⅤで 18.2%（4/22 名），72.7%（16/22 名）及び 18.2%（4/22 名）であった．この結果，急性期の CINV 予防効果は PartⅢに対して PartⅣ及び PartⅤで数値的に優れていたが，全期間及び遅発期の CINV 予防効果は PartⅢと PartⅤで大きな差異がなく，PartⅣが数値的に最も優れていた．

安全性について，有害事象の発現率は，Part I Step B で 54.5%（6/11 名），PartⅢで 78.9%（15/19 名），PartⅣで 65.0%（13/20 名）及び PartⅤで 73.9%（17/23 名）であった．副作用の発現率は，PartⅢで 5.3%（1/19 名），PartⅣで 5.0%（1/20 名）及び PartⅤで 8.7%（2/23 名）であり，Part I Step B で副作用と判定された有害事象はなかった．重篤な有害事象の発現率は，Part I Step B で 9.1%（1/11 名），PartⅢで 26.3%（5/19 名），PartⅣで 10.0%（2/20 名）及び PartⅤで 39.1%（9/23 名）であった．有害事象による投与中止は，PartⅤの 2 歳以上 6 歳未満の 1 名のみに認められた．いずれの Part においても死亡例は認められなかった．各年齢区分で特筆すべき有害事象及び副作用は認められず，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児に対するホスアプレピタントの安全性は良好であった．

薬物動態について，ホスアプレピタントを単回静脈内投与したときのアプレピタントの曝露量は，低年齢層で低値を示した．

2)　外国人成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（P017L1）（参考資料）

海外第Ⅲ相試験（P017L1：2008 年 2 月～2009 年 6 月）は，シスプラチン 70 mg/m^2 以上の高度催吐性抗悪性腫瘍剤を用いたがん化学療法を受ける成人悪性腫瘍患者を対象とした．本試験は，5-HT$_3$ 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを標準治療として設定し，主要評価項目とした全期間における CR 率において，ホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与（ホスアプレピタント 150 mg 群）又はアプレピタントカプセル剤を 1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg を経口投与（アプレピタント群）のいずれかを標準治療に上乗せしたときのホスアプレピタント 150 mg 群のアプレピタント群に対する非劣性を検証した．

有効性について，全期間における CR 率は，ホスアプレピタント 150 mg 群 71.9%（795/1106 名），アプレピタント群 72.3%（820/1134 名）であり，ホスアプレピタント 150 mg 群のアプレピタント群に対する非劣性が検証された．

安全性について，臨床的に重要な有害事象である注射部位反応（高度な注入部位疼痛及び血栓性静脈炎）の発現率において，ホスアプレピタント 150 mg 群はアプレピタント群に対して高かったが，その発現率はホスアプレピタント 150 mg 群で 1.0%以下であった．その他の安全性について，ホスアプレピタント 150 mg 群とアプレピタント群との間に大きな差異はなかった．

3) アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097）（参考資料）

アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097：2004 年 4 月～2007 年 3 月）は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法の治療を受ける 12 歳以上 17 歳以下の小児の悪性腫瘍患者における CINV の予防に対する安全性，薬物動態及び有効性を検討した．本試験は，第 1 部と第 2 部から構成され，第 1 部の初回コースでは，プラセボ対照（標準治療）の二重盲検試験とし，第 2 部の初回コースは非対照非盲検試験として実施した．また，本試験は第 1 部及び第 2 部ともに最大 10 コースまで継続可能な試験デザインであり，2～10 コースはアプレピタント投与のみの非対照非盲検試験として実施した．

本試験におけるアプレピタントの用法・用量は，成人の推奨用法・用量（1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg を 1 日 1 回経口投与）と同じとした．また，標準治療として 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを用いた．

有効性について，初回コースの全期間における CR 率は，アプレピタントの 3 日間投与（以下，アプレピタント群）で 28.6%（8/28 名），プラセボの 3 日間投与（以下，標準治療群）で 5.6%（1/18 名）であり，アプレピタント群が標準治療群と比較して数値的に上回った．また，2 コース以降において，嘔吐なし及び悪心なしの患者割合は初回コースの CR 率を下回ることはなかったことから，アプレピタントは繰り返し投与によりその効果が減弱しないことが示唆された．

安全性について，初回コースにおける有害事象の発現率は，アプレピタント群で 84.4%（27/32 名），標準治療群で 77.8%（14/18 名），副作用の発現率はアプレピタント群で 25.0%（8/32 名），標準治療群で 16.7%（3/18 名）であった．また，アプレピタント群のみで実施した 2～10 コースで認められた有害事象の発現率は 44.4%（20/45 名），副作用の発現率は 2.2%（1/45 名）であった．有害事象の発現に伴う治験中止は認められなかった．以上より 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児に対するアプレピタントの安全性は良好であった．

薬物動態について，小児におけるアプレピタントの曝露量は成人と比べて低値を示す傾向を認められたものの，小児と成人の薬物動態に大きな差異はないと考えられた．

4)　アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208：2011 年 9 月～2013 年 8 月）は，中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与予定，又は以前の催吐性抗悪性腫瘍剤投与により忍容できない嘔吐が発現した生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした．初回コースでは，アプレピタントの有効性及び安全性をプラセボ対照（標準治療）の二重盲検試験で検証した．また，小児海外第Ⅲ相試験（P208）は最大 6 コースまで継続可能な試験デザインであり，2～6 コースはアプレピタント投与のみの非対照非盲検試験として実施した．なお，2～6 コースではアプレピタントを投与したときの安全性のみ評価した．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）におけるアプレピタントの用法・用量について，12 歳以上 17 歳以下の外国人小児は成人の推奨用法・用量（1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg を 1 日 1 回経口投与）と同じとした．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の用法・用量は 1 日目に 3.0 mg/kg（上限 125 mg），2～3 日目に 2.0 mg/kg（上限 80 mg）とした．更に，標準治療として 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を用いた．なお，治験担当医師の判断によりコルチコステロイドの使用を許容した．

有効性について，小児海外第Ⅲ相試験（P208）において主要評価項目として設定した遅発期の CR 率は，アプレピタント群が 50.7%（77/152 名）及び標準治療群が 26.0%（39/150 名）であり，アプレピタント群が標準治療群と比較して有意に高かった（$p<0.0001$）．また，急性期の CR 率は，アプレピタント群が 66.4%（101/152 名）及び標準治療群が 52.0%（78/150 名）（nominal $p=0.0135$）であり，全期間の CR 率は，アプレピタント群が 40.1%（61/152 名）及び標準治療群が 20.0%（30/150 名）（nominal $p=0.0002$）であった．

安全性について，初回コースにおける有害事象の発現率は，アプレピタント群で 78.9%（120/152 名）及び標準治療群で 77.3%（116/150 名）であり，両群の発現率は同様であった．有害事象のプロファイルは，概して催吐性抗悪性腫瘍剤投与時に見られる典型的なものであった．重篤な有害事象について，投与群間及び年齢群間で発現率にばらつきを認めたものがあったが，特定の年齢群若しくは特定の有害事象で一貫した傾向は認められなかった．死亡例はアプレピタント群で 1 名認められたが，因果関係は否定された．2～6 コースにおいて安全性解析対象集団に組み入れられた被験者の有害事象の発現率は 87.6%（149/170 名）であり，初回コースで観察された有害事象プロファイルと概ね同様であった．以上より，生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児に対するアプレピタントの安全性は良好であった．

2.5.1.6　臨床試験データパッケージ

臨床試験データパッケージの概略を図 2.5.1.6-1 に示した．

外国人成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（P017L1）において，ホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与の全期間における CINV の予防効果は，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの 3 日間投与（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）に対して非劣性であることが示されている（2.5.1.5.2 2））．安全性もホスアプレピタントの投与に伴う局所の注射部位障害を除き，大きな差異がなかったことが確認されている．また，日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において，ホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与は，当時の国内の標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）に対する上乗せ効果が示され（2.5.1.5.1 2）），これらの成績を基に日本ではホスアプレピタントの製造販売承認を取得している．したがって，成人で確認されたホスアプレピタントとアプレピタントの有効性及び安全性の類似性が日本人小児でも得られるか，また標準治療に対する上乗せ効果が日本人小児でも得られるかについて検討することを目的として，臨床データパッケージを構築した．

以下に，各試験を評価資料及び参考資料として設定した根拠並びに検討内容を記載した．

2.5.1.6.1 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象に高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐におけるホスアプレピタントの有効性を評価する上で最も重要な臨床試験であり，本試験の成績に基づきホスアプレピタントの日本人小児に対する有効性及び安全性を評価することから，本試験を評価資料とした．なお，本試験の立案時に，小児悪性腫瘍の専門医へプラセボ対照試験の実施可能性を聴取したところ，標準治療を全患者に投与できる場合であっても，両親などからの同意取得が困難であるとの意見であった．そのため，本試験は日本における医療事情を考慮し，非盲検非対照試験で実施した．

2.5.1.6.2 アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）及び小児海外第Ⅲ相試験（P097）について

上述したように，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，非盲検非対照試験として実施した．したがって，ホスアプレピタントの生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児に対する有効性及び安全性を考察するため，既に 12 歳以上の日本人小児に対して有効性及び安全性が確立され，2 剤併用療法（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤＋デキサメタゾン）に対する上乗せ効果も期待できるアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の成績と患者背景の差異なども踏まえた上で比較検討した．その際，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児において，ホスアプレピタント及びアプレピタントの有効性及び安全性の類似性を確認した上で，生後

6 カ月以上 12 歳未満の小児に対するホスアプレピタントの有効性及び安全性を検討した．このことから，12 歳以上の小児におけるアプレピタントの有効性及び安全性を考察するために実施したアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）を参考資料とした．また，アプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果を検討した小児海外第Ⅲ相試験（P097）も参考資料とした．

2.5.1.6.3 小児海外第Ⅰ相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）について

小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，12 歳以上 17 歳以下の外国人小児におけるホスアプレピタントの有効性が全期間で確認されたものの，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果が急性期のみで確認された．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対して，全期間におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果が期待できるか否かを検討するために，小児海外第Ⅰ相試験（P134）並びにアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群の成績と比較検討した．また，アプレピタント群の成績と比較することで，成人で確認されたホスアプレピタントとアプレピタントの有効性及び安全性の類似性が日本人小児でも得られるか確認した．そのため，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）を参考資料とした．

なお，ホスアプレピタントの成人を対象とした国内外臨床試験（ONO-7847-01，ONO-7847-02，P017L1）も参考資料とした．

図 2.5.1.6-1　臨床試験データパッケージ

対象：小児 ホスアプレピタント	日本人 生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児	外国人 生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児
有効性 安全性 薬物動態	小児国内臨床試験 (ONO-7847-03) 対象：小児悪性腫瘍患者（日本人） （評価資料）	小児海外第 I 相試験 (P134) 対象：小児悪性腫瘍患者（外国人） （参考資料）

