

小児



選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

プロイメンド[®] 点滴静注用
150mg

注射用ホスアプレピタントメグルミン
処方箋医薬品^{注)}

PROEMEND[®]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

® Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp.,
a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

プロイメンド特定使用成績調査
生後6カ月以上18歳以下の患者の
長期使用に関する調査 最終結果報告書

はじめに

プロイメンド®点滴静注用150mg (一般名:ホスアプレピタントメグルミン) (以下、本剤) は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting : CINV) に対する予防薬として、Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD) が開発した選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤アプレピタントの水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグです。本剤は静脈内投与後、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ます。

本邦では小野薬品工業株式会社が本剤の国内での臨床開発を行い、2011年9月に「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)」の効能又は効果で製造販売承認を取得いたしました。

一方、小児がん患者においても成人と同様、小野薬品工業株式会社により、2016年3月に「12歳以上の小児」と「生後6カ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児」に対する用法・用量が追加されました。2016年6月1日より『プロイメンド特定使用成績調査 生後6カ月以上18歳以下の患者の長期使用に関する調査 (以下、本調査)』を実施してまいりました。ご協力いただきました先生方におかれましては、本調査について多大なるご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

本調査及び副作用自発報告、文献・学会報告等を収集・評価し、検討した結果、安全性及び有効性の面で問題は認められず、2021年3月25日に「承認拒否事由のいずれにも該当しない。」との結果をもって、再審査を終了いたしました。

この度、2016年3月18日～2020年3月17日までの再審査期間中に実施した特定使用成績調査及び収集された安全性・有効性情報についての集計・解析結果の概要をまとめましたのでご報告いたします。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

調査の概要	03
調査結果	04
1 症例構成	04
2 患者背景	05
2-1 患者背景	05
2-2 本剤の使用状況	07
2-3 併用薬剤の使用状況	09
2-3-1 抗悪性腫瘍剤	09
2-3-2 制吐剤	10
3 安全性	11
3-1 副作用	11
3-1-1 副作用発現状況	11
3-1-2 重篤な副作用発現状況	12
3-1-3 Grade分類別の副作用発現状況	12
3-1-4 コース別の副作用発現状況	13
3-1-5 患者背景要因別副作用発現状況	13
3-2 重点調査項目	16
3-2-1 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握	16
3-2-2 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握	16
3-2-3 投与濃度、投与時間が安全性に与える影響	17
3-3 安全性検討事項	18
3-3-1 重要な特定されたリスク	18
3-3-2 重要な潜在的リスク	18
3-3-3 重要な不足情報	18
4 有効性	19
5 まとめ	20

調査の概要

特定使用成績調査（生後6カ月以上18歳以下の患者の長期使用に関する調査）の概要は表1の通りです。

●表1 特定使用成績調査（生後6カ月以上18歳以下の患者の長期使用に関する調査）の概要

目的	生後6カ月以上18歳以下の悪性腫瘍患者におけるプロイメンドの製造販売後の有害事象（副作用も含む）の発生状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられと考えられる要因について検討する。 【重点調査項目】 1) 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握 2) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握 3) 投与濃度、投与時間が安全性に与える影響
目標症例数	200例
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）」を有する生後6カ月以上18歳以下の患者
調査期間	調査期間：2016年6月1日～2019年6月30日 登録期間：2016年6月1日～2018年1月31日

※本資料は使用実態下での調査結果のため、添付文書「用法・用量」と異なる症例データを一部含んでいますが、これを推奨するものではありません。

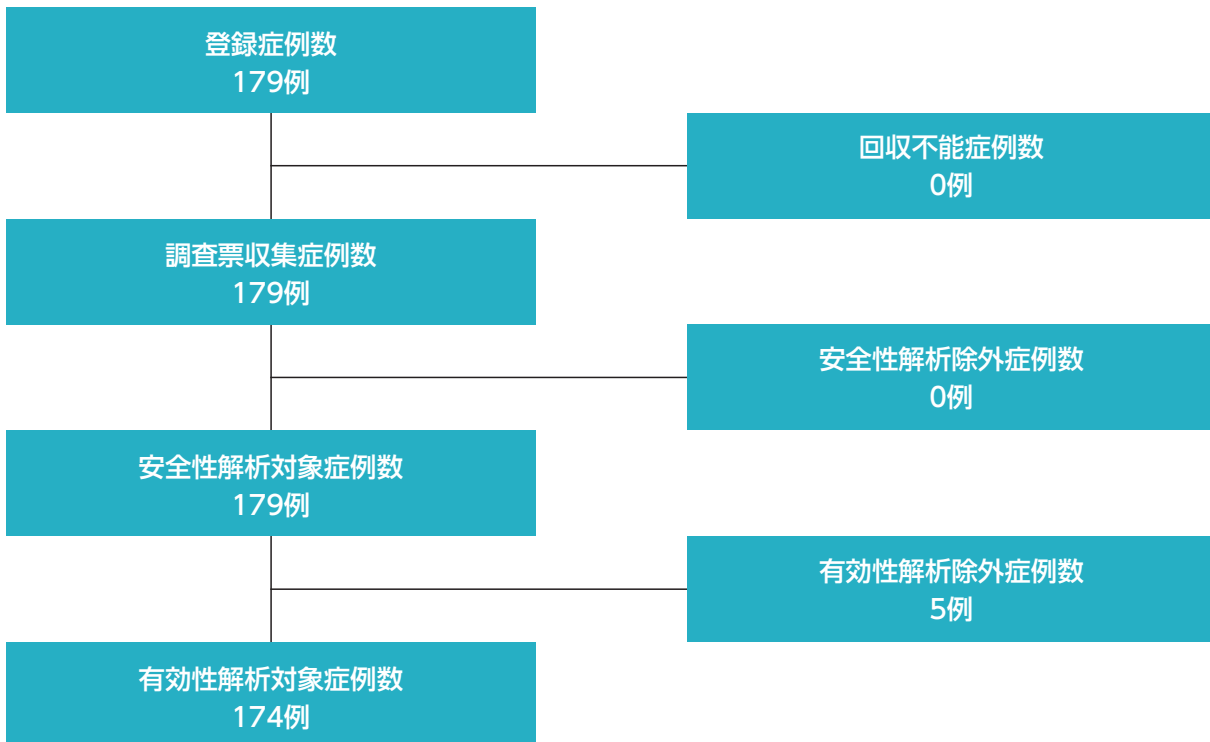
本剤ご使用の際には最新の添付文書をご確認の上、適正使用いただきますようお願い申し上げます。

