

再審査報告書

平成 30 年 11 月 8 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イメンドカプセル 125 mg イメンドカプセル 80 mg イメンドカプセルセット
有 効 成 分 名	アプレピタント
申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
承 認 の 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）
承 認 の 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 125 mg を、2 日目以降は 80 mg を 1 日 1 回、経口投与する。
承 認 年 月 日	① 平成 21 年 10 月 16 日 ② 平成 24 年 6 月 22 日（小児の追加*）
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 24 年 6 月 22 日から平成 29 年 10 月 15 日まで）
承 認 条 件	なし
備 考	* 再審査期間中、小児を対象とする製造販売承認事項一部変更申請がなされ、平成 24 年 6 月 22 日に承認された。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イメンドカプセル 125 mg、同カプセル 80 mg 及び同カプセルセット（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査 I、表 2 に示す特定使用成績調査 II が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の製造販売後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解析を行う。
重点調査事項	1) シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤が使用された症例での安全性を検討する。 2) 本剤が主としてチトクローム P450 (CYP) 3A4 等で代謝され、CYP3A4 の阻害作用を有することを踏まえ、薬物相互作用を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「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）」の症例のうち、24 週間の観察期間が見込まれる症例とする。
実施期間	平成 22 年 7 月から平成 26 年 6 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	24 週間
実施施設数	327 施設
収集症例数	3,010 例
安全性解析対象症例数	2,988 例
有効性解析対象症例数	2,656 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査（12 歳以上 18 歳以下の患者の長期使用に関する調査）	
目的	12歳以上18歳以下の悪性腫瘍患者における本剤の製造販売後の有害事象（副作用を含む）の発生状況を把握し、安全性および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。
重点調査事項	1) 本剤が 2 コース以上使用される患者での安全性 2) 本剤が主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 の阻害作用を有することを踏まえた薬物相互作用
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「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）」を有し、本剤を新たに使用する 12 歳以上 18 歳以下の患者とする。
実施期間	平成 25 年 1 月から平成 28 年 12 月
目標症例数	200 例
観察期間	最長 8 コース
実施施設数	39 施設
収集症例数	114 例
安全性解析対象症例数	112 例
有効性解析対象症例数	97 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 I

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 10.6% (316/2,988 例) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 42.5% (135/318 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における 5 件以上の発現があった副作用を表 3 に示す。

表 3 特定使用成績調査 I における主な副作用発現状況

調査症例数	2,988	
副作用の発現症例数・発現件数	316 例 / 523 件	
副作用の発現割合	10.6%	
副作用の種類	例数 (%)	件数 (%)
代謝および栄養障害 低ナトリウム血症 食欲減退	23 (0.8)	6 (0.2) 10 (0.3)
精神障害 不眠症	11 (0.4)	7 (0.2)
神経系障害 浮動性めまい 味覚異常 頭痛	36 (1.2)	10 (0.3) 8 (0.3) 14 (0.5)
血管障害 潮紅	9 (0.3)	5 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 しゃっくり	72 (2.4)	61 (2.0)
胃腸障害 便秘 下痢 悪心 口内炎	155 (5.2)	104 (3.5) 26 (0.9) 15 (0.5) 12 (0.4)
肝胆道系障害 肝機能異常	17 (0.6)	12 (0.4)
皮膚および皮下組織障害 そう痒症	23 (0.8)	5 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態 倦怠感 発熱	27 (0.9)	12 (0.4) 7 (0.2)
臨床検査 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中クレアチニン増加 好中球数減少 血小板数減少 白血球数減少	36 (1.2)	12 (0.4) 12 (0.4) 6 (0.2) 10 (0.3) 6 (0.2) 7 (0.2)

MedDRA/J version (20.0)

重点調査事項「1) シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤が使用された症例における安全性の検討」については、シスプラチン併用「無」における副作用発現割合は、9.7%（172/1,766例）、シスプラチン併用「有」における副作用発現割合は、11.8%（144/1,222例）であり、副作用発現割合に明らかな差は認められなかった（表4）。

表4 重点調査項目における副作用発現状況

要因	区分	安全性解析対象例		副作用発現例	
		症例数	割合 (%)	症例数	発現割合 (%)
安全性解析対象例		2,988	100.0	316	10.6
シスプラチン併用	無	1,766	59.1	172	9.7
	有	1,222	40.9	144	11.8

重点調査事項「2) 薬物相互作用についての検討」については、CYP3A4を誘導する薬剤の併用の有無及びCYP2C9で代謝される薬剤の併用の有無において副作用発現割合に差が認められた。

CYP3A4を誘導する薬剤の併用の有無別の副作用発現割合は、「有」が16.1%（33/205例）、「無」が10.2%（283/2,783例）であり、CYP3A4を誘導する薬剤の併用「有」での副作用発現割合が高かった。CYP3A4を誘導する薬剤の併用「有」で、副作用発現割合が高かった理由は不明だが、既往歴「有」、合併症（がん以外）「有」の割合が高かったことが副作用発現割合に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

