

令和3年2月9日再審査時

## プロイメンド点滴静注用 150 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は小野薬品工業株式会社に  
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

# プロイメンド点滴静注用 150mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	プロイメンド点滴静注用150mg	有効成分	ホスアプレピタントメグルミン
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87239
提出年月		令和3年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">注射部位障害</a>	3	<a href="#">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</a>	5	<a href="#">該当なし</a>	8
<a href="#">ショック・アナフィラキシー</a>	4	<a href="#">穿孔性十二指腸潰瘍</a>	6		
<a href="#">皮膚粘膜眼症候群</a>	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">複数コースにわたる投与における有効性</a>	9頁	<a href="#">小児の患者への投与における有効性</a>	9頁		

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	10
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">該当なし</a>	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査</a>	10
<a href="#">小児に対する特定使用成績調査</a>	10

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	10
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">該当なし</a>	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年 2月 9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

氏名：小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2011年9月26日	薬効分類	87239
再審査期間	1. 8年 2. 4年	承認番号	22300AMX01211000
国際誕生日	2007年8月14日		
販売名	プロイメンド点滴静注用 150 mg		
有効成分	ホスアプレピタントメグルミン		
含量及び剤型	含量：本品1バイアル中にホスアプレピタント 150 mg を含有する。 剤形：注射剤（バイアル）		
用法及び用量	1. 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。 2. 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。		

効能又は効果	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	2016年3月18日に生後6ヵ月以上の乳幼児及び小児に対する用法・用量の追加の承認を取得している。また、再審査期間は4年である。

変更の履歴
前回提出日： <u>2018年10月3日</u>
変更内容の概要： 1. <u>長期使用に関する特定使用成績調査の実施状況を終了、報告書の作成予定日を作成済（2019年12月提出）に変更。</u> 2. <u>小児に対する特定使用成績調査の実施状況を終了、報告書の作成予定日を作成済（2020年6月提出）に変更。</u>
変更理由： 1. <u>長期使用に関する特定使用成績調査が終了したため。</u> 2. <u>小児に対する特定使用成績調査が終了したため。</u>

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
注射部位障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人の悪性腫瘍患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、本剤群は対照群（プラセボ群若しくは本剤の活性本体アプレピタント群）と比較して注射部位障害の有害事象発現率が高かった（国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）：本剤群 23.6%（41/174 名）、プラセボ群 12.4%（21/170 名）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）：本剤群 3.0%（34/1143 名）、アプレピタント群 0.7%（8/1169 名））。</p> <p>注射部位障害関連の主な有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p>国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)では、注射部位疼痛(本剤群 15.5%(27 名)、プラセボ群 6.5%(11 名))、注射部位そう痒感(本剤群 0.6%(1 名)、プラセボ群 0.0%(0 名))、注射部位紅斑(本剤群 5.2%(9 名)、プラセボ群 5.2%(9 名))、注射部位硬結(本剤群 0.6%(1 名)、プラセボ群 0.6%(1 名))、注射部位腫脹(本剤群 3.4%(6 名)、プラセボ群 2.9%(5 名))、血栓性静脈炎(本剤群 2.3%(4 名)、プラセボ群 2.4%(4 名))であった。また、海外第Ⅲ相試験(P017L1)では、注射部位疼痛(本剤群 1.6%(18 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位そう痒感(本剤群 0.3%(3 名)、アプレピタント群 0.0%(0 名))、注射部位紅斑(本剤群 0.5%(6 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位硬結(本剤群 0.2%(2 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、注射部位腫脹(本剤群 0.0%(0 名)、アプレピタント群 0.1%(1 名))、血栓性静脈炎(本剤群 0.9%(10 名)、アプレピタント群 0.3%(4 名))であった。</p> <p>また、ラットを用いた血管刺激性試験において、本剤による投与部位の血管に対する刺激性が認められ、健康成人を対象とした国内外第Ⅰ相試験（ONO-7847-02、ONO-7847IVU001、P012L1、P016L1 など）の成績から、本剤は投与速度の増加及び投与濃度の上昇により注射部位障害が発現しやすくなることが示唆された。さらに、国内外の製造販売後において本剤との関連性が疑われる注射部位障害が報告されたため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後の注射部位障害の発現割合、重篤度、発現時期、処置、</p>