対象：成人 ホスアプレピタント	日本人成人	外国人成人
薬物動態	国内第 I 相試験 (ONO-7847-02) 対象：健康成人（日本人） （参考資料）	
有効性 安全性	国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) 対象：悪性腫瘍患者（日本人） （参考資料）	海外第Ⅲ相試験 (P017L1) 対象：悪性腫瘍患者（外国人） （参考資料）

対象：小児 アプレピタント	日本人小児	外国人小児
有効性 安全性 薬物動態	小児国内臨床試験 (ONO-7436-03) 対象：12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者（日本人） （参考資料）	小児海外第 I 相試験 (P134) 対象：生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者（外国人） （参考資料） 小児海外第Ⅲ相試験 (P208) 対象：生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者（外国人） （参考資料） 小児海外第Ⅲ相試験 (P097) 対象：12 歳以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者（外国人） （参考資料）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請は，2011 年 9 月に承認された「プロイメンド点滴静注用 150 mg」の製造販売後承認事項一部変更承認申請であり，本項について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ホスアプレピタントは既に国内において成人を対象に「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・効果として承認されている．また，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは，その経口製剤が成人及び 12 歳以上の小児を対象に同じ効能・効果で承認されている．

ホスアプレピタントの小児を対象とした適用拡大のため，国内では生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を実施し，活性本体であるアプレピタントの PK を評価した．PK 評価にあたっては，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の臨床成績に加え，外国人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）及び既承認のホスアプレピタント（成人のデータ）並びにアプレピタントの臨床試験成績（成人及び小児のデータ）も参考にした．

2.5.3.1 日本人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の日本人小児悪性腫瘍患者を対象とし，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 12 歳以上 18 歳以下の小児には成人の臨床推奨用量と同じホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児にはホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの PK を評価した．

12 歳以上 18 歳以下の小児及び生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児におけるアプレピタントの PK パラメータを表 2.5.3.1-1 に示した．Cmax 及び AUCinf について，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児でやや低い傾向が認められたものの，両年齢層ともに個体間差が大きく，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における Cmax 及び AUCinf の分布の範囲は 12 歳以上 18 歳以下の小児のそれらの分布の範囲に概ね含まれていた．C24h，C48h 及び C72h については，12 歳以上 18 歳以下の小児に比較して生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では低値を示した．

また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られたデータを利用して PPK 解析を実施し，ホスアプレピタントを単回静脈内投与したときのアプレピタントの PPK パラメータを推定するとともに，PK に変動を及ぼす要因を探索した．PPK 解析の結果，アプレピタントの CL，V1 及び V2 に影響を及ぼす共変量として，いずれも体重のみが組み込まれたが，体

重以外の共変量候補は組み込まれなかった．体重の増加に伴い CL，V1 及び V2 が大きくなることが示された一方で，体重当たりの CL については，低体重の患者ほど大きくなることが示された．小児では体重と年齢に相関があるため，低年齢層の方が体重当たりの CL は大きくなると示唆された［2.7.2.2.1.1］．

表 2.5.3.1-1　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	12 歳以上 18 歳以下	生後 6 カ月以上 12 歳未満	GMR (90%CI) [a)]
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3020 (1100)	0.75 (0.59 - 0.94)
AUCinf (ng·h/mL)	61100 (29200)	35200 (14700)	0.60 (0.43 - 0.84)
C24h (ng/mL)	989 (774)	286 (295)	0.26 (0.15 - 0.45)
C48h (ng/mL)	204 (198)	17.4 (33.2)	0.06 (0.02 - 0.15)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	2.73 (4.77)	0.16 (0.04 - 0.70)
Tmax (h)	0.483 (0.450, 3.70)	3.82 (1.00, 7.83)	-
T1/2 (h)	10.1 (4.17)	5.69 (1.40)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax：中央値（最小値，最大値）
12 歳以上 18 歳以下：n = 11
生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 15（AUCinf，C72h，Tmax 及び T1/2：n = 11）
a) 生後 6 カ月以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳以下

2.5.3.2　外国人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（P134）

小児海外第 I 相試験（P134）では，中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児悪性腫瘍患者を対象に PK を評価した．

小児海外第 I 相試験（P134）は 5 つのパートから構成されるが，日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と同様に，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目にホスアプレピタントの単回静脈内投与が実施されたパートは Part I Step B 及び PartⅤに該当する．Part I Step B では 12 歳以上 17 歳以下の小児にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて，PartⅤでは生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの PK を評価した．Part I Step B 及び PartⅤのアプレピタントの PK パラメータを表 2.5.3.2-1 に示した［2.7.2.2.1.2］．

表 2.5.3.2-1 外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	12 歳以上 17 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満
Cmax (ng/mL)	5870 (2770)	2850 (641)	2430 (1100)	1700 (636)
AUCinf (ng·h/mL)	43600 (11700)	24100 (11100)	23400 (12800)	13800 (7980)
C24h (ng/mL)	825 (321)	308 (240)	184 (189)	150 (103)
C48h (ng/mL)	230 (324)	37.5 (56.5)	NC	NC
C72h (ng/mL)	114 (186)	NC	NC	NC
Tmax (h)	0.50 (0.50, 1.50)	1.00 (1.00, 1.25)	1.03 (1.00, 3.27)	1.00 (1.00, 1.42)
T1/2 (h)	22.2 (19.8)	8.76 (3.34)	6.44 (2.35)	7.71 (3.10)

算術平均値（標準偏差），Tmax：中央値（最小値，最大値），NC：Not Calculated
12 歳以上 17 歳以下：n = 11（AUCinf：n = 8，C48h：n = 10）
6 歳以上 12 歳未満：n = 8
2 歳以上 6 歳未満：n = 7（AUCinf：n = 6）
生後 6 カ月以上 2 歳未満：n = 7（AUCinf，C24h，C48h，C72h 及び T1/2：n = 6）

2.5.3.3 日本人小児と外国人小児の薬物動態比較

ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児と，小児海外第 I 相試験（P134）の Part I Step B 及び Part V で得られた生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児におけるアプレピタントの PK を比較した．

アプレピタントの PK パラメータについて個体間のばらつきを踏まえると，日本人小児と外国人小児で大きな差異は認められなかった．以上より，生後 6 カ月以上の日本人小児及び外国人小児における臨床試験成績を比較するにあたり，PK は臨床試験成績に大きな影響を及ぼさないと考えられた［2.7.2.3.1］．

2.5.3.4 日本人における成人と小児の薬物動態比較

ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた 12 歳以上 18 歳以下の小児と国内第 I 相試験（ONO-7847-02）で得られた日本人健康成人におけるアプレピタントの PK を比較した．

Cmax，AUCinf 及び C24h は 12 歳以上 18 歳以下の小児と成人で同程度であることが示された．C48h 及び C72h は小児で低値を示す傾向が認められたものの，小児及び成人のいずれも個体間差が大きく，小児及び成人における PK パラメータの分布の範囲は概ね重なっていた．以上より，12 歳以上 18 歳以下の小児と成人の PK に大きな差異はないと考えられた［2.7.2.3.2］．

2.5.3.5 ホスアプレピタント単回静脈内投与とアプレピタント反復経口投与の薬物動態比較

ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）にて，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者に対してホスアプレピタント 150 mg を 1 日目に静脈内投与したときと，アプレピタントの小児国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にアプレピタントを 1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg（125/80 mg）を経口投与したときのアプレピタントの PK を比較した．

Cmax はアプレピタントの経口投与と比較してホスアプレピタントの静脈内投与で高値を示す一方，投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度はアプレピタントの経口投与と比較してホスアプレピタントの静脈内投与で低値を示しており，ホスアプレピタントとアプレピタントの用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異が確認された．ただし，国内第 I 相試験（ONO-7847-02）で健康成人にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときと国内薬物動態試験（ONO-7436-02）で成人悪性腫瘍患者にアプレピタント 125/80 mg を経口投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移を比較すると，成人においても用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異が確認された［2.7.2.3.3］．

2.5.3.6 日本人小児における薬物動態に関する考察

ホスアプレピタント 150 mg を 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児及び成人に静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較した結果，個体間のばらつきを踏まえると，小児と成人の PK に大きな違いは認められなかった．したがって，ホスアプレピタントの成人での推奨用量 150 mg を 12 歳以上の小児へ適応することは妥当であると考えられた．なお，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にアプレピタント 125/80 mg を経口投与したときとホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較したところ，ホスアプレピタント 150 mg の静脈内投与では投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度が低く推移したが，既に各用法・用量における有効性の類似性が確認されている成人においても同様の差異が認められた．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較したところ，Cmax 及び AUCinf に大きな差異は認められなかった．一方，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における投与開始後 24 時間以降の血漿中濃度は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して低値を示し，血漿中からのアプレピタントの消失は生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児で速くなる傾向が認められた．生後 6

カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした PPK 解析においても，体重当たりの CL は低体重の患者ほど大きくなることが示された．体重当たりの投与量が等しい場合でも，体重当たりの CL は低年齢層で大きくなることから，アプレピタントの血漿中からの消失が速くなったと推察された．ただし，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における有効性及び安全性の成績は，12 歳以上 18 歳以下の小児に比較して生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の成績は大きく劣っていなかった（［2.7.3.4.1.4］，［2.7.4.5.7.4］）．このように，投与開始後 24 時間以降の血漿中アプレピタント濃度に差が認められたものの，有効性及び安全性の観点から，12 歳未満の日本人小児に対する推奨用量を 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）とすることは妥当であると考えられた．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

ホスアプレピタントの小児悪性腫瘍患者における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防に対する有効性の裏付けとなる試験の一覧を表 2.5.4.1-1 及び表 2.5.4.1-2 に示した．シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03），中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134），及び中等度，高度又は最高度の催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象としたアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の結果から，ホスアプレピタントの小児 CINV に対する有効性を評価した．なお，小児海外第 I 相試験（P134）は，ホスアプレピタント及びアプレピタントを被験薬として，Part I ～Vの 5 部構成で実施されているが，本項では生後 6 カ月以上 12 歳以下の小児にアプレピタントを単回投与した Part（PartⅡ）を除いた結果を記載した．なお，PartⅡの結果は 2.7.6 個々の試験のまとめ［2.7.6.2］に記載した．