調査結果

1 症例構成

症例構成を図1に示しました。登録症例179例中179例の調査票を収集し、全例を安全性解析対象症例としました（安全性解析除外症例0例）。有効性については、安全性解析対象症例179例のうち、有効性解析除外症例として5例を除外した174例を有効性解析対象症例としました。

● 図1 症例構成



2 患者背景

2-1 患者背景

安全性解析対象症例179例の患者背景を表2に示しました。男性93例(51.96%：93/179例)、女性86例(48.04%：86/179例)であり、15歳未満の症例は167例(93.30%：167/179例)、15歳以上18歳以下の症例は12例(6.70%：12/179例)でした(平均値±標準偏差(最小値～最大値)は7.95±4.76歳(0.6～17.0))。なお、妊娠及び授乳「有」の症例はありませんでした。

また、Performance Status (以下、PS) 0～2が166例(92.74%：166/179例)、PS3～4が13例(7.26%：13/179例)でした。病歴：肝疾患「有」は5例(2.79%：5/179例)、病歴：腎疾患「有」は7例(3.91%：7/179例)、病歴：心疾患「有」は4例(2.23%：4/179例)でした。

●表2 患者背景

患者背景		症例数	割合(%)
安全性解析対象症例		179	(100.00)
性別	男	93	(51.96)
	女	86	(48.04)
	不明	0	—
年齢(歳)	1未満	4	(2.23)
	1～6未満	61	(34.08)
	6～12未満	65	(36.31)
	12～15未満	37	(20.67)
	15～18以下	12	(6.70)
	不明	0	—
	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	179 7.95±4.76 0.6～17.0	
身長(cm)	100未満	45	(25.14)
	100～120未満	31	(17.32)
	120～140未満	35	(19.55)
	140～160未満	47	(26.26)
	160～	20	(11.17)
	不明	1	(0.56)
	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	178 124.2±29.7 65～184	
体重(kg)	15未満	50	(27.93)
	15～25未満	41	(22.91)
	25～35未満	30	(16.76)
	35～45未満	23	(12.85)
	45～55未満	18	(10.06)
	55～	16	(8.94)
	不明	1	(0.56)
症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	178 28.9±17.2 8～88		
妊娠(女性のみ)	無	86	(100.00)
	有	0	—
	不明	0	—

患者背景		症例数	割合 (%)
Performance Status	0	106	(59.22)
	1	43	(24.02)
	2	17	(9.50)
	3	9	(5.03)
	4	4	(2.23)
	不明	0	—
がん種 ¹⁾	急性白血病	59	(32.96)
	脳腫瘍	28	(15.64)
	悪性リンパ腫	11	(6.15)
	骨肉腫	20	(11.17)
	神経芽腫	11	(6.15)
	ユーイング肉腫	7	(3.91)
	横紋筋肉腫	12	(6.70)
	その他	34	(18.99)
病歴(がん以外)	無	136	(75.98)
	有	43	(24.02)
	不明	0	—
病歴：肝疾患	無	174	(97.21)
	有	5	(2.79)
	不明	0	—
病歴：腎疾患	無	172	(96.09)
	有	7	(3.91)
	不明	0	—
病歴：心疾患	無	175	(97.77)
	有	4	(2.23)
	不明	0	—

1) 同一の症例で複数のがん種を罹患している場合を含む。

2-2 本剤の使用状況

安全性解析対象症例179例における本剤の使用状況を表3に示しました。本剤の使用コース回数は2回が45例(25.14%：45/179例)と最も多く、中央値は3.0回でした。本剤の治療期間の平均値±標準偏差(最小値～最大値)は81.7±67.9日(1～352)、使用期間の平均値±標準偏差(最小値～最大値)は4.0±2.4日(1～8)、総使用量の平均値±標準偏差(最小値～最大値)は345.8±307.5mg(24～1,200)、1回平均使用量の平均値±標準偏差(最小値～最大値)は2.99±0.44mg/kg(1.7～5.2)でした。