CYP2C9で代謝される薬剤の併用の有無別の副作用発現割合は、「有」が13.3%（144/1,081例）、「無」が9.0%（172/1,907例）と、CYP2C9で代謝される薬剤の併用「有」での副作用発現割合が高かった。CYP2C9で代謝される薬剤の併用「有」で、副作用発現割合が高かった理由は不明だが、合併症（がん以外）「有」及び抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク分類「高度」の割合が高かったことが副作用発現割合に影響を及ぼした可能性があると考えられた。なお、本剤のCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用については、「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。

4.2 特定使用成績調査 II

本調査の安全性解析対象症例112例のうち、副作用は21例47件で認められ、副作用発現割合は18.8%（21/112例）であった。承認時までの臨床試験とは実施や評価の方法等に違いはあるが、本調査の副作用発現割合は承認時までの臨床試験の副作用発現割合31.8%（7/22例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における2件以上の発現があった副作用は、表5のとおりであった。

表5 特定使用成績調査 IIにおける主な副作用発現状況

調査症例数	112	
副作用の発現症例数・発現件数	21例 / 47件	
副作用の発現割合	18.8%	
副作用の種類	例数 (%)	件数 (%)

血液およびリンパ系障害 無顆粒球症 貧血 発熱性好中球減少症	10 (8.9)	5 (4.5) 2 (1.8) 3 (2.7)
代謝および栄養障害 低ナトリウム血症	3 (2.7)	2 (1.8)
肝胆道系障害 肝機能異常	4 (3.6)	4 (3.6)
臨床検査 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 好中球数減少 血小板数減少 白血球数減少	8 (7.1)	4 (3.6) 4 (3.6) 3 (2.7) 2 (1.8) 2 (1.8)

MedDRA/J version (20.0)

重点調査事項「1) 本剤が2コース以上使用された患者での安全性の検討」について、コース別の副作用発現割合は、初回が8.0% (9/112例)、2回目が11.2% (11/98例)、3回目が8.2% (7/85例)、4回目が9.9% (7/71例)、5回目が5.5% (3/55例)、6回目が5.1% (2/39例)、7回目が6.5% (2/31例)、8回目以降が7.4% (2/27例)であった。なお、本剤の使用コース回数の中央値は4回で、副作用の多くは4回目までに発現していた。2回目以降に初めて認められた副作用は「菌血症」、「軟部組織感染」、「高トリグリセリド血症」、「低カリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高アマラーゼ血症」、「頭痛」、「傾眠」、「しゃっくり」、「便秘」、「急性膵炎」、「背部痛」、「血小板数減少」、「白血球数減少」及び「肝酵素上昇」であった。いずれも副作用の発現件数は1回の使用コースに1件又は2件であり、特徴的な発現傾向を示した副作用はなく、また本剤の使用コース数の増加により副作用発現が増加する傾向を示した副作用も認められなかった。上記副作用のうち、「高トリグリセリド血症」、「菌血症」、「急性膵炎」及び「白血球数減少」は重篤であったが、いずれも回復している。以上のことから、本剤が2コース以上使用される患者においても、特に問題はないと考えられた。

重点調査事項「2) 薬物相互作用についての検討」については、本剤が主としてCYP3A4で代謝され、CYP3A4の阻害作用を有することを踏まえ、「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載している薬剤との併用時の副作用発現状況を検討した結果、併用禁忌及び併用注意としている各薬剤の併用の有無別において、副作用発現割合に差は認められなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は87例136件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ11例11件及び80例125件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は200例293件であり、3件以上の発現があった副作用を表6に示す。

重篤な未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全確保措置の必要性の検討した結果、これらはいずれも本剤との関連性が不明確であるか、使用上の注意に記載しているが重篤であるため予測できないと判断されたものであり、現時点では「使用上の注意」への記載等

の安全確保措置は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	200	293	80	125	130	168
血液およびリンパ系障害	11	13	11	13	-	-
無顆粒球症	10	10	10	10	-	-
代謝および栄養障害	20	21	16	16	5	5
低ナトリウム血症	8	8	8	8	-	-
食欲減退	4	4	4	4	-	-
神経系障害	36	38	15	16	21	22
意識変容状態	3	3	2	2	1	1
感覚鈍麻	3	3	-	-	3	3
意識消失	3	3	3	3	-	-
末梢性ニューロパチー	5	5	-	-	5	5
痙攣発作	5	5	5	5	-	-
血管障害	9	10	1	1	8	9
高血圧	3	3	-	-	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	17	4	4	13	13
発声障害	3	3	-	-	3	3
胃腸障害	23	31	11	19	12	12
嚥下障害	3	3	-	-	3	3
皮膚および皮下組織障害	13	15	5	5	8	10
脱毛症	4	4	-	-	4	4
筋骨格系および結合組織障害	5	5	-	-	5	5
関節痛	3	3	-	-	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	3	3	9	9
胸痛	4	4	-	-	4	4
異常感	3	3	-	-	3	3
臨床検査	60	77	19	26	42	51
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	5	5	-	-
血圧低下	6	6	-	-	6	6
血圧上昇	3	3	-	-	3	3
国際標準比減少（凝固・出血検査）	5	5	-	-	5	5
好中球数減少	7	7	7	7	-	-
好中球数増加	7	7	-	-	7	7
プロトロンビン時間比減少	5	5	-	-	5	5
白血球数減少	4	4	4	4	-	-
白血球数増加	15	15	-	-	15	15
プロトロンビン時間比異常	4	4	-	-	4	4