表 2.5.4.1-1　有効性を裏付ける試験

試験名 (試験番号) [実施国]	試験 報告書 添付場所	施設数 --- 組入れ 被験者数	試験期間	試験の目的 --- 試験デザイン	用法・用量					投与期間	対象患者	有効性評価項目
小児国内 臨床試験 (ONO-7847-03) [日本]	5.3.5.2-1	8 施設 --- 27 名	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日	安全性，有効性及び薬物動態 --- 多施設共同非盲検非対照試験	年齢層	1 日目	2 日目	3 日目	4～5 日目	1 日間	生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者	・全期間，急性期及び遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合 ・全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む） ・全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合 ・悪心なしの患者割合 ・嘔吐の頻度 ・初回嘔吐発現までの時間 ・初回救済治療までの時間 ・初回嘔吐発現若しくは救済治療までの時間 ※有効性の評価対象期間は，治験薬投与開始 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 時間と定義し，0～120 時間を全期間，0～24 時間を急性期，24＜～120 時間を遅発期とした．
					12 歳以上 18 歳以下	ホスアプレピタント 150 mg	－	－	－			
						デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg	デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg	デキサメタゾンリン酸エステル 8 mg	－			
						グラニセトロン 40 μg/kg	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]			
					生後 6 カ月以上 12 歳未満	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg (上限 150 mg)	－	－	－			
						デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg (上限 4 mg)	デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg (上限 4 mg)	デキサメタゾンリン酸エステル 0.2 mg/kg (上限 8 mg)	－			
						グラニセトロン 40 μg/kg	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]			
小児海外 第 I 相試験 (P134) [欧米を含む 16 カ国]	5.3.3.2-1	36 施設 --- 延べ 123 名 (Part II 含む)	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日	薬物動態，安全性及び有効性 --- 多施設共同非盲検試験（5 部構成）	小児海外第 I 相試験（P134）の用法・用量は表 2.5.4.1-2 に示した．					Part I（Step A）Part III Part IV：3 日間 Part I（Step B）Part V：1 日	生後 0 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者[b)]	・抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間（全期間），0～24 時間（急性期）及び 24＜～120 時間（遅発期）における嘔吐なしの患者割合 ・抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間（全期間），0～24 時間（急性期）及び 24＜～120 時間（遅発期）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合 ・嘔吐の頻度

表 2.5.4.1-1　有効性を裏付ける試験（続き）

試験名 （試験番号） ［実施国］	試験 報告書 添付場所	施設数 --- 組入れ 被験者数	試験期間	試験の目的 --- 試験デザイン	用法・用量				投与期間	対象患者	有効性評価項目
					投与群	年齢層	1日目	2～3日目			
小児海外 第Ⅲ相試験 （P208） ［欧米を含む 24カ国］	5.3.5.1-1	51施設 --- 307名	2011年 9月[redacted]日 ～ 2013年8 月[redacted]日	有効性及び安全性 --- 多施設共同二重盲検実薬対照比較試験	アプレピタント群[c)]	12歳以上 17歳以下	アプレピタント 125 mg	アプレピタント 80 mg	3日間	生後6カ月以上17歳以下の小児悪性腫瘍患者	（主要評価項目） ・遅発期（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後24＜～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 （副次的評価項目） ・急性期（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後0～24時間）におけるComplete Responseの患者割合 ・全期間（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後0～120時間）におけるComplete Responseの患者割合 ・全期間における嘔吐なしの患者割合 （探索的評価項目） ・全期間における嘔吐回数 ・初回救済治療までの時間 ・初回嘔吐発現までの時間 ・救済治療なしの患者割合
							オンダンセトロン[d)]	ー			
						生後6カ月以上 12歳未満	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限125 mg）	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限80 mg）			
							オンダンセトロン[d)]	ー			
					標準治療群[c)]	12歳以上 17歳以下	アプレピタント プラセボ	アプレピタント プラセボ			
							オンダンセトロン[d)]	ー			
						生後6カ月以上 12歳未満	アプレピタント プラセボ （上限125 mg）	アプレピタント プラセボ （上限80 mg）			
							オンダンセトロン[d)]	ー			

a）シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン（40 μg/kg）による予防投与を許容した．
b）生後0カ月以上17歳以下の小児を対象として試験を実施したが，生後0カ月以上生後6カ月未満の小児の組入れはなかった．
c）治験担当医師の判断により，制吐療法の一環としてデキサメタゾン静脈内注射剤の投与を許容した．その場合アプレピタント群は，小児の設定用量の50%で投与することとした．
d）オンダンセトロンの用量は，添付文書の小児の用量又は現地の標準治療に従うこととした．オンダンセトロンによる予防的制吐治療は，抗悪性腫瘍剤の投与日のみ使用を可能とし，抗悪性腫瘍剤の投与レジメンが終了した後は，予防的制吐治療としてオンダンセトロンの使用は認められなかった．

表 2.5.4.1-2　用法・用量（小児海外第Ⅰ相試験（P134））

Part[a]		試験日	年齢群						
			12 歳以上 17 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満	生後 4 カ月以上 1 歳未満[b]	生後 1 カ月以上 生後 4 カ月未満[b]	生後 0 カ月以上 生後 1 カ月未満[b]
Part Ⅰ[c]	StepA	1 日目	ホスアプレピタント 115 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
		2～3 日目	アプレピタント 80 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
	StepB	1 日目	ホスアプレピタント 150 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
PartⅢ[c]		1～3 日目	—	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]
PartⅣ[c]		1 日目	—	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 1.5 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 0.75 mg/kg オンダンセトロン[d]
		2～3 日目	—	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 1.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 0.5 mg/kg オンダンセトロン[d]
PartⅤ[c]		1 日目	—	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	—	—	—

a）：アプレピタントを投与した PartⅡの結果は 2.7.6 個々の試験のまとめ参照［2.7.6.2］.
b）：PartⅢ及び PartⅣの生後 0 カ月以上 2 歳未満の年齢層における試験計画は立案されたが，実施されなかった.
c）：デキサメタゾン投与は任意とした.
d）：オンダンセトロンの用法・用量は現地の標準治療に従うこととした.

2.5.4.1.1 有効性評価項目

有効性の評価期間について，CINV は抗悪性腫瘍剤投与後約 5 日間発現することから，急性期（抗悪性腫瘍剤投与開始 24 時間以内），遅発期（抗悪性腫瘍剤投与後 2 日目以降 5 日目）及び全期間における CINV の抑制効果を評価することとした．有効性の評価対象期間は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134），小児海外第Ⅲ相試験（P208）のいずれの試験においても治験薬投与開始 1 日目の最初に投与する抗悪性腫瘍剤の投与開始を 0 時間と定義し，全期間（0～120 時間），急性期（0～24 時間）及び遅発期（24＜～120 時間）とした．なお，0 時間の定義とした抗悪性腫瘍剤の投与開始時間は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始を基準とした．

国内外の臨床試験における有効性評価項目を表 2.5.4.1-3 に示した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性は「嘔吐」，「悪心」及び「救済治療」の 3 要素に基づいて評価し，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では「嘔吐」及び「救済治療」の 2 要素に基づいて評価した．国内・海外のいずれにおいても「嘔吐」及び「救済治療」の定義は同様とした．なお，「嘔吐」の評価について，国内試験では被験者が 12 歳以上若しくは 12 歳未満で症状日誌を正確に記載できる場合には被験者自身が症状日誌を記載した．また，被験者が 12 歳未満で症状日誌を正確に記載できない場合は，治験責任医師又は治験分担医師が少なくとも 1 日単位で嘔吐の有無の評価が可能な体制を整えた上で，症状日誌若しくはその他の方法を用いて被験者の 1 日単位の嘔吐の有無を評価し，症状日誌にその結果を記録した．一方，海外試験では被験者，両親若しくは保護者が症状日誌を記載した．

表 2.5.4.1-3　臨床試験における有効性評価項目

	小児国内臨床試験（ONO-7847-03）	小児海外第Ⅰ相試験（P134）	小児海外第Ⅲ相試験（P208）
全期間，急性期及び遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合	○	○	○
全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）	○	○	○ （全期間のみ）
全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合	○	○	○
悪心なしの患者割合	○	－	－
嘔吐の頻度	○	○	○
初回嘔吐発現までの時間	○	－	○
初回救済治療までの時間	○	－	○
初回嘔吐発現若しくは救済治療までの時間	○	－	－

2.5.4.1.2　各試験における本薬の用法・用量及び標準治療

2.5.4.1.2.1　ホスアプレピタントの投与方法

（1）　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

日本人小児を対象としたアプレピタントの小児国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）において，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にアプレピタントを臨床推奨用量（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）経口投与したときの曝露量は，日本人成人に同用量を経口投与した国内薬物動態試験（ONO-7436-02）の曝露量と臨床的に意味のある違いはなかった．したがって，日本人の 12 歳以上 18 歳以下の小児に成人と同用量のホスアプレピタントを投与した時の曝露量に臨床的に意味のある違いはないと考え，成人の臨床推奨用法・用量と同じ「150 mg を 30 分間かけて単回静脈内投与」を設定した．

外国人小児を対象とした小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，（2）小児海外第Ⅰ相試験（P134）に記述した根拠により，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児の用量として 3.0 mg/kg を設定した．一方，日本人小児の用量について，ホスアプレピタントを静脈内投与したとき及びアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの薬物動態において成人の日本人と外国人で大きな差異はないこと，また 12 歳以上の小児にアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの薬物動態に日本人と外国人で大きな差異はないことから，外国人小児と同様に「3.0 mg/kg を 60 分間かけて単回静脈内投与」を設定した．ただし，成人の臨床推奨用量である 150 mg を超えないこととした．

（2） 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与した小児海外第Ⅲ相試験（P097）及び外国人健康成人にアプレピタントを経口投与した海外薬物動態試験（P067）の成績を利用して，アプレピタントを経口投与したときの 12 歳以上 17 歳以下の小児と成人の薬物動態を比較した結果，大きな差異は認められなかった．したがって，12 歳以上 17 歳以下の小児の用量として成人と同じ用法・用量を設定することは可能と判断した．また，当時海外で承認されていた投与方法（1 日目にホスアプレピタント 115 mg を単回静脈内投与し，2～3 日目にアプレピタント 80 mg を経口投与）について，成人と 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児の比較検討を目的として Part Ⅰ Step A を設定した．その後，小児海外第Ⅰ相試験（P134）実施中にホスアプレピタント 150 mg の静脈内単回投与が承認されたため，ホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与する Part Ⅰ Step B を追加した．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の用量について，生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P134：Part Ⅱ，P097）及び 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にホスアプレピタントを静脈内投与したときの薬物動態データ（P134：Part Ⅰ Step A）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では 3.0 mg/kg の 60 分間単回静脈内投与によって，外国人成人にホスアプレピタント 150 mg 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た．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の用法・用量として，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg の 60 分間単回静脈内投与を設定した．ただし，150 mg を超えないこととした．

なお，当初は 1 日目にホスアプレピタント 115 mg 相当量のホスアプレピタント若しくはアプレピタント，2 日目～3 日目にアプレピタント 80 mg を投与することとしていたが，小児海外第Ⅰ相試験（P134）実施中にホスアプレピタント 150 mg の静脈内単回投与が承認されたことから，ホスアプレピタント 150 mg 相当量を 1 日目のみに投与する用法・用量に変更した．