●表3 本剤の使用状況

項目	区分	症例数	割合(%)
安全性解析対象症例		179	(100.00)
コース回数(回)	1	24	(13.41)
	2	45	(25.14)
	3	23	(12.85)
	4	21	(11.73)
	5	16	(8.94)
	6	13	(7.26)
	7	5	(2.79)
	8	32	(17.88)
	要約統計量*	症例数 中央値 最小値～最大値	179 3.0 1～8
治療期間(使用開始～使用終了)(日)	1～30	59	(32.96)
	31～60	23	(12.85)
	61～90	18	(10.06)
	91～120	28	(15.64)
	121～150	23	(12.85)
	151～	28	(15.64)
	不明	0	(0.00)
	要約統計量*	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	179 81.7±67.9 1～352
使用期間(実際の使用期間)(日)	1	24	(13.41)
	2	45	(25.14)
	3	23	(12.85)
	4	21	(11.73)
	5	16	(8.94)
	6	13	(7.26)
	7	5	(2.79)
	8	32	(17.88)
	9～	0	(0.00)
	不明	0	(0.00)
	要約統計量*	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	179 4.0±2.4 1～8
総使用量(mg)	～300	108	(60.34)
	300超～600	47	(26.26)
	600超～900	10	(5.59)
	900超	14	(7.82)
	不明	0	(0.00)
	要約統計量*	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	179 345.8±307.5 24～1,200

項目	区分	症例数	割合(%)
1回平均使用量(mg)	30未満	12	(6.70)
	30～60未満	59	(32.96)
	60～90未満	34	(18.99)
	90～120未満	21	(11.73)
	120～150未満	8	(4.47)
	150	45	(25.14)
	150超	0	(0.00)
	不明	0	(0.00)
要約統計量**	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	179 84.4±45.9 23～150	
1回平均使用量(mg/kg)	3未満	76	(42.46)
	3	16	(8.94)
	3超	86	(48.04)
	不明	1	(0.56)
	要約統計量**	症例数 平均値±標準偏差 最小値～最大値	178 2.99±0.44 1.7～5.2

**不明の症例は除いた。

2-3 併用薬剤の使用状況

2-3-1 抗悪性腫瘍剤

安全性解析対象症例179例に使用されていた抗悪性腫瘍剤の内訳について表4に示しました。なお、複数薬剤が併用されている場合は重複して集計しました。

併用された抗悪性腫瘍剤は、ビンクリスチン硫酸塩91例、シクロホスファミド水和物82例、エトポシド81例の順で多く、併用されていました。

●表4 併用薬剤(抗悪性腫瘍剤)の使用頻度

薬剤	安全性解析対象	
	併用した症例数	割合(%)
安全性解析対象症例	179	(100.00)
ビンクリスチン硫酸塩	91	(50.84)
シクロホスファミド水和物	82	(45.81)
エトポシド	81	(45.25)
メトトレキサート	58	(32.40)
シタラビン	56	(31.28)
ドキソルビシン塩酸塩	49	(27.37)
シスプラチン	47	(26.26)
イホスファミド	43	(24.02)
カルボプラチン	32	(17.88)
L-アスパラギナーゼ	30	(16.76)
ピラルビシン塩酸塩	27	(15.08)
メルカプトプリン水和物	15	(8.38)
アクチノマイシン D	15	(8.38)
イダルビシン塩酸塩	13	(7.26)
ミトキサントロン塩酸塩	13	(7.26)
ダウノルビシン塩酸塩	12	(6.70)
ブレオマイシン塩酸塩	8	(4.47)
イリノテカン塩酸塩水和物	8	(4.47)
メルファラン	6	(3.35)
ビンデシン硫酸塩	6	(3.35)
ダカルバジン	4	(2.23)
ビンブラスチン硫酸塩	4	(2.23)
テモゾロミド	3	(1.68)
フルダラビンリン酸エステル	3	(1.68)
ノギテカン塩酸塩	3	(1.68)
ボルテゾミブ	3	(1.68)
フルオロウラシル	2	(1.12)
クロファラビン	2	(1.12)
パクリタキセル	2	(1.12)
ダサチニブ水和物	2	(1.12)
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	2	(1.12)
タクロリムス水和物	1	(0.56)
プロカルバジン塩酸塩	1	(0.56)
リツキシマブ(遺伝子組換え)	1	(0.56)
アザシチジン	1	(0.56)
ペンタミジンイセチオン酸塩	1	(0.56)

非重篤のみの副作用発現例を集計した。

2-3-2 制吐剤

安全性解析対象症例179例において制吐剤が併用された178例の制吐剤の分類別の内訳を**表5**に示しました。なお、複数薬剤が併用されている場合は重複して集計しました。

5-HT₃受容体拮抗剤178例、コルチコステロイド131例、ドパミン受容体拮抗薬31例の順で多く、併用されていました。

●表5 併用薬剤(制吐剤)の使用頻度

薬剤	安全性解析対象	
	併用した症例数	割合 (%)
安全性解析対象症例	178	(99.44)
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	178	(99.44)
コルチコステロイド	131	(73.18)
ドパミン受容体拮抗薬	31	(17.32)
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	17	(9.50)
フェノチアジン系抗精神病薬	1	(0.56)