MedDRA/J version (20.0)

4.4 相互作用

再審査期間中に収集した薬物相互作用に起因すると考えられる副作用報告は 52 例 52 件であった。52 例中 47 例（重篤 1 例、非重篤 46 例）は CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝される薬剤との相互作用であり、症例内容から既知の相互作用によるものと考えられた。CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝される薬剤との相互作用については、既に「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。残りの 5 例（重篤 1 例、非重篤 4 例）はそれぞれ高カロリー輸液、イホスファミド、パロノセトロン塩酸塩、ワルファリンカリウムとの相互作用であり、症例内容から未知と考えられた。この内 1 例は経過情報不足により本剤との関連性は評価できず、3 例は併用薬や化学療法による可能性も考えられることから、本剤との関連性は高くないと思われた。

残りの 1 例はイホスファミドとの相互作用であり、時間的関連性から本剤との関連性は高いと考えられる。イホスファミドとの相互作用については平成 25 年 6 月に企業中核データシートの「X. DRUG INTERACTIONS」に、市販後にイホスファミドを併用した症例において神経毒性が報告されているとの記載が追記された。神経毒性はイホスファミドでは知られている副作用であるが、本剤との併用によりイホスファミドの神経毒性が増強する可能性が示唆された。これを受け、本邦の添付文書の「相互作用」に追記を検討したが、相互作用により神経毒性が発現する機序が不明であり、また市販後に神経毒性が報告されたイホスファミド併用症例（国内 1 例、海外 16 例）における本剤と神経毒性の関連性が不明確であることから追記を不要とした。現時点では「使用上の注意」への記載等の安全確保措置は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I

有効性については、初回コースの本剤使用開始日から 5 日間の CR が評価可能な 2,656 例を有効性解析対象症例として検討を行った。評価対象期間については、初回コースの本剤使用開始日から 5 日間（全期間）を主要評価対象期間とし、1 日目（急性期）及び 2～5 日間（遅発期）それぞれを副次評価対象期間とした。初回コースにおける CR（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合を表 7 に示した。CR 患者割合は 80.8%（2,146/2,656 例）であった。

表 7 CR の患者割合（初回コース）

期間	CR 患者割合	%
全期間	2,146 /2,656	80.8
急性期	2,615 /2,654	98.5
遅発期	2,169 /2,656	81.7

各コースにおける CR の患者割合を表 8 に示した。初回コースの CR の患者割合（80.8%）と比較し、コース回数の増加により本剤の効果が減弱することはなく、複数回使用において特に問題は認められなかった。

表 8 CR の患者割合（コース別）

コース	CR の患者割合	%
初回	2,146 /2,656	80.8
2 回目	1,858 /2,186	85.0
3 回目	1,525 /1,793	85.1
4 回目	1,295 /1,486	87.2
5 回目	661 /735	89.9
6 回目	555 /609	91.1
7 回目	347 /377	92.0
8 回目	303 /327	92.7

5.2 特定使用成績調査 II

有効性については、初回コースの本剤使用開始日から 5 日間の CR が評価可能な 97 例を有効性

解析対象症例として検討を行った。評価対象期間については、初回コースの本剤使用開始日から5日間（全期間）を主要評価対象期間とし、1日目（急性期）及び2～5日間（遅発期）それぞれを副次評価対象期間とした。初回コースにおけるCRの患者割合を表9に示した。CRの患者割合は62.9%（61/97例）であった。

表9 CRの患者割合（初回コース）

期間	CRの患者割合	%
全期間	61 /97	62.9
急性期	92 /97	94.9
遅発期	62 /96	64.6

コース別の全期間におけるCRの患者割合を表10に示した。初回コースのCRの患者割合(62.9%)と比較し、コース回数の増加により本剤の効果が減弱することはなく、複数回使用において特に問題は認められなかった。

表10 CRの患者割合（コース別）

コース	CRの患者割合	%
初回	61 /97	62.9
2回目	60 /83	72.3
3回目	51/69	73.9
4回目	43 /59	72.9
5回目	32 /42	76.2
6回目	24 /30	80.0
7回目	19 /25	76.0
8回目	17 /20	85.0

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施しておらず、また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上