2） アプレピタントの投与方法

（1） 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）でアプレピタントを投与した PartⅣでは，生後 0 カ月以上 12 歳未満の外国人小児を対象としたが，生後 0 カ月以上 6 カ月未満の小児が組み入れられなかったため，本項では生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児におけるアプレピタントの用法・用量について記載した．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P134：Part Ⅱ）及び外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態

データ（P148）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児を対象とする PartⅣの用法・用量として，成人のアプレピタント 3 日間経口投与時と同程度の曝露量が得られると推定された，アプレピタントの 1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg，3 日間経口投与を設定した．ただし，1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg を超えないこととした．

（2） 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与した小児海外第Ⅲ相試験（P097）及び外国人健康成人にアプレピタントを経口投与した海外薬物動態試験（P067）の成績を利用して，アプレピタントを経口投与したときの 12 歳以上 17 歳以下の小児と成人の薬物動態を比較した結果，大きな差異は認められなかった．したがって，12 歳以上 17 歳以下の小児の用量として，成人と同じ，アプレピタントの 1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg，3 日間経口投与を設定した．

外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P097，P134 及び P148）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児への用法・用量として，アプレピタントの 1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg，3 日間経口投与を設定した．ただし，1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg を超えないこととした．

3） 標準治療の投与方法

（1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，日本癌治療学会が作成した制吐薬適正使用ガイドライン[13]において，小児 CINV の予防法として，5-HT_3受容体拮抗型制吐薬及びコルチコステロイドの使用が推奨されていることから，標準治療薬として 5-HT_3 受容体拮抗薬及びコルチコステロイドを設定することとした．12 歳以上の小児の用量はデキサメタゾンリン酸エステルとして 1～2 日目に 4 mg，3 日目に 8 mg とした．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の用量はデキサメタゾンリン酸エステルとして 1～2 日目に 0.1 mg/kg，3 日目に 0.2 mg/kg（ただし，1～2 日目は 4 mg，3 日目は 8 mg を超えないこと）とした．

（2） 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

5-HT_3 受容体拮抗型制吐薬はオンダンセトロンを選択し，推奨用法・用量は世界各国で異なるため，現地の標準治療に従うこととした．

また，標準治療としてコルチコステロイド（デキサメタゾン）を任意で投与可能とした．なお，アプレピタントは CYP3A4 阻害作用を有するため，ホスアプレピタント投与日の 2

日以内及びアプレピタントの投与日にデキサメタゾンを使用する場合は小児の設定用量の50%に減量することとした.

(3) 小児海外第Ⅲ相試験 (P208)

5-HT_3 受容体拮抗型制吐薬は，小児への使用が承認されているオンダンセトロンを使用し，用量は添付文書にある小児用量若しくは現地の標準治療に従うこととした．オンダンセトロンは治験 1 日目に投与したが，その後は，数日間にわたり抗悪性腫瘍剤を投与する患者であれば，現地の標準治療に従った方法で抗悪性腫瘍剤の投与日に限りオンダンセトロンを予防的に投与してもよいこととした．抗悪性腫瘍剤の投与レジメン終了後にオンダンセトロンを CINV の予防目的で投与することは禁止したが，悪心・嘔吐に対する救済治療としてオンダンセトロンを投与することは可能とした.

医師判断で，制吐治療の一環として小児の CINV に対する標準治療にデキサメタゾンの静脈内投与を併用することは可能とした．デキサメタゾンの用量は，添付文書にある小児用量若しくは現地の標準治療に従って，治験担当医師が選択した．アプレピタント及びデキサメタゾンはともに CYP3A4 で代謝されることから薬物間相互作用を考慮し，アプレピタント投与群ではデキサメタゾンの用量を 50%減量することとした.

2.5.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.2.1 個々の試験結果の要約

1) 小児国内臨床試験 (ONO-7847-03)

有効性の結果の概略を表 2.5.4.2-1 に示した．全期間の Complete Response (嘔吐なし，かつ救済治療なし) の患者割合 (CR 率) は，全体で 40.7% (11/27 名)，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 80.0% (4/5 名)，2 歳以上 6 歳未満で 40.0% (2/5 名)，6 歳以上 12 歳未満で 40.0% (2/5 名) 及び 12 歳以上 18 歳以下で 25.0% (3/12 名) であった.

急性期の CR 率は，全体で 81.5% (22/27 名)，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 80.0% (4/5 名)，2 歳以上 6 歳未満で 80.0% (4/5 名)，6 歳以上 12 歳未満で 100.0% (5/5 名)，12 歳以上 18 歳以下で 75.0% (9/12 名) であった.

遅発期の CR 率は，全体で 44.4% (12/27 名)，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 100.0% (5/5 名)，2 歳以上 6 歳未満で 40.0% (2/5 名)，6 歳以上 12 歳未満で 40.0% (2/5 名)，12 歳以上 18 歳以下で 25.0% (3/12 名) であった.

生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児における全期間及び遅発期の CR 率は，12 歳以上 18 歳以下の小児における同じ期間で評価した CR 率と比較して数値的に高かった.

表 2.5.4.2-1　有効性の結果の概略（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	Complete Response の患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	11 / 27	(40.7)	[22.4, 61.2]
急性期	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	12歳以上18歳以下	9 / 12	(75.0)	[42.8, 94.5]
	全体	22 / 27	(81.5)	[61.9, 93.7]
遅発期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	12 / 27	(44.4)	[25.5, 64.7]

（ ）内は割合（%）を示す.
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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後0～120時間
急性期：治験薬投与開始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後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始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後24<～120時間
a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

有効性の結果の概略を表 2.5.4.2-2 及び表 2.5.4.2-3 に示した．全期間の CR 率は，Part Ⅰ Step A 18.2%（2/11 名），Part Ⅰ Step B 72.7%（8/11 名），PartⅢ10.5%（2/19 名），PartⅣ 45.0%（9/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であった.

急性期の CR 率は，Part Ⅰ Step A 63.6%（7/11 名），Part Ⅰ Step B 90.9%（10/11 名），Part Ⅲ26.3%（5/19 名），PartⅣ80.0%（16/20 名），PartⅤ72.7%（16/22 名）であった.

遅発期の CR 率は，Part Ⅰ Step A 25.0%（3/12 名），Part Ⅰ Step B 72.7%（8/11 名），Part Ⅲ15.8%（3/19 名），PartⅣ60.0%（12/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であった.

また，ホスアプレピタント投与時，全期間及び遅発期において生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の CR 率（PartⅤ）は 12 歳以上 17 歳以下の小児の CR 率（Part Ⅰ Step B）と比較して低かった.

表 2.5.4.2-2　有効性の結果の概略（P134：Part Ⅰ）

Phase	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	7 / 11	63.6 (30.8, 89.1)	10 / 11	90.9 (58.7, 99.8)
Delayed	3 / 12	25.0 (5.5, 57.2)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)
Overall	2 / 11	18.2 (2.3, 51.8)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg ÷ ondansetron.

表 2.5.4.2-3　有効性の結果の概略（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Phase	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	5 / 19	26.3 (9.1, 51.2)	16 / 20	80.0 (56.3, 94.3)	16 / 22	72.7 (49.8, 89.3)
Delayed	3 / 19	15.8 (3.4, 39.6)	12 / 20	60.0 (36.1, 80.9)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)
Overall	2 / 19	10.5 (1.3, 33.1)	9 / 20	45.0 (23.1, 68.5)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

3)　**小児海外第Ⅲ相試験（P208）**

有効性の結果の概略を表 2.5.4.2-4 に示した．全期間，急性期及び遅発期における CR 率は，アプレピタント群で 40.1%（61/152 名），66.4%（101/152 名）及び 50.7%（77/152 名）であり，標準治療群で 20.0%（30/150 名），52.0%（78/150 名）及び 26.0%（39/150 名）であった．アプレピタント群の CR 率は，いずれの評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）でも標準治療群と比較して有意に高かった．

表 2.5.4.2-4　有効性の結果の概略（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Acute Phase	101 / 152 (66.4) *	78 / 150 (52.0)
Delayed Phase	77 / 152 (50.7) **	39 / 150 (26.0)
Overall Phase	61 / 152 (40.1) **	30 / 150 (20.0)

* $p<0.05$ when compared with Control Regimen.
** $p<0.01$ when compared with Control Regimen.
† Complete Response = No vomiting or retching and no use of rescue medication.
Treatment comparison is made using the CMH test stratified by age group, use of dexamethasone as an antiemetic in Cycle 1, and receipt of a Very High Risk emetogenic chemotherapy agent in Cycle 1.
n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy.

2.5.4.2.2　部分集団における結果の比較

CR 率の内因性要因として，性別，年齢及び人種について検討した．また，外因性要因として日本癌治療学会が作成した制吐剤適正使用ガイドライン [13] で高度催吐性に分類されるシスプラチン，用量や併用抗悪性腫瘍剤によって高度又は中度催吐性に分類されるシクロホスファミド及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の中では催吐性が高いと考えるカルボプラチンの投与の有無について検討した．また，海外試験においては，シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチン以外の中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与の有無について部分集団解析を実施し，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では更にデキサメタゾンの投与の有無についても部分集団解析を実施した．［2.7.3.3.3］

ただし，各試験の症例数は限られており，各部分集団の症例数が少ないため，検討内容及び結果の解釈には限界がある．

2.5.4.2.2.1　人口統計学的特性及び内因性要因

1）　性別

いずれかの性で CR 率が高い傾向はなく，性別が CR 率に及ぼす影響は大きくないと考えられた．［2.7.3.3.3.1 1）］

2）　年齢

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，12 歳以上 18 歳以下の小児における全期間の CR 率が他の年齢層（生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満）と比較して低かった．小児海外第 I 相試験（P134）では，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満（PartV）における全期間の CR 率が 12 歳以上 17 歳以下（Part I

Step B）と比較して低かった．また，アプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満のいずれの年齢層においても全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群のいずれの年齢層においても全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．［2.7.3.3.3.1 2）］

3） 人種

試験内の人種間，及び試験間の同一人種間の CR 率に数値的な差異が認められたが，各人種の部分集団が小さいことによる影響が大きいと考えられた．ただし，全試験を通じて CR が得られていない人種はなかった．［2.7.3.3.3.1 3）］

2.5.4.2.2.2 外因性要因

1） シスプラチンの投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）のホスアプレピタント若しくはアプレピタントが投与された患者のうち，症例数が少なかった小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下を除いて，シスプラチンが投与された患者の CR 率は，投与されなかった患者と比較して全体的に大きな差がない，若しくは低い傾向であった．

2） シクロホスファミドの投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）のホスアプレピタント若しくはアプレピタントが投与された患者において，シクロホスファミド投与による CR 率への影響に一定の傾向は認められなかった．