3 安全性

3-1 副作用

3-1-1 副作用発現状況

安全性解析対象症例179例における副作用発現状況を表6に示しました。本調査における副作用の発現症例数は21例で、発現割合は11.73% (21/179例) であり、本調査における副作用発現割合は承認時までの発現割合 (国内第Ⅲ相一般臨床試験：ONO-7847-03試験) 及びプロイメンド特定使用成績調査 (成人) (12.54% : 406/3,238例) の発現割合を上回るものではありませんでした。

●表6 副作用発現状況

	承認時までの状況	特定使用成績調査
①安全性解析対象症例数	27	179
②副作用の発現症例数	4	21
③副作用の発現件数	5	33
④副作用の発現割合 (②/①×100)	14.81%	11.73%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	—	2例(1.12)
帯状疱疹	—	1(0.56)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	—	1(0.56)
精神障害	—	1例(0.56)
不眠症	—	1(0.56)
神経系障害	1例(3.70)	1例(0.56)
頭痛	1(3.70)	1(0.56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例(3.70)	1例(0.56)
しゃっくり	1(3.70)	—
喉頭痛	—	1(0.56)
胃腸障害	1例(3.70)	6例(3.35)
腹痛	—	1(0.56)
上腹部痛	1(3.70)	1(0.56)
便秘	—	2(1.12)
下痢	—	1(0.56)
口腔内痛	—	1(0.56)
口内炎	—	1(0.56)
口腔障害	—	1(0.56)
皮膚および皮下組織障害	—	1例(0.56)
蕁麻疹	—	1(0.56)
一般・全身障害および投与部位の状態	—	7例(3.91)
注射部位硬結	—	1(0.56)
注射部位疼痛	—	1(0.56)
倦怠感	—	1(0.56)
発熱	—	5(2.79)
臨床検査	2例(7.41)	6例(3.35)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	5(2.79)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	4(2.23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1(0.56)
尿中ブドウ糖陽性	1(3.70)	—
リンパ球数減少	1(3.70)	—
血小板数減少	—	1(0.56)

副作用の種類はMedDRA/J Ver.22.1を用いて分類し、器官別大分類(SOC)、基本語(PT)を使用した。

3-1-2 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例179例における重篤な副作用発現状況を表7に示しました。なお、重篤な副作用の発現割合は0.56% (1/179例) でした。発現した副作用は「クロストリジウム・ディフィシル感染」1例1件であり、本症例の転帰は回復でした。

●表7 重篤な副作用発現状況

解析対象：安全性解析対象症例

器官別大分類 (SOC)	例数 (%)	重篤な副作用の種類 (PT)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.56)	クロストリジウム・ディフィシル感染	1 (0.56)

副作用の種類はMedDRA/J Ver.22.1を用いて分類し、器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) を使用した。

3-1-3 Grade分類別の副作用発現状況

安全性解析対象症例179例におけるGrade分類別の副作用発現状況を表8に示しました。なお、Grade3以上の副作用の発現割合はGrade3が1.12% (2/179例)、Grade4、Grade5の症例は認められませんでした。

●表8 Grade分類別の副作用発現状況

器官別大分類 (SOC)	副作用の種類 (PT)	Grade1 例数 (%)	Grade2 例数 (%)	Grade3 例数 (%)	Grade4 例数 (%)	Grade5 例数 (%)	不明 例数 (%)	合計 例数 (%)
安全性解析対象症例		15例 (8.38)	9例 (5.03)	2例 (1.12)	0例 (0.00)	0例 (0.00)	1例 (0.56)	21例 (11.73)
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	クロストリジウム・ディフィシル感染	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
精神障害	不眠症	—	1 (0.56)	—	—	—	—	1 (0.56)
神経系障害	頭痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
胃腸障害	腹痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	上腹部痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	便秘	2 (1.12)	—	—	—	—	—	2 (1.12)
	下痢	—	1 (0.56)	—	—	—	—	1 (0.56)
	口腔内痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	口内炎	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	口腔障害	—	—	—	—	—	1 (0.56)	1 (0.56)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	—	1 (0.56)	—	—	—	—	1 (0.56)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	注射部位疼痛	1 (0.56)	—	—	—	—	—	1 (0.56)
	倦怠感	—	1 (0.56)	—	—	—	—	1 (0.56)
	発熱	3 (1.68)	2 (1.12)	—	—	—	—	5 (2.79)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.12)	2 (1.12)	1 (0.56)	—	—	—	5 (2.79)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.12)	1 (0.56)	1 (0.56)	—	—	—	4 (2.23)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	1 (0.56)	—	—	—	1 (0.56)
	血小板数減少	—	1 (0.56)	—	—	—	—	1 (0.56)

副作用の種類はMedDRA/J Ver.22.1を用いて分類し、器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) を使用した。

3-1-4 コース別の副作用発現状況

安全性解析対象症例179例における各投与コース別の副作用発現状況を表9に示しました。2コース以降に副作用発現割合が増加する傾向は認められませんでした。

●表9 コース別副作用発現状況

	初回	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
①安全性解析対象症例数	179	155	110	87	66	50	37	32
②副作用の発現症例数	8	6	7	6	3	4	3	1
③副作用の発現件数	12	7	8	8	4	4	3	1
④副作用の発現割合(②/①×100)	4.47%	3.87%	6.36%	6.90%	4.55%	8.00%	8.11%	3.13%

