

再審査報告書

令和2年11月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	プロイメンド点滴静注用 150 mg
有効成分名	ホスアプレピタントメグルミン
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	<p><成人及び12歳以上の小児> <u>他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして150 mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。</u>^{※1}</p> <p><生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児> 他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0 mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして150 mgを超えないこと。</p>
承認年月日	<p>1. <u>平成23年9月26日</u>^{※1}</p> <p>2. 平成28年3月18日（用法・用量の一部変更）</p>
再審査期間	<p>1. <u>8年</u></p> <p>2. 4年</p>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ^{※2}
備考	<p>^{※1} 初回承認時の用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして150 mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。」であった。</p> <p>^{※2} 承認事項一部変更承認時（平成28年3月18日）に承認条件が付された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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

プロイメンド点滴静注用 150 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

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。
重点調査項目	(1) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握 (2) 投与濃度及び投与時間の違いが注射部位反応に与える影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「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）」を有する患者
実施期間	平成 24 年 6 月～平成 28 年 5 月
目標症例数	3,300 例
観察期間	有害事象による中止等の場合を除き、最長 8 コース*
実施施設数	213 施設
収集症例数	3,605 例
安全性解析対象症例数	3,238 例
有効性解析対象症例数	3,115 例
備考	* がん化学療法における薬物療法の投薬期間と休薬期間の繰り返しのうち、一つの投薬期間と休薬期間の組合せを 1 コースとした。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 12.5% (406/3,238 例、691 件) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 26.4% (46/174 例) を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用(基本語別で 10 例以上)の発現状況は表 2 のとおりであった。なお、コース別の副作用発現割合及び副作用の種類について、2 コース以降に副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	(発現割合%)
血液およびリンパ系障害	16	(0.5)
貧血	13	(0.4)
代謝および栄養障害	14	(0.4)
食欲減退	12	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	(1.9)
しゃっくり	52	(1.6)
胃腸障害	127	(3.9)
便秘	100	(3.1)
悪心	16	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	214	(6.6)
注射部位紅斑	67	(2.1)
注射部位硬結	21	(0.6)
注射部位疼痛	113	(3.5)
注射部位腫脹	48	(1.5)
臨床検査	31	(1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(0.3)
白血球数減少	11	(0.3)

MedDRA/J version 22.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした注射部位障害に関する副作用¹⁾の発現割合は6.0% (195/3,238例)であり、すべて非重篤であった。表2に記載しているもの以外で、基本語別で3例以上の注射部位障害は、注射部位熱感6例(0.2%)、注射部位静脈炎5例(0.2%)、注射部位そう痒感、注射部位反応及び注射部位小水疱が各4例(0.1%)であった。また、過敏症反応は呼吸困難の1例(0.03%、非重篤)であった。なお、注射部位障害及び過敏症反応については、重篤例は認められず、また、既に添付文書等で注意喚起を行っていることから、追加の対応は不要と判断した。投与濃度別及び投与速度別の注射部位障害関連の副作用発現割合は表3のとおりであった。投与濃度が低いほど副作用発現割合が高く、本剤が直接注射部位障害を惹起した可能性は低いと考えた。また、投与速度が0.02 mg/mL/分又はそれ未満の症例において、副作用発現割合は高かった。投与速度の違いによって特定の副作用が発現する傾向は認められなかった。

表3 投与濃度別及び投与速度別の注射部位障害関連の副作用発現状況

投与濃度	副作用発現症例数	対象症例数	副作用発現割合 (%)	投与速度	副作用発現症例数	対象症例数	副作用発現割合 (%)
0.6 mg/mL 未満	13	102	12.8	0.02 mg/mL/分 未満	26	270	9.6
0.6 mg/mL	48	489	9.8	0.02 mg/mL/分	36	349	10.3
0.6 超 1.5 mg/mL 未満	17	317	5.4	0.02 超 0.05 mg/mL/分 未満	23	483	4.8
1.5 mg/mL	115	2,261	5.1	0.05 mg/mL/分	107	2,006	5.3
1.5 mg/mL 超	2	69	2.9	0.05 mg/mL/分 超	3	130	2.3

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用1,005例1,697件のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上

¹⁾ MedDRA 器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる注射部位障害に該当する基本語を集計した。

の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は75例147件、予測できる重篤な副作用は22例25件、未知・非重篤な副作用は128例156件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で重篤5件以上又は総数10件以上の副作用の発現状況は表4のとおりであった。重篤例が多かった注射部位障害関連の副作用については、「使用上の注意」に、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、注射部位紅斑及び注射部位腫脹を記載し、注意喚起していること、無顆粒球症については、原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられることから、新たな対応は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「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	195	303	75	147	128	156
血液およびリンパ系障害	5	5	5	5	0	0
無顆粒球症	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	121	186	50	110	72	76
薬物相互作用	11	11	1	1	10	10
注射部位紅斑	15	15	15	15	0	0
注射部位硬結	30	30	30	30	0	0
注射部位疼痛	26	26	26	26	0	0
注射部位静脈炎	13	13	13	13	0	0
注射部位反応	10	10	0	0	10	10
注入部位血管外漏出	15	15	1	1	14	14
注射部位血管炎	8	8	8	8	0	0

MedDRA/J version 22.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として計算した。

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。

特定使用成績調査において、有効性解析対象症例の初回コースにおける完全奏効（CR）割合²⁾は表5のとおりであり、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第III相試験における本剤150mg群の全期間（5日間）のCR割合64.2%（111/173例）を下回ることはなく、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表5 初回コースにおける完全奏効割合

評価対象期間*	症例数	CR 症例数	CR 割合 (%)
急性期	3,115	3,075	98.7
遅発期	3,114	2,610	83.8
全期間	3,115	2,595	83.3

* 本剤使用開始日から5日間を全期間、うち1日目を急性期、2～5日目を遅発期とした。

²⁾ 制吐薬適正使用ガイドライン「制吐療法の評価」に準じて、観察期間中に主治医が「嘔吐なしかつ救済治療なし」と判定した場合を完全奏効（Complete response: CR）と定義した。CR割合（%）は症例全体に占めるCR症例の割合とした。なお、救済治療は発現した悪心・嘔吐を軽減するための薬剤投与と定義した。

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いない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなかった。研究報告は、本剤投与に起因した過敏症リスクは成人と比較して小児が高いという報告の1件であった（令和元年7月に報告）。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対処中の事案はない。

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