3） カルボプラチンの投与の有無

カルボプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率の比較において，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，カルボプラチンが投与された患者 1 名のみであったため，評価できなかった．小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）のホスアプレピタント若しくはアプレピタントが投与された患者において，カルボプラチンが投与された患者の CR 率は，投与されなかった患者と比較して全体的に大きな差がない，若しくは高い傾向であった．

4)　シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチン以外の中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法がすべての被験者に施行されたため，解析を行わなかった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）のホスアプレピタント若しくはアプレピタントが投与された患者において，症例数が少なかった小児海外第Ⅰ相試験（P134）の 12 歳以上 18 歳以下のホスアプレピタント群を除いて，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者の CR 率は，投与されなかった患者と比較して全体的に大きな差がない，若しくは低い傾向であった．

5)　デキサメタゾン投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての被験者にデキサメタゾンリン酸エステルを投与した．一方，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，デキサメタゾンの投与を任意としたことから，デキサメタゾンの投与の有無のよる有効性への影響について，被験者数の多かった小児海外第Ⅲ相試験（P208）を基に検討した．

その結果，デキサメタゾン投与の有無に関わらず，生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下のいずれの年齢層においても，アプレピタント群の CR 率は標準治療群を数値的に上回っていた．

2.5.4.2.3　対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言に対する臨床試験情報による検討

ホスアプレピタントの小児開発計画の立案時に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）における医薬品医療機器総合機構の助言について，臨床試験から得られた情報を以下に示す．なお，総合機構からの助言のうち，安全性に関するものについては 2.5.5.4 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言を踏まえた臨床試験情報の検討に記載した．

2.5.4.2.3.1　小児海外第Ⅰ相試験（P134）におけるホスアプレピタントの標準治療に対する有効性について

12 歳以上 17 歳以下の外国人小児におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果は，全期間，急性期及び遅発期で確認された．一方，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児

におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果は急性期のみで確認された．［2.7.3.4.1.1］

2.5.4.2.3.2 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第Ⅰ相試験（P134）の有効性成績の比較について

1） 12 歳以上

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の小児における全期間の CR 率は，小児海外第Ⅰ相試験（P134）の 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児と比較して数値的に劣っていた．その原因として，催吐性抗悪性腫瘍剤の規定が両試験で異なることに基づき，使用された催吐性抗悪性腫瘍剤に生じた差異が CR 率の差異に影響したものと推察された．［2.7.3.4.1.2 1）］

2） 生後 6 カ月以上 12 歳未満

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタント群の有効性は，小児海外第Ⅰ相試験（P134）の同じ年齢層の外国人小児のホスアプレピタント群や標準治療群と比較して数値的に上回っていた．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児におけるホスアプレピタントの全期間における有効性が確認されたにも関わらず，小児海外第Ⅰ相試験（P134）で有効性が確認されたのは急性期のみであった［2.7.3.4.1.2 2）］．

両試験で有効性プロファイルに差異を認めた原因を検討したところ，日本人小児及び外国人小児の薬物動態や試験デザインの差異が直接大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタント 3.0 mg/kg を超える高用量投与の必要性を 2.5.4.2.4.2 生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における臨床推奨用量で検討した．

なお，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では有効性が認められたのは急性期のみであったことから，海外では生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児に対する臨床推奨用量の再検討を行っている．

2.5.4.2.3.3 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の有効性成績の比較について

12 歳以上 18 歳以下の日本人小児において，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率はアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に低かった．小児

国内臨床試験（ONO-7847-03）において，初回嘔吐の発現時期がアプレピタントの経口投与時と同程度の血漿中アプレピタント濃度が維持されている投与開始後 30 時間以内に集中していた．このことから，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率がアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）より低下した原因が，ホスアプレピタントとアプレピタントの用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度の差異である可能性は低いと考えられた．

一方，いずれの試験においても，シスプラチン（高度催吐性），シクロホスファミド（高度若しくは中等度催吐性）並びにカルボプラチン（中等度）を含むがん化学療法を受ける患者を対象としたが，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）ではアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して，他のレジメンよりも催吐性が軽度と考えられるカルボプラチンレジメンの登録がなく，またシクロホスファミドの併用薬として軽度以下の催吐性抗悪性腫瘍剤で治療を受ける患者が登録されなかったことなどの差異があった．したがって，これらの患者を除外して有効性を比較したところ，CR 率に大きな違いはなく，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性はアプレピタントと類似していることが確認された．［2.7.3.4.1.3］

2.5.4.2.3.4　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳以下の有効性成績の比較について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の全期間における CR 率が，12 歳以上 18 歳以下と比較して劣る傾向は認められなかった．［2.7.3.4.1.4］

2.5.4.2.4　ホスアプレピタントの日本人小児における臨床推奨用量について

2.5.4.2.4.1　12 歳以上の日本人小児における臨床推奨用量

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率はアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に低かったが，初回嘔吐の時期や催吐性抗悪性腫瘍剤を含むレジメンの差異を考慮すると，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性はアプレピタントと類似していた．したがって，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床推奨用量は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で設定した用量である 150 mg と判断した．［2.7.3.4.2.1］

2.5.4.2.4.2　　生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における臨床推奨用量

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）より，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタント 3.0 mg/kg の有効性が確認された．一方，小児海外第 I 相試験（P134）では，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対するホスアプレピタントの有効性が確認されたのは急性期のみであった．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児において，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg を超える高用量の必要性を検討したが，以下の結果を踏まえ，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床推奨用量は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で設定した用量である 3.0 mg/kg（最大 150 mg）と判断した．［2.7.3.4.2.2］

1. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して劣らなかった．
2. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第 I 相試験（P134）並びに小児海外第 III 相試験（P208）の試験デザイン（催吐性抗悪性腫瘍剤の規定や標準治療群の差異など）及び患者背景（性別，年齢，原疾患，化学療法レジメン）の差異を検討し，日本人小児の有効性は，外国人小児の成績との比較検討が可能と判断した．日本人小児と外国人小児の成績を比較したところ，日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性は，アプレピタント 3 日間投与の成績と同程度であり，標準治療の成績を上回った．
3. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，全期間における CR が認められた生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児と比較して，全期間における CR が認められなかった生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児の曝露量は必ずしも低値でなかった．

2.5.4.3　　有効性のまとめ

有効性を裏付ける試験から得られた有効性の結論を以下に示した．

1. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）より，生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下のいずれの年齢層の日本人小児においても標準治療との併用下でホスアプレピタントの有効性が確認された．
2. 生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児においても，成人で確認されているホスアプレピタントとアプレピタントの有効性の類似性及び標準治療に対する上乗せ効果が得られると判断した．
3. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で設定した下記の用法・用量を日本人小児における臨床推奨用法・用量と判断した．

- 生後 6 カ月歳以上 12 歳未満：3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）の単回静脈内投与
- 12 歳以上：150 mg の単回静脈内投与

2.5.5 安全性の概括評価

ホスアプレピタントの小児における安全性は，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）のホスアプレピタント投与パートにより評価した．また，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの小児における重要な安全性情報について，小児海外第 I 相試験（P134）のアプレピタント投与パート，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第Ⅲ相試験（P208）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の結果を，2.5.5.2.3 死亡，2.5.5.2.4 重篤な有害事象及び 2.5.5.2.5 特定の有害事象に記載した．なお，外国人小児悪性腫瘍患者を対象としたアプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P208），既提出資料である日本人成人悪性腫瘍患者を対象としたホスアプレピタントの国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及びアプレピタントの小児国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03），日本人健康成人を対象とした用法検討試験（ONO-7847-02），外国人成人悪性腫瘍患者を対象としたホスアプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P017L1）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097）の詳細は 2.7.6 に記載した．

安全性評価項目は，有害事象（臨床症状及び臨床検査値），バイタルサイン（血圧，脈拍数など），12 誘導心電図及び体重とした．

有害事象の評価について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では有害事象共通用語規準（CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を，小児海外第 I 相試験（P134）では CTCAE v4.0 を用いた．CTCAE の項目にない徴候及び症状は，治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき有害事象として扱った．症例報告書に記載された有害事象名について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では MedDRA/J ver 17.0，小児海外第 I 相試験（P134）では MedDRA ver 16.1 に従って基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．また，同一患者に発現した同一分類の有害事象発現者数は 1 名として集計した．症状日誌データ収集期間に認められた悪心，嘔吐（有効性評価対象とした事象）は，いずれの試験においても重篤な有害事象の定義に合致した場合のみ有害事象として取り扱い，症状日誌データ収集期間外は重篤／非重篤にかかわらず有害事象として取り扱った．

2.5 臨床に関する概括評価
ホスアプレピタントメグルミン

安全性解析対象集団は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とし，小児海外第 I 相試験（P134）では，割り付けされ，治験治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）には，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を組み入れ，小児海外第 I 相試験（P134）には，中等度又は高度催吐性がん化学療法を施行予定，又は以前のがん化学療法において悪心・嘔吐が発現し，今回も同一のがん化学療法を受ける予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を組み入れた．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，年齢層ごとに目標被験者数を定めて組み入れを行う試験デザインとし，全体で 27 名，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 5 名，2 歳以上 6 歳未満で 5 名，6 歳以上 12 歳未満で 5 名，12 歳以上 18 歳以下で 12 名の小児悪性腫瘍患者が組み入れられた．小児海外第 I 相試験（P134）は，5 つの Part で構成されており，ホスアプレピタントが投与された Part I （12 歳以上 17 歳以下）は Step A［1 日目にホスアプレピタント 115 mg（アプレピタント 1 日目切替え製剤），2～3 日目にアプレピタント 80 mg を投与］が 12 名，Step B（ホスアプレピタント 150 mg）が 11 名，PartⅤ（生後 6 カ月以上 12 歳未満，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg）が 23 名，標準治療群としてオンダンセトロンのみが投与された PartⅢ（生後 6 カ月以上 12 歳未満）が 19 名であった．なお，PartⅢ以外の各パートも標準治療としてオンダンセトロンが投与された．

最も多く組み入れられたがん腫について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では Ewing 腫瘍及び横紋筋肉腫であり，小児海外第 I 相試験（P134）では，Part I Step A でユーイング肉腫，Part I Step B で骨肉腫，PartⅤで髄芽腫，PartⅢで髄芽腫及び神経芽腫であった．

なお，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐のリスク因子（催吐性抗悪性腫瘍剤の種類，性別など）の分布について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかの使用を規定し，小児海外第 I 相試験（P134）では中等度又は高度催吐性の抗悪性腫瘍剤を使用する又は以前のがん化学療法において許容できなかった悪心及び／又は嘔吐が発現し，今回も同一のがん化学療法を受ける患者とした．したがって，いずれの試験も催吐性の高いがん化学療法を受ける患者を対象とした．

また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で組み入れられた女児は男児よりも少なかったが，小児海外第 I 相試験（P134）で組み入れられた女児は男児よりも多かった．［2.7.4.1.3］