3-1-5 患者背景要因別副作用発現状況

安全性解析対象症例179例における患者背景要因別副作用発現状況を表10に示しました。なお、検定は χ^2 検定又はCochran-Armitage検定のいずれかを用い、有意水準は両側5%としました。要因別解析を実施した項目では使用期間(実際の使用期間)で統計学的な有意差が認められました($p < 0.05$)。

●表10 患者背景要因別副作用発現状況

要因	区分	安全性解析対象		副作用発現			χ^2 検定		Cochran-Armitage検定	
		症例数	割合(%)	症例数	症例割合(%)	症例割合(%)の95%信頼区間 ¹⁾	p値	自由度	p値	自由度
安全性解析対象症例		179	(100.00)	21	(11.73)	(7.41-17.37)	—		—	
性別	男	93	(51.96)	14	(15.05)	(8.48-23.97)	p=0.1509 NS	1	—	
	女	86	(48.04)	7	(8.14)	(3.34-16.05)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
年齢(歳)	1未満	4	(2.23)	1	(25.00)	(0.63-80.59)	—		p=0.3357 NS	1
	1~6未満	61	(34.08)	6	(9.84)	(3.70-20.19)				
	6~12未満	65	(36.31)	7	(10.77)	(4.44-20.94)				
	12~15未満	37	(20.67)	3	(8.11)	(1.70-21.91)				
	15~18以下	12	(6.70)	4	(33.33)	(9.92-65.11)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
	要約統計量 ²⁾	症例数 179	平均値±標準偏差 7.95±4.76							
がん種 ³⁾	急性白血病	59	(32.96)	5	(8.47)	(2.81-18.68)	—		—	
	脳腫瘍	28	(15.64)	4	(14.29)	(4.03-32.67)				
	悪性リンパ腫	11	(6.15)	0	(0.00)	(0.00-28.49)				
	骨肉腫	20	(11.17)	3	(15.00)	(3.21-37.89)				
	神経芽腫	11	(6.15)	2	(18.18)	(2.28-51.78)				
	ユーイング肉腫	7	(3.91)	2	(28.57)	(3.67-70.96)				
	横紋筋肉腫	12	(6.70)	2	(16.67)	(2.09-48.41)				
	その他	34	(18.99)	3	(8.82)	(1.86-23.68)				
Performance Status	0	106	(59.22)	11	(10.38)	(5.30-17.81)	—		p=0.6260 NS	1
	1	43	(24.02)	8	(18.60)	(8.39-33.40)				
	2	17	(9.50)	2	(11.76)	(1.46-36.44)				
	3	9	(5.03)	0	(0.00)	(0.00-33.63)				
	4	4	(2.23)	0	(0.00)	(0.00-60.24)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
身長(cm)	100未満	45	(25.14)	5	(11.11)	(3.71-24.05)	—		p=0.1726 NS	1
	100~120未満	31	(17.32)	2	(6.45)	(0.79-21.42)				
	120~140未満	35	(19.55)	5	(14.29)	(4.81-30.26)				
	140~160未満	47	(26.26)	2	(4.26)	(0.52-14.54)				
	160~	20	(11.17)	7	(35.00)	(15.39-59.22)				