	<p>経過、予防法、対処法、本剤の投与部位及び投与時間などをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し注射部位障害の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促すため。</p>
<p>ショック・アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人の悪性腫瘍患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、3例以上の過敏症に関連した有害事象として、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では本剤群で発疹（4.6%（8/174名））、潮紅（1.7%（3/174名））を認め、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では本剤群で発疹（0.6%（7/1143名））、潮紅（0.6%（7/1143名））、紅斑（1.1%（13/1143名））及びそう痒症（0.4%（5/1143名））を認めた。国内外の製造販売後において、本剤との関連性が疑われる発疹、潮紅、紅斑、血管浮腫、呼吸困難、意識消失、血圧低下等を含むショック、アナフィラキシーが報告されている。これらは発現した場合に重篤化もしくは重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後のショック、アナフィラキシーの発現割合、重篤度、処置、経過、アレルギー歴の有無などをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul>

	<p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対しショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報提供を確実にし、適正使用を促すため。</p>
皮膚粘膜眼症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の活性本体アプレピタントの、成人の悪性腫瘍患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）において、アプレピタント群で皮膚粘膜眼症候群を1名認めた（0.8%（1/120名））。</p> <p>また、本剤及びアプレピタントの国内外製造販売後において、本剤との関連性が否定できない皮膚粘膜眼症候群が報告されている。皮膚粘膜眼症候群は発現した場合に重篤化もしくは重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後の皮膚粘膜眼症候群の発現割合、重篤度、処置、経過、アレルギー歴の有無などをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し皮膚粘膜眼症候群の発現状況に関する情報提供を確実にし、適正使用を促すため。</p>

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

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤とホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用により、適切な避妊ができない可能性がある。</p> <p>健康成人女性を対象とした海外の臨床薬理試験において、経口避妊剤（エチニルエストラジオール及びノルエチステロン）と本剤の活性本体アプレピタント、デキサメタゾン及びオンダンセトロン<sup>®</sup>の3剤の併用により、エチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値は3剤の併用投与により最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。機序は不明だが、アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進すると考えられ、アプレピタントの最終投与から最大28日間まで影響することが示唆された。また、海外の臨床試験において、アプレピタント160mgと経口避妊剤の併用後に妊娠したとの報告が1例ある。</p> <p>化学療法における妊娠の回避は重要と判断し設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用における有害事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用 併用注意」の項に記載し注意喚起している。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対しホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）との併用に関する情報を提供し、適正使用を促すため。</p>
	<p>穿孔性十二指腸潰瘍</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の活性本体アプレピタントの、成人の悪性腫瘍患者を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験（P052、P054）において、アプレピタント群で穿孔性十二指腸潰瘍</p>



<p>をそれぞれ 1 名ずつ認めた (0.4% (1/261 名) 及び 0.5% (1/222 名) )。また、アプレピタントの国内外製造販売後において、本剤との関連性が否定できない穿孔性十二指腸潰瘍及び十二指腸穿孔が報告されている。これらは発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があるため設定した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>穿孔性十二指腸潰瘍の発現状況及び発現症例の詳細を把握し、本剤との関連性を評価するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し情報を提供し、穿孔性十二指腸潰瘍に関する注意を促すため。</p>

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

複数コースにわたる投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： がん化学療法の複数コースに使用されたときの本剤の有効性を確認するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 長期使用に関する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 成人に対する特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、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。
小児の患者への投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 小児の患者での使用実態下における本剤の有効性を確認するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 小児に対する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、使用実態下における有効性を検討する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
該当なし	

## 3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画 of 概要 of 項を参照
小児に対する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画 of 概要 of 項を参照

## 4. リスク最小化計画 of 概要

通常 of リスク最小化活動	
通常 of リスク最小化活動 of 概要： 添付文書による情報提供	
追加 of リスク最小化活動	
該当なし	

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
長期使用に関する特定使用成績調査	3000 例/3000 例 (成人対象)	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	終了*	作成済 (2019 年 12 月提出)
小児に対する特定使用成績調査	100 例/100 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	終了	作成済 (2020 年 6 月提出)

\*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
長期使用に関する特定使用成績調査	3000 例/3000 例 (成人対象)	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	終了*	作成済 (2019 年 12 月提出)
小児に対する特定使用成績調査	100 例/100 例	左記の症例数のデータ固定	終了	作成済 (2020 年 6 月提出)

		が終了した日 を調査単位期 間に含む安全 性定期報告時		
--	--	--------------------------------------	--	--

\*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる予定の時期	実施状況
該当なし	該当なし	該当なし