2.5.5.1 ホスアプレピタントの全般的な曝露状況

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

本試験では，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳以下の治験薬投与時間をそれぞれ 60 分間及び 30 分間と設定した．ホスアプレピタントは 27 名に投与され，各年齢層における投与量の平均値±標準偏差は，全体で 47.4±16.1 mg，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 27.63±4.23 mg，2 歳以上 6 歳未満で 43.62±3.64 mg，6 歳以上 12 歳未満で 88.56±30.57 mg 及び 12 歳以上 18 歳以下で 150.00±0.00 mg であった．［2.7.4.1.2 1）］

2) 小児海外第 I 相試験（P134）

Part I （12 歳以上 17 歳以下）では，2～3 日目のアプレピタント 80 mg が投与されなかった Step A の 1 名を除き，組み入れられた 23 名中 22 名に規定された用量が投与された（Step A：1 日目ホスアプレピタント 115 mg 及び 2～3 日目アプレピタント 80 mg，Step B：1 日目ホスアプレピタント 150 mg）．Part V（生後 6 カ月以上 12 歳未満）におけるホスアプレピタントの投与量の平均値±標準偏差は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 33.6±4.7 mg，2 歳以上 6 歳未満で 51.3±12.1 mg，6 歳以上 12 歳未満で 74.8±21.1 mg であった．［2.7.4.1.2 2）］

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 安全性の結果の要約

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

有害事象の要約を表 2.5.5.2-1 に示した．有害事象の発現率は 100.0%（27/27 名）であった．副作用の発現率は，全体で 14.8%（4/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 20.0%（1/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下で 8.3%（1/12 名）であった．重篤な有害事象の発現率は，全体で 7.4%（2/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）であった．2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下では，重篤な有害事象は認められなかった．いずれの年齢層においても有害事象による投与中止例及び死亡例は認められなかった．

表 2.5.5.2-1　有害事象の要約（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上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			全体		
区分	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]
対象者数	5			5			5			12			27		
有害事象発現者数	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	12	(100.0)	[73.5, 100.0]	27	(100.0)	[87.2, 100.0]
重篤な有害事象発現者数	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	2	(7.4)	[0.9, 24.3]
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
副作用発現者数	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(8.3)	[0.2, 38.5]	4	(14.8)	[4.2, 33.7]
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
死亡者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

a) Clopper-Pearson正確法により算出した．

引用：[総括報告書 表 12.2.3-1（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

有害事象の要約を表 2.5.5.2-2 及び表 2.5.5.2-3 に示した．有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 91.7%（11/12 名），Part Ⅰ Step B で 54.5%（6/11 名），PartⅢで 78.9%（15/19 名）及び PartⅤで 73.9%（17/23 名）であった．副作用の発現率は，PartⅢで 5.3%（1/19 名）及び PartⅤで 8.7%（2/23 名）であり，Part Ⅰ の Step A 及び Step B のいずれにおいても副作用は認められなかった．重篤な有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 33.3%（4/12 名），Part Ⅰ Step B で 9.1%（1/11 名），PartⅢで 26.3%（5/19 名）及び PartⅤで 39.1%（9/23 名）であった．有害事象による投与中止は，PartⅤの 2 歳以上 6 歳未満の 1 名のみで認められたが，これはホスアプレピタント投与後に発現した有害事象によって，抗がん剤及びオンダンセトロンの投与を中止したものである．いずれの Part においても死亡例は認められなかった．

表 2.5.5.2-2　有害事象の要約（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	12 To 17 Years		12 To 17 Years	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
with one or more adverse events	11	(91.7)	6	(54.5)
with no adverse event	1	(8.3)	5	(45.5)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	4	(33.3)	1	(9.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-16（5.3.3.2-1）]

表 2.5.5.2-3　有害事象の要約（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
with one or more adverse events	15	(78.9)	17	(73.9)
with no adverse event	4	(21.1)	6	(26.1)
with drug-related† adverse events	1	(5.3)	2	(8.7)
with serious adverse events	5	(26.3)	9	(39.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(4.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(4.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
† Determined by the investigator to be related to the drug. ‡ Study medication withdrawn. Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.				

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-18 改変（5.3.3.2-1）]

2.5.5.2.2　　比較的発現頻度の高かった有害事象

1）　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

全体で発現率が最も高かった有害事象は，リンパ球数減少 96.3%（26/27 名）であり，全体で 3 名以上に認められた有害事象は，好中球数減少及び白血球数減少 92.6%（25/27 名），貧血 66.7%（18/27 名），血小板数減少 59.3%（16/27 名），倦怠感 48.1%（13/27 名），食欲減退 40.7%（11/27 名），嘔吐 33.3%（9/27 名），ヘマトクリット減少及び赤血球数減少 29.6%（8/27 名），発熱性好中球減少症及び悪心 25.9%（7/27 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛 22.2%（6/27 名），便秘，口内炎及び低ナトリウム血症 18.5%（5/27 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び体重減少 14.8%（4/27 名），不眠症 11.1%（3/27 名）であった．副作用は全体で 4 名に 5 件認められ，上腹部痛，尿中ブドウ糖陽性，リンパ球数減少，頭痛及びしゃっくりがいずれも 3.7%（1/27 名）であった．[2.7.4.2.1.1 1）（1）]

全体と各年齢層及び年齢層間で有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった．

2）　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part I で最も発現率が高かった有害事象は，Step A の嘔吐 41.7%（5/12 名）であり，次いで貧血，発熱性好中球減少症，血小板減少症，悪心及び浮動性めまいがいずれも 25.0%（3/12 名）であった．Step B で 2 名以上に認められた有害事象はなかった．生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象とした PartⅤで最も発現率が高かった有害事

象は，好中球減少症及び発熱がいずれも 30.4%（7/23 名）であり，次いで嘔吐 21.7%（5/23 名），発熱性好中球減少症及び血小板減少症がいずれも 17.4%（4/23 名）であった．12 歳未満を対象にオンダンセトロンのみを投与した PartⅢで最も発現率が高かった有害事象は，発熱性好中球減少症 31.6%（6/19 名）であり，次いで貧血 26.3%（5/19 名），血小板減少症 21.1%（4/19 名）であった．同じ年齢層を対象とした PartⅢ及び PartⅤにおいて，PartⅢと比較して PartⅤで 3 名以上多く認められた有害事象は，発熱（PartⅤ：7 名，PartⅢ：1 名），好中球減少症（PartⅤ：7 名，PartⅢ：3 名）及び嘔吐（PartⅤ：5 名，PartⅢ：2 名）であった．本試験で副作用と判定された有害事象は，PartⅢのそう痒症及び PartⅤの腹痛，下痢，高血糖，低ナトリウム血症，失神，低血圧であり，いずれも 1 名であった．Part Ⅰでは，Step A 及び Step B のいずれにおいても副作用は認められなかった．［2.7.4.2.1.1 1）（2）］

Part 間で有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった．

2.5.5.2.3　死亡

1）　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

小児国内第Ⅰ相試験（ONO-7847-03）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった．

2）　小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった．

3）　小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，アプレピタント群で死亡例が 152 名中 1 名に認められた．神経芽腫の 6 歳男児（＊被験者番号01 [redacted]）が初回コースのアプレピタント 3 日間投与の最終投与日の翌日に痙攣発作を発現し，「神経芽腫の悪化」と診断された．痙攣発作は発現後 30 秒以内に消失し，治験担当医師によりアプレピタントとの因果関係は否定された．アプレピタントに対する処置なく初回コースを完了したが，治験は中止し，2～6 コースには移行しなかった．その後，神経芽腫の悪化による痙攣発作の管理不能のため，治験中止から約 9 カ月後（アプレピタント最終投与から 298 日後）に死亡した．治験中止時点で「神経芽腫の悪化」は消失していなかったことから，本事象の最終的な転帰は，重篤な有害事象から死亡に変更された．［2.7.4.2.1.2 3）］

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4)　アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった．

2.5.5.2.4　重篤な有害事象

1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

重篤な有害事象を表 2.5.5.2-4 に示した．重篤な有害事象は全体で 27 名中 2 名に認められたが，いずれも消失が確認された．各年齢層の内訳は，生後 6 カ月以上 2 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 1/5 名に 1 件であった．ホスアプレピタントとの因果関係はいずれも否定された．2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下において，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.5.5.2-4　重篤な有害事象（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 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		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
重篤な有害事象発現者数	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	2	(7.4)
血液およびリンパ系障害	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
発熱性好中球減少症	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.3.1.2-1（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

重篤な有害事象を表 2.5.5.2-5～表 2.5.5.2-7 に示した．重篤な有害事象の発現率について，12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part Ⅰ では Step A で 33.3%（4/12 名）及び Step B で 9.1%（1/11 名），生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象にアプレピタントを投与した Part Ⅱ では Step A（アプレピタント 80 mg 相当）で 36.8%（7/19 名）及び Step B（アプレピタント 125 mg 相当）で 21.1%（4/19 名），12 歳未満を対象にオンダンセトロンのみを投与した PartⅢで 26.3%（5/19 名），生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象にアプレピタントを投与した PartⅣで 10.0%（2/20 名）及び生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象とした PartⅤで 39.1%（9/23 名）であった．PartⅤで認められた 1 件を除いて，いずれの事象もホスアプレピタント又はアプレピタントとの因果関係は否定された．試験全体における重篤な有害事象の発現状況は，抗がん剤が投与された患者に典型的なものであった．

表 2.5.5.2-5　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P134：Part Ⅰ）

	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	N	(%)	N	(%)
対象被験者数	12		11	
重篤な有害事象発現者数	4	(33.3)	1	(9.1)
重篤な有害事象非発現者数	8	(66.7)	10	(90.9)
血液およびリンパ系障害	4	(33.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	(16.7)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
血小板減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(8.3)	1	(9.1)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	1	(9.1)
敗血症性ショック	1	(8.3)	0	(0.0)

各例は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した．
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3:アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-26（5.3.3.2-1）]

表 2.5.5.2-6　重篤な有害事象（P134：PartⅡ）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	N	(%)	N	(%)
対象被験者数	19		19	
重篤な有害事象発現者数	7	(36.8)	4	(21.1)
重篤な有害事象非発現者数	12	(63.2)	15	(78.9)
血液およびリンパ系障害	6	(31.6)	3	(15.8)
発熱性好中球減少症	4	(21.1)	2	(10.5)
リンパ球減少症	0	(0.0)	1	(5.3)
好中球減少症	2	(10.5)	1	(5.3)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(5.3)
胃腸障害	2	(10.5)	0	(0.0)
下痢	1	(5.3)	0	(0.0)
悪心	1	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	2	(10.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	0	(0.0)
医療機器位置異常	1	(5.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(5.3)	1	(5.3)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	(0.0)	1	(5.3)
外陰部膿瘍	1	(5.3)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(5.3)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(5.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(5.3)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(5.3)

各例は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳未満に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-27（5.3.3.2-1）]

表 2.5.5.2-7　重篤な有害事象（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（Part Ⅴ）	
	N	(%)	N	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
重篤な有害事象発現者数	5	(26.3)	2	(10.0)	9	(39.1)
重篤な有害事象非発現者数	14	(73.7)	18	(90.0)	14	(60.9)
血液およびリンパ系障害	4	(21.1)	2	(10.0)	6	(26.1)
発熱性好中球減少症	4	(21.1)	2	(10.0)	4	(17.4)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)
胃腸障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
小腸炎	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
粘膜の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)

各例は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-28（5.3.3.2-1）]

3)　小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

重篤な有害事象を表 2.5.5.2-8 及び表 2.5.5.2-9 に示した．重篤な有害事象の発現率は，初回コースのアプレピタント群で 30.3%（46/152 名），標準治療群で 27.3%（41/150 名），アプレピタント群のみが設定された 2～6 コースでは 49.4%（84/170 名）であった．重篤な有害事象の発現率はアプレピタント群及び標準治療群で類似していた.