要因	区分	安全性解析対象		副作用発現			χ ² 検定		Cochran-Armitage検定	
		症例数	割合 (%)	症例数	症例割合 (%)	症例割合 (%)の95%信頼区間 ¹⁾	p値	自由度	p値	自由度
身長 (cm)	不明	1	(0.56)	0	(0.00)	(0.00-97.50)	—		—	
	要約統計量 ²⁾	症例数 178 平均値±標準偏差 124.2±29.7 最小値~最大値 65~184								
体重 (kg)	15未満	50	(27.93)	5	(10.00)	(3.33-21.81)	—		p=0.0871 NS	1
	15~25未満	41	(22.91)	4	(9.76)	(2.72-23.13)				
	25~35未満	30	(16.76)	3	(10.00)	(2.11-26.53)				
	35~45未満	23	(12.85)	2	(8.70)	(1.07-28.04)				
	45~55未満	18	(10.06)	1	(5.56)	(0.14-27.29)				
	55~	16	(8.94)	6	(37.50)	(15.20-64.57)				
	不明	1	(0.56)	0	(0.00)	(0.00-97.50)				
要約統計量 ²⁾	症例数 178 平均値±標準偏差 28.9±17.2 最小値~最大値 8~88									
BMI (kg/m ²)	15未満	48	(26.82)	5	(10.42)	(3.47-22.66)	—		p=0.2425 NS	1
	15~17.5未満	71	(39.66)	8	(11.27)	(4.99-21.00)				
	17.5~20未満	29	(16.20)	1	(3.45)	(0.09-17.76)				
	20~	30	(16.76)	7	(23.33)	(9.93-42.28)				
	不明	1	(0.56)	0	(0.00)	(0.00-97.50)				
妊娠 ⁴⁾	無	86	(100.00)	7	(8.14)	(3.34-16.05)	p=—		—	
	有	0	(0.00)	0	—	—				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
妊娠悪阻 ⁴⁾	経験なし	82	(95.35)	7	(8.54)	(3.50-16.80)	p=—		—	
	経験あり	0	(0.00)	0	—	—				
	不明	4	(4.65)	0	(0.00)	(0.00-60.24)				
乗り物酔い	しない	71	(39.66)	5	(7.04)	(2.33-15.67)	p=0.4926 NS	1	—	
	する	7	(3.91)	1	(14.29)	(0.36-57.87)				
	不明	101	(56.42)	15	(14.85)	(8.56-23.31)				
病歴の有無	無	135	(75.42)	14	(10.37)	(5.79-16.79)	p=0.3214 NS	1	—	
	有	44	(24.58)	7	(15.91)	(6.64-30.07)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
病歴 (がん以外)	無	136	(75.98)	14	(10.29)	(5.74-16.67)	p=0.2878 NS	1	—	
	有	43	(24.02)	7	(16.28)	(6.81-30.70)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
病歴 (肝臓) 有無	無	174	(97.21)	20	(11.49)	(7.16-17.19)	p=0.5601 NS	1	—	
	有	5	(2.79)	1	(20.00)	(0.51-71.64)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
病歴 (腎臓) 有無	無	172	(96.09)	19	(11.05)	(6.78-16.71)	p=0.1578 NS	1	—	
	有	7	(3.91)	2	(28.57)	(3.67-70.96)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
病歴 (心臓) 有無	無	175	(97.77)	21	(12.00)	(7.58-17.76)	p=0.4609 NS	1	—	
	有	4	(2.23)	0	(0.00)	(0.00-60.24)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
過去の抗悪性腫瘍剤の使用経験の有無	無	89	(49.72)	13	(14.61)	(8.01-23.68)	p=0.2346 NS	1	—	
	有	90	(50.28)	8	(8.89)	(3.92-16.77)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
過去のレジメンにおける予測性悪心・嘔吐経験の有無	無	47	(52.22)	4	(8.51)	(2.37-20.38)	p=0.7129 NS	1	—	
	有	27	(30.00)	3	(11.11)	(2.35-29.16)				
	不明	16	(17.78)	1	(6.25)	(0.16-30.23)				
併用薬の有無	無	0	(0.00)	0	—	—	p=—		—	
	有	179	(100.00)	21	(11.73)	(7.41-17.37)				
制吐剤併用の有無	無	1	(0.56)	0	(0.00)	(0.00-97.50)	p=0.7147 NS	1	—	
	有	178	(99.44)	21	(11.80)	(7.45-17.47)				

要因	区分	安全性解析対象		副作用発現			χ ² 検定		Cochran-Armitage検定	
		症例数	割合 (%)	症例数	症例割合 (%)	症例割合 (%) の 95%信頼区間 ¹⁾	p値	自由度	p値	自由度
抗悪性腫瘍剤併用の有無	無	0	(0.00)	0	—	—	p=—		—	
	有	179	(100.00)	21	(11.73)	(7.41-17.37)				
刺激性のある抗悪性腫瘍剤の有無 ⁵⁾	無	11	(6.15)	0	(0.00)	(0.00-28.49)	—		—	
	有	168	(93.85)	21	(12.50)	(7.91-18.47)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
抗悪性腫瘍剤の刺激性 ⁶⁾	起壊死性	133	(74.30)	17	(12.78)	(7.63-19.67)	—		p=0.2844 NS	1
	炎症性	35	(19.55)	4	(11.43)	(3.20-26.74)				
	非壊死性	11	(6.15)	0	(0.00)	(0.00-28.49)				
その他併用薬剤の有無	無	21	(11.73)	0	(0.00)	(0.00-16.11)	p=0.0754 NS	1	—	
	有	158	(88.27)	21	(13.29)	(8.42-19.60)				
経口避妊剤 (エチニルエストラジオール) 併用の有無	無	179	(100.00)	21	(11.73)	(7.41-17.37)	p=—		—	
	有	0	(0.00)	0	—	—				
併用治療の有無	無	162	(90.50)	19	(11.73)	(7.21-17.71)	p=0.9965 NS	1	—	
	有	17	(9.50)	2	(11.76)	(1.46-36.44)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
併用治療 (放射線治療) の有無	無	2	(11.76)	0	(0.00)	(0.00-84.19)	p=0.5825 NS	1	—	
	有	15	(88.24)	2	(13.33)	(1.66-40.46)				
抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク分類 ⁷⁾	高度	81	(45.25)	12	(14.81)	(7.90-24.45)	—		p=0.1613 NS	1
	中等度	90	(50.28)	9	(10.00)	(4.68-18.14)				
	軽度	5	(2.79)	0	(0.00)	(0.00-52.18)				
	最小度	3	(1.68)	0	(0.00)	(0.00-70.76)				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
使用期間 (実際の使用期間) (日)	1	24	(13.41)	1	(4.17)	(0.11-21.12)	—		p=0.0004*	1
	2	45	(25.14)	3	(6.67)	(1.40-18.27)				
	3	23	(12.85)	1	(4.35)	(0.11-21.95)				
	4	21	(11.73)	2	(9.52)	(1.17-30.38)				
	5	16	(8.94)	2	(12.50)	(1.55-38.35)				
	6	13	(7.26)	1	(7.69)	(0.19-36.03)				
	7	5	(2.79)	1	(20.00)	(0.51-71.64)				
	8	32	(17.88)	10	(31.25)	(16.12-50.01)				
	9~	0	(0.00)	0	—	—				
	不明	0	(0.00)	0	—	—				
要約統計量 ²⁾	症例数 平均値±標準偏差 最小値~最大値	179 4.0±2.4 1~8								

