

再審査報告書

令和3年2月3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> 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。</p> <p><生後6カ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カ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. 平成23年9月26日</p> <p>2. 平成28年3月18日（用法・用量一部変更承認：乳児及び小児）</p>
再審査期間	<p>1. 8年</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。*
備考	*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。

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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたものと判断した。

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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・小児の患者への投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児患者の長期使用に関する調査）	
目的	生後 6 カ月以上 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、安全性及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。
安全性検討事項	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、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
有効性に関する検討事項	小児の患者への投与及び複数コース ^{*1} にわたる投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「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）」を有する生後 6 カ月以上 18 歳以下の患者
実施期間	平成 28 年 6 月～令和元年 6 月 ^{*2}
目標症例数	200 例（解析対象症例 100 例以上）
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	34 施設
収集症例数	179 例
安全性解析対象症例数	179 例
有効性解析対象症例数	174 例
備考	^{*1} 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。 ^{*2} 再審査期間中に、小児に対する特定使用成績調査の症例集積状況を勘案し、調査実施期間を 8 カ月延長した（平成 30 年 10 月 3 日）。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 11.7% (21/179 例)、副作用発現件数は 33 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 14.8% (4/27 例) 及び成人における特定使用成績調査の副作用発現割合 12.5% (406/3,238 例) を上回ることはなかった。本調査において、基本語別で 2 例以上に認められた副作用は、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各 5 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (4 例)、便秘 (2 例) であり、全て添付文書に記載済みの事象であることから、新たな対応は不要と判断した。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった。発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかったことから、特段の対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	179	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
注射部位障害 ^{※1}	0 (0)	1 (0.6)
ショック・アナフィラキシー ^{※2}	0 (0)	1 (0.6)
皮膚粘膜眼症候群 ^{※3}	0 (0)	1 (0.6)
重要な潜在的リスク	—	—
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 ^{※4}	0 (0)	0 (0)
穿孔性十二指腸潰瘍 ^{※5}	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 22.1

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、高位語を HLT、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

※1: HLT 「注射部位反応」 及び 「注入部位反応」 のいずれかに該当する事象

※2: SMQ 「アナフィラキシー反応」 (広域) (狭域) に該当する事象

※3: SMQ 「重症皮膚副作用」 (広域) (狭域) に該当する事象

※4: PT 経口避妊薬服用中の妊娠及び注射避妊薬使用中の妊娠のいずれかに該当する事象

※5: PT 穿孔性十二指腸潰瘍に該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 222 例 334 件 (うち、小児は 36 例 60 件) のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 7 例 7 件、予測できない (以下、「未知」) 重篤な副作用が 11 例 13 件、未知・非重篤な副作用は 41 例 47 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、基本語別で総数 2 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであり、うち、小児例における未知の副作用は 6 例 7 件 (帯状疱疹、クロストリジウム・ディフィシレ感染、口腔内痛、口腔障害、薬物相互作用、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、薬物濃度減少、各 1 件) であり、クロストリジウム・ディフィシレ感染は重篤例であった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも件数が少なく、原疾患、併用薬等の本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性を強く示唆する症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行

わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用・感染症

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	51	60	11	13	41	47
感染症および寄生虫症	4	4	2	2	2	2
帯状疱疹	2	2	0	0	2	2
血管障害	4	4	0	0	4	4
血管硬化	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	27	27	4	4	23	23
薬物相互作用	2	2	1	1	1	1
異常感	2	2	0	0	2	2
注射部位反応	8	8	0	0	8	8
注射部位潰瘍	3	3	0	0	3	3
注射部位小水疱	2	2	0	0	2	2
注入部位血管外漏出	4	4	0	0	4	4
臨床検査	7	7	2	2	5	5
血圧低下	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 22.1

※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¹⁾は表6のとおりであり、承認時までの国内臨床試験における全期間（5日間）のCR割合40.7%（11/27例）を下回ることなく、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6 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 (%)
全期間	174	105	60.3
急性期	174	164	94.3
遅発期	174	108	62.1

※ 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日間を遅発期とした。

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く、研究報告は、本剤投与に起因した過敏症リスクは成人より小児が高いという報告の

¹⁾ 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「嘔吐なしかつ救済治療なし」の場合を完全奏効（Complete response: CR）とし、CR割合（%）は全体に占めるCR患者の割合とした。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。

1 件（令和元年 7 月、機構に報告）であった。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、再審査申請時点で対応中の事案はない。

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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上