表 2.5.5.2-8　重篤な有害事象（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150	
with one or more serious adverse events	46	(30.3)	41	(27.3)
with no serious adverse events	106	(69.7)	109	(72.7)
血液およびリンパ系障害	29	(19.1)	31	(20.7)
貧血	2	(1.3)	3	(2.0)
骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱性好中球減少症	23	(15.1)	22	(14.7)
好中球減少症	4	(2.6)	0	(0.0)
汎血球減少症	3	(2.0)	6	(4.0)
血小板減少症	0	(0.0)	2	(1.3)
胃腸障害	5	(3.3)	3	(2.0)
腹痛	1	(0.7)	1	(0.7)
盲腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.3)	3	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.3)	4	(2.7)
粘膜の炎症	2	(1.3)	2	(1.3)
発熱	0	(0.0)	2	(1.3)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)
肝毒性	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(2.0)	0	(0.0)
アナフィラキシーショック	1	(0.7)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.7)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(4.6)	5	(3.3)
バシラス感染	0	(0.0)	1	(0.7)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.7)	0	(0.0)
医療機器関連感染	2	(1.3)	0	(0.0)
急性中耳炎	1	(0.7)	0	(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	1	(0.7)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	1	(0.7)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.3)
水痘	1	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	4	(2.6)	2	(1.3)
薬物クリアランス減少	1	(0.7)	0	(0.0)
心電図T波逆転	1	(0.7)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.7)	2	(1.3)
血小板数減少	2	(1.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-16（5.3.5.1-1）]

表 2.5.5.2-8　重篤な有害事象（P208：初回コース）（続き）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(1.3)
脱水	0	(0.0)	1	(0.7)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.7)	0	(0.0)
神経芽腫	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.7)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.7)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-16（5.3.5.1-1）]

表 2.5.5.2-9　重篤な有害事象（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	170	
with one or more adverse events	84	(49.4)
with no adverse events	86	(50.6)
血液およびリンパ系障害	63	(37.1)
無顆粒球症	1	(0.6)
貧血	9	(5.3)
骨髄機能不全	1	(0.6)
発熱性好中球減少症	53	(31.2)
白血球減少症	2	(1.2)
好中球減少症	4	(2.4)
汎血球減少症	4	(2.4)
血小板減少症	3	(1.8)
胃腸障害	12	(7.1)
十二指腸炎	1	(0.6)
びらん性胃炎	1	(0.6)
血便排泄	1	(0.6)
腸閉塞	1	(0.6)
食道炎	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
嘔吐	8	(4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.6)
カテーテル留置部位疼痛	1	(0.6)
悪寒	1	(0.6)
粘膜の炎症	3	(1.8)
疼痛	1	(0.6)
発熱	8	(4.7)
医療機器関連の血栓症	1	(0.6)
免疫系障害	1	(0.6)
アナフィラキシーショック	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	15	(8.8)
感染性亀頭包皮炎	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)
膀胱炎	1	(0.6)
蟯虫症	1	(0.6)
腸球菌性敗血症	1	(0.6)
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(0.6)
消化管感染	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)
術後創感染	1	(0.6)
敗血症	1	(0.6)
上気道感染	1	(0.6)
尿路感染	3	(1.8)
ウイルス感染	1	(0.6)
創傷感染	2	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-17（5.3.5.1-1）]

表 2.5.5.2-9　重篤な有害事象（P208：2～6 コース）（続き）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.9)
術後創合併症	1	(0.6)
各種物質毒性	2	(1.2)
創離開	2	(1.2)
臨床検査	5	(2.9)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
好中球数減少	4	(2.4)
血小板数減少	1	(0.6)
代謝および栄養障害	8	(4.7)
食欲減退	3	(1.8)
脱水	4	(2.4)
低カリウム血症	1	(0.6)
低マグネシウム血症	1	(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(1.8)
類上皮肉腫	1	(0.6)
再発骨肉腫	1	(0.6)
腫瘍出血	1	(0.6)
神経系障害	2	(1.2)
痙攣	1	(0.6)
頭痛	1	(0.6)
腎および尿路障害	3	(1.8)
血尿	1	(0.6)
急性腎不全	1	(0.6)
腎尿細管障害	1	(0.6)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)
月経過多	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.2)
肺水腫	1	(0.6)
気管の炎症	1	(0.6)
血管障害	1	(0.6)
低血圧	1	(0.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-17（5.3.5.1-1）]

4)　アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.5.5.2-10 に示した．アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，重篤な有害事象は 9.1%（2/22 名）に認められた．いずれもアプレピタントとの因果関係は否定された．

表 2.5.5.2-10　重篤な有害事象（ONO-7436-03）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125 / 80 mg群		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	対象者数	発現率（%）
重篤な有害事象が発現した被験者数	2	22	(9.1)
血液およびリンパ系障害	1	22	(4.5)
発熱性好中球減少症	1	22	(4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	22	(4.5)
粘膜障害	1	22	(4.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 14.0を用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.3.1.2-1（5.3.5.2-3）]

2.5.5.2.5　特定の有害事象

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における特定の有害事象として，注射部位反応，過敏症，高血圧，EDTA（エチレンジアミン四酢酸）に関連する毒性，がん化学療法誘発血液学的毒性，コルチコステロイド誘発毒性，がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性を検討した．以下にこれらの事象を特定の有害事象とした根拠を示した．

既提出の成人を対象とした国内外臨床成績からホスアプレピタントの用法・用量に依存した血管刺激性が確認されていたことから，小児でも同様に注射部位反応に関連した有害事象（高度な注入部位疼痛，高度な注入部位紅斑，高度な注入部位硬結，注入部位血栓性静脈炎）を検討した．

成人を対象としたホスアプレピタントの添付文書において，過敏症に関連した有害事象（呼吸困難，顔面浮腫，アレルギー性呼吸器症状，気管支痙攣，薬物過敏症，薬疹，湿疹，紅斑，剥脱性発疹，眼瞼浮腫，潮紅，過敏症，咽頭浮腫，そう痒症，全身性そう痒症，発疹，全身性皮疹，丘疹，顔面腫脹，咽喉絞扼感，蕁麻疹，喘鳴，末梢性浮腫）を重大な基本的注意の項で注意喚起している事象としていることから，小児でも同様に過敏症に関連した有害事象を検討した．

既承認の成人を対象とした海外臨床成績において，アプレピタント群よりホスアプレピタント群で高血圧の有害事象が多く認められていたことから，小児でも同様に高血圧に関連した有害事象として，高血圧，血圧上昇，高血圧クリーゼを検討した．

本製剤は添加物として EDTA を含むことから，EDTA に関連する毒性として，低カルシウム血症，血中カルシウム減少，低マグネシウム血症，浮動性めまい，体位性めまい，意識消失，失神寸前の状態，失神，低血圧，血圧低下を検討した．

ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは CYP3A4 に対して主に阻害剤として作用することから，アプレピタントとの薬物間相互作用により有害事象の発現が懸念されるがん化学療法並びにコルチコステロイドとの併用時の安全性を評価した．アプレピタン

トが抗悪性腫瘍剤又はコルチコステロイドの薬物動態に重大な影響を与えた場合に発現頻度の増加が予想される特定の有害事象として，がん化学療法誘発血液学的毒性（貧血，白血球数減少，白血球減少症，好中球数減少，好中球減少症，血小板数減少，血小板減少症，リンパ球数減少），コルチコステロイド誘発毒性（脱水，白血球増加症，白血球数増加，高血糖，血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖陽性，低カリウム血症，血中カリウム減少），がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性（発熱，発熱性好中球減少症，感染，気管支炎，カンジダ感染，膀胱炎，胃腸炎，帯状疱疹，インフルエンザ，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，急性腎盂腎炎，感染性胸水，敗血症，尿道炎，尿路感染，白癬感染，細菌感染，結膜炎，爪囲炎，歯周炎，ざ瘡様皮膚炎，上気道感染，創傷感染，クロストリジウム・ディフィシレ感染）を検討した．

海外試験では，特定の注意すべき有害事象として，小児海外第Ⅰ相試験（P134）で発熱性好中球減少症，過量投与及び肝毒性について，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では過量投与及び肝毒性について検討した．

1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

特定の有害事象の発現率は全体で 100.0%（27/27 名）であり，本試験に組み入れられたすべての被験者に特定の有害事象が認められた．

がん化学療法誘発血液学的毒性（リンパ球数減少，好中球数減少，白血球数減少）が全体の 90%以上の被験者で認められたが，そのうち副作用と判断された事象は生後 6 カ月以上 2 歳未満で認められたリンパ球数減少の 1 名のみであり，また治験責任医師などにより重篤な有害事象と判断された事象はなかった．［2.7.4.2.1.4 1）（1）］

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

発熱性好中球減少症が認められた被験者の割合は，ホスアプレピタント投与群（Part Ⅰ Step B，PartⅤ），ホスアプレピタント＋アプレピタント投与群（Part Ⅰ Step A）及びアプレピタント投与群（PartⅡ，PartⅣ）がオンダンセトロン群（PartⅢ）と比較して，いずれも低かった．

過量投与は 12 歳未満にアプレピタントを投与した PartⅡStep B で 1 名に認められた．本来 91.76 mg（3.67 mL）が投与されるべきところを 113.96 mg（4.6 mL）が投与された．本事象の CTCAE Grade は 1，医師の評価した程度は軽度であり，アプレピタントとの因果関係は否定された．

肝毒性として 2 名（Part Ⅰ Step B，PartⅣ）にそれぞれ肝障害（1 名）及び高ビリルビン血症（1 名）が認められた．肝障害の CTCAE Grade は 4，医師の評価した程度は軽度，高ビリ

ルビン血症の CTCAE Grade は 1，医師の評価した程度は中等度と判定され，いずれも治験薬との因果関係は否定された．［2.7.4.2.1.4 1）（2）］