1) 正確法に基づく方法により算出した。

2) 不明の症例は除いた。

3) 同一の症例で複数のがん種を罹患している場合を含む。

4) 女性を対象として集計した。

5) 起壊死性抗悪性腫瘍剤及び炎症性抗悪性腫瘍剤に分類された薬剤が使用されている場合を有とした。

6) 刺激性が「無」あるいは「不明」とされた薬剤のみが投与された症例を除く。

7) 高度 (催吐頻度90%超え)、中等度 (催吐頻度30~90%)、軽度 (催吐頻度10~30%)、最小度 (催吐頻度10%未満) と分類した。

(参考 NCCNガイドライン2009)

* : p<0.05、有意差あり

3-2 重点調査項目

本調査では医薬品リスク管理計画 (RMP) に従い、以下の重点調査項目を設定しました。

— 重点調査項目 —

- (1) 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握
- (2) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握
- (3) 投与濃度、投与時間が安全性に与える影響

3-2-1 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握

本剤は開発時の臨床試験において単回コースでの安全性を評価しており、複数コースにおける安全性を検討していません。そこで、本調査にて複数コース使用されたときの安全性について検討しました。

各投与コース時点の副作用発現状況を表11に示しました。投与コースごとに副作用が増加する傾向は認められませんでした。

●表11 コース別副作用発現状況

	初回	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
①安全性解析対象症例数	179	155	110	87	66	50	37	32
②副作用の発現症例数	8	6	7	6	3	4	3	1
③副作用の発現件数	12	7	8	8	4	4	3	1
④副作用の発現割合 (②/①×100)	4.47%	3.87%	6.36%	6.90%	4.55%	8.00%	8.11%	3.13%

3-2-2 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握

①注射部位障害の発生状況

注射部位障害は『調査票において医師が「注射部位障害」の欄に記載した事象並びに事象名に「注射部位」又は「投与部位」と記載された事象』と規定しました。

注射部位障害の副作用発現状況を表12に示しました。注射部位障害に関する副作用発現割合は0.56% (1/179例) でした。本調査にて発現した副作用は「注射部位硬結」が0.56% (1/179例)、「注射部位疼痛」が0.56% (1/179例) でした（「注射部位硬結」と「注射部位疼痛」の症例は同一症例）。

本調査にて発現した注射部位障害において重篤な副作用は認められませんでした。

●表12 注射部位障害の副作用発現状況

解析対象：安全性解析対象症例

副作用の種類 (SOC・PT)	注射部位障害	
	副作用	重篤な副作用
	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.56)	0 (0.00)
注射部位硬結	1 (0.56)	0 (0.00)
注射部位疼痛	1 (0.56)	0 (0.00)

副作用の種類はMedDRA/J Ver.22.1を用いて分類し、器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) を使用した。

②過敏症反応の発生状況

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等をより詳細に把握するため、過敏症反応の発生状況を本調査の重点調査項目としました。なお、過敏症反応は、本剤の海外当局への報告資料 (CCDS、PBRER) に記載されている「Immune system disorders」と同じ定義としました。

本調査では、過敏症反応の副作用の発現は認められませんでした。

3-2-3 投与濃度、投与時間が安全性に与える影響

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、経過、予防法、対処法、本剤の投与部位及び投与時間等をより詳細に把握するため、本剤の投与濃度及び投与時間が安全性に及ぼす影響を検討しました。投与状況別副作用発現状況を表13に示しました。

●表13 投与状況別副作用発現状況

要因	区分	安全性解析対象		副作用発現			Cochran-Armitage検定 p値
		症例数	割合(%)	症例数	症例割合(%)	症例割合(%)の 95%信頼区間 ¹⁾	
安全性解析対象症例		179	(100.00)	21	(11.73)	(7.41-17.37)	—
投与濃度(mg/mL) ²⁾	0.6未満	21	(11.73)	2	(9.52)	(1.17-30.38)	p=0.9543 NS
	0.6	14	(7.82)	3	(21.43)	(4.66-50.80)	
	0.6超～1.5未満	95	(53.07)	9	(9.47)	(4.42-17.22)	
	1.5	44	(24.58)	7	(15.91)	(6.64-30.07)	
	1.5超	5	(2.79)	0	(0.00)	(0.00-52.18)	
	不明	0	(0.00)	0	—	—	
投与速度(mg/mL/分) ²⁾	0.01未満	20	(11.17)	2	(10.00)	(1.23-31.70)	p=0.9543 NS
	0.01	10	(5.59)	2	(20.00)	(2.52-55.61)	
	0.01超～0.025未満	87	(48.60)	10	(11.49)	(5.65-20.12)	
	0.025	11	(6.15)	2	(18.18)	(2.28-51.78)	
	0.025超～0.05未満	18	(10.06)	0	(0.00)	(0.00-18.53)	
	0.05	32	(17.88)	5	(15.63)	(5.28-32.79)	
	0.05超	1	(0.56)	0	(0.00)	(0.00-97.50)	
不明	0	(0.00)	0	—	—		
投与時間(分) ³⁾	30未満	0	(0.00)	0	—	—	p=0.6412 NS
	30	51	(28.49)	5	(9.80)	(3.26-21.41)	
	30超～60未満	2	(1.12)	0	(0.00)	(0.00-84.19)	
	60	123	(68.72)	16	(13.01)	(7.62-20.26)	
	60超	3	(1.68)	0	(0.00)	(0.00-70.76)	
不明	0	(0.00)	0	—	—		