3） 小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

過量投与は初回コースで 5 名，2～6 コースで 7 名に認められた．初回コースで認められた 5 名のうち 1 名がアプレピタント群，4 名が標準治療群であった．

薬剤性肝毒性は認められなかった．［2.7.4.2.1.4 1）（3）］

4） アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

アプレピタントの特定の有害事象は，注射部位反応，過敏症，高血圧及び EDTA に関連する毒性を除き，2.5.5.2.5 特定の有害事象に記載したホスアプレピタントの特定の有害事象と同様の検討項目（がん化学療法誘発血液学的毒性，コルチコステロイド誘発毒性，がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性）であった．特定の有害事象の発現率は 95.5%（21/22 名）であった．がん化学療法誘発血液学的毒性（好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少）が 80%以上の被験者で認められたが，副作用と判断された事象は少なく，また治験責任医師などにより重篤な有害事象と判断された事象はなかった．［2.7.4.2.1.4 1）（4）］

2.5.5.3 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

内因性要因（性別，年齢，体重）及び外因性要因（シスプラチン投与の有無，カルボプラチン投与の有無，シクロホスファミド投与の有無，シスプラチンの投与量，シクロホスファミドの投与量）がホスアプレピタントの安全性に及ぼす影響について検討した．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第 I 相試験（P134）における年齢別の安全性評価は前述しているため，本項では割愛した．安全性評価対象となった被験者数は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の各年齢層で 5～12 名，小児海外第 I 相試験（P134）の Part/Step ごとに 11～23 名であり，部分集団で安全性を評価するには被験者数は少なかった．したがって，本項では，評価資料である小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のみの部分集団による安全性評価について以下に記載した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての被験者に有害事象が認められたため，有害事象の発現率によって内因性要因及び外因性要因に起因すると考えられる顕著な差を確認することはできなかった．副作用の発現率については差が認められた外因性要因があるものの，母数が少数であるため，その影響は明らかではなかった．［2.7.4.5］

2.5.5.4 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言を踏まえた臨床試験情報の検討

- 小児海外第Ⅰ相試験（P134）におけるホスアプレピタント群（Part I Step B 及び PartⅤ）の有害事象及び副作用の発現状況を検討した結果，安全性に大きな問題は認められなかった．［2.7.4.5.7.1］
- 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）におけるホスアプレピタントの有害事象及び副作用の年齢層ごとの発現状況を小児海外第Ⅰ相試験（P134）と比較した結果，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の安全性は小児海外第Ⅰ相試験（P134）と同様に良好であり，大きく劣らないことが確認された．［2.7.4.5.7.2］
- 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）に組み入れられた 12 歳以上 18 歳以下の小児における有害事象及び副作用の発現状況を，12 歳以上 18 歳以下の小児を対象としたアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較した結果，副作用の発現率はホスアプレピタントが数値的に低値であった．いずれの試験でも死亡例や重篤な副作用は認められず，ホスアプレピタントとアプレピタントの安全性プロファイルに特に懸念される違いは認められなかった．［2.7.4.5.7.3］
- 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の有害事象及び副作用の発現状況を 12 歳以上 18 歳以下の小児と比較した結果，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児におけるホスアプレピタントの安全性は，12 歳以上 18 歳以下の小児に大きく劣らないことが確認された．［2.7.4.5.7.4］

2.5.5.5 海外における市販後使用経験

2014 年 3 月現在，ホスアプレピタントは，1 回投与製剤である 150 mg 製剤として，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を適応に世界 73 カ国で承認されている．また，アプレピタント 3 日間投与の 1 日目に投与するアプレピタントと切り替え可能な注射剤（ホスアプレピタント 115 mg 製剤）は，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を適応に世界 6 カ国で承認されている．

ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは，2014 年 3 月現在，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を適応に 125 mg 及び 80 mg カプセルが世界 81 カ国，165 mg カプセルが世界 32 カ国で承認されており，術後の悪心・嘔吐の予防を適応に 40 mg カプセルが世界 35 カ国で登録又は承認されている．

海外のホスアプレピタント及びアプレピタントの安全性情報は，PSUR（Periodic Safety Update Report）として，上市各国での有害事象が定期的に報告されている．現在までに各国

の規制当局又は企業が取った措置として，安全性の理由による販売承認の取り下げ又は販売中止，販売規制に至った事例はない．

国内のホスアプレピタント（プロイメンド）及びアプレピタント（イメンド）の安全性情報は，第5回安全性定期報告書（プロイメンド）及び第8回安全性定期報告書（イメンド）として2013年9月26日から2014年3月25日までに収集した情報及びPSURに基づいて総合的に判断しており，安全性に関して特に懸念事項はなかった．

2.5.5.6 安全性のまとめ

- 国内及び海外の小児（国内：生後6カ月以上18歳以下，海外：生後6カ月以上17歳以下）を対象としたいずれの臨床試験においても，ホスアプレピタントの忍容性は良好であり，有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき問題は認められなかった．
- 生後6カ月以上18歳以下の日本人小児にホスアプレピタントを投与したときの安全性プロファイルは，12歳以上18歳以下の日本人小児に既承認の用法・用量でアプレピタントを投与したときと概ね同様であった．
- 日本人小児へのホスアプレピタントを投与したとき，生後6カ月以上12歳未満と12歳以上18歳以下の安全性プロファイルは概ね同様であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 **アプレピタントのカプセル剤が投与できない生後6カ月以上12歳未満を含む小児患者に対して，ホスアプレピタントを用いた3剤併用療法（ホスアプレピタント，5-HT_3受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）を提供することが可能となる．**

日本癌治療学会が作成した制吐薬適正使用ガイドライン[13]において，小児のCINV予防において最も重要なことは，初回のがん治療の際に悪心・嘔吐対策を十分に行い，発症予防に努めることとされている．特に，小児がんは成人の場合と比較してがん細胞の増殖が速いことが多く，病態が進行してから発見されるケースも多いが，その一方で抗悪性腫瘍剤の感受性が比較的高く完治する例も多いことを踏まえると，がん化学療法の完遂を妨げる悪心・嘔吐のコントロールの重要性は非常に高いと考えられる．

制吐薬適正使用ガイドライン[13]において，12歳以上の小児におけるシスプラチンなど催吐性の高い抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心，嘔吐（CINV）の予防は，3剤併用療法（アプレピタント，5-HT_3受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）を考慮することと記載されている．しかしながら，ホスアプレピタント及びアプレピタントの適応を有さない12歳

未満の小児やアプレピタントの 1 号カプセルの経口投与が困難な小児における催吐性の高い抗悪性腫瘍剤の投与に伴う CINV の予防は，未だ 2 剤併用療法（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）であり，成人や 12 歳以上の小児と同様の CINV の予防法が提供できない環境にある．MASCC のガイドライン [12] でも小児（5 歳以上）は成人と比較して抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐の発現が高い傾向にあると記載されていることも踏まえると，ホスアプレピタント及びホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントを用いた 3 剤併用療法の小児適応取得は臨床的ニーズが高いと考えられる．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，高度若しくは中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，ホスアプレピタントを用いた 3 剤併用療法の有効性を検討した．その結果，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児において，全期間（中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始以降 0～120 時間）の Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（CR 率）は，40.7%（11/27 名）であった．また，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の CR 率（全期間）は，それぞれ 80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名），40.0%（2/5 名）及び 25.0%（3/12 名）であり，いずれの年齢区分でもホスアプレピタントの有効性が確認された．更に，ホスアプレピタントの生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の小児に対する有効性は，既に 12 歳以上の小児において有効性が確立されているアプレピタントを用いた 3 剤併用療法での有効性と比較して劣る傾向は示さなかった．

以上より，ホスアプレピタントを用いることでアプレピタントの適応を有さない生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児や，アプレピタントの 1 号カプセルの経口投与が困難な小児を含む生後 6 カ月以上の小児に対して，成人や 12 歳以上の小児と同様に CINV の予防に有効であるホスアプレピタントを用いた 3 剤併用療法を提供することが可能になる．

2.5.6.2 リスク

生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）におけるホスアプレピタントの忍容性及び安全性は，日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01），12 歳以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と同様に良好であり，かつ日本人小児に対して特有の安全性上懸念される事象は認められなかった．このことから，生後 6 カ月以上の日本人小児に対するホスアプレピタントのリスクは日本人成人と同様であると考えられた．したがって，添付文書（案）の薬物間相互作用の項を含む使用上の注意は，日本人成人と同様の注意喚起を行うことで対処可能と判断した．

2.5.6.2.1 重要な特定されたリスク

ホスアプレピタントの重要な特定されたリスクとして，「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」が挙げられる．生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，これらの重要な特定されたリスクに伴う副作用及び妊娠は報告されなかった．なお，これらの重要な特定されたリスクは小児特有ではないため，成人と同様の注意喚起を行うことで対処可能と考える．したがって，本申請において，添付文書の追記を含めた新たな対応は不要と判断した．

2.5.6.2.2 重要な潜在的リスク

ホスアプレピタントの重要な潜在的リスクとして，「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」が挙げられる．生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，これらの重要な潜在的リスクに伴う副作用及び妊娠は報告されなかった．したがって，本申請において，添付文書の追記を含めた新たな対応は不要と判断した．

2.5.6.2.3 重要な不足情報

ホスアプレピタントの重要な不足情報を検討した結果，該当するリスクはないと判断した．したがって，本申請において，添付文書の追記を含めた新たな対応は不要と判断した．

2.5.7 参考文献

1) Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, et al. The anti-emetic effects of CP-99, 994 in the ferret and the dog: role of the NK_1 receptor. Br J Pharmacol. 1995; 115: 84-94.

2) 金永学，後藤功一．支持療法の進歩　副作用・合併症対策　悪心嘔吐とその対策．Oncology. 2005; 2: 26-31.

3) Andrews PL, Bhandari P. Resinferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret. Neuropharmacology. 1993; 32: 799-806.

4) Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK_1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. Neuropharmacology. 1996; 35: 1121-9.

5) Huskey SW, Dean BJ, Bakhtiar R, Sanchez RI, Tattersall FD, Rycroft W, et al. Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 785-91.

6) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer. 2003; 39: 1074-80.

7) 加藤忠明. 平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書.

8) Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer. 2007; 110: 703-13.

9) Kurmasheva RT, Houghton PJ. Pediatric oncology. Curr Opin Chem Biol. 2007; 11: 424-32.

10) Roila F, Aapro M, Stewart A. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. Support Care Cancer. 1998; 6: 215-20.

11) 一般社団法人 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン Ver 1.2.

12) Jordan K, Roila F, Molassiotis A, Maranzano E, Clark-Snow RA, Feyer P. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. Support Care Cancer. 2011; 19 Suppl 1: S37-42.

13) 一般社団法人 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 第 1 版.

14) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update. J Clin Oncol. 2011; 29: 4189-98.

15) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis Version 1.

16) Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 1073-82.

17) Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 385-94.