1) 正確法に基づく方法によって算出した。

2) 各症例の最小値を使用した。

3) 各症例の最大値を使用した。

①投与濃度別副作用発現状況

投与濃度別の副作用発現割合は0.6mg/mL未満群が9.52% (2/21例)、0.6mg/mL群が21.43% (3/14例)、0.6超1.5mg/mL未満群が9.47% (9/95例)、1.5mg/mL群が15.91% (7/44例)、1.5mg/mL超群が0.00% (0/5例) であり、統計学的な有意差は認められませんでした (p=0.9543)。また、本剤の添付文書に記載されている用法・用量(濃度)である0.6～1.5mg/mLを使用された症例が全症例の85%以上(153/179例)を占め、実臨床において、概ね添付文書に規定された用法・用量にて処方されていました。

②投与時間別副作用発現状況

投与時間別の副作用発現割合30分未満群がなく、30分群が9.80% (5/51例)、30分超60分未満群が0.00% (0/2例)、60分群が13.01% (16/123例)、60分超群が0.00% (0/3例) であり、統計学的な有意差は認められませんでした (p=0.6412)。

また、本剤の添付文書に記載されている用法・用量(時間)である投与時間60分(生後6カ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児)及び30分(12歳以上の小児)にて使用された症例が全症例の97%以上(174/179例)を占め、実臨床において、概ね添付文書に規定された用法・用量にて処方されていました。

3-3 安全性検討事項

3-3-1 重要な特定されたリスク

RMPに「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」を重要な特定されたリスクとして設定しています。

重要な特定されたリスクの「注射部位障害」は「注射部位硬結」及び「注射部位疼痛」がいずれも1例1件認められました（「注射部位硬結」と「注射部位疼痛」は同一症例）。また、「ショック・アナフィラキシー」は「蕁麻疹」が1例1件、「皮膚粘膜眼症候群」は「口内炎」が1例1件認められました（表14）。

「注射部位障害」については「3-2 重点調査項目」の3-2-2 ①で詳細を述べました。また、「ショック・アナフィラキシー」、「皮膚粘膜眼症候群」については発現例数も少なく、発現副作用も非重篤であったことから、安全性に関する新たな知見も認められませんでした。

●表14 安全性検討事項における副作用・感染症発現状況

安全性検討事項	179例	
	重篤 発現症例数 (%)	非重篤 発現症例数 (%)
重要な特定されたリスク	—	—
注射部位障害 ¹⁾	0 (0.00)	1 (0.56)
ショック・アナフィラキシー ²⁾	0 (0.00)	1 (0.56)
皮膚粘膜眼症候群 ³⁾	0 (0.00)	1 (0.56)
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 (0.00)	0 (0.00)
穿孔性十二指腸潰瘍	0 (0.00)	0 (0.00)

副作用の種類はMedDRA/J version22.1を用いて分類し、器官別大分類(SOC)、基本語(PT)を使用した。

- 1) MedDRA HLT 「注射部位反応」及び「注入部位反応」
- 2) MedDRA SMQ アナフィラキシー反応(広域)(狭域)に含有されるPT
- 3) MedDRA SMQ 重症皮膚副作用(広域)(狭域)に含有されるPT
- 4) MedDRA 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」

3-3-2 重要な潜在的リスク

RMPに「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」を重要な潜在的リスクとして設定しています。

重要な潜在的リスクの「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」については該当する症例はありませんでした。

3-3-3 重要な不足情報

設定されていません。

4 有効性

安全性解析対象症例179例より有効性解析除外症例5例 [適応外使用症例 (本剤使用時に制吐剤及び抗悪性腫瘍剤が投与されていない症例) 1例、初回コースのComplete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし：以下、CR) (全期間) 評価不完備症例4例] を除いた174例を有効性解析対象症例としました。

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) をそれぞれ副次評価対象期間としました。

初回コースにおけるCRの患者割合を表15に示しました。主要評価対象期間である全期間でのCRの患者割合は60.34% (105/174例) であり、副次評価対象期間のCRの患者割合は急性期が94.25% (164/174例)、遅発期が62.07% (108/174例) でした。

●表15 初回コースにおけるCRの患者割合

期間	Complete Responseの患者割合 (%)
全期間	105/174 (60.34)
急性期	164/174 (94.25)
遅発期	108/174 (62.07)

全期間：初回コースの本剤使用開始日から5日間

急性期：初回コースの本剤使用開始日

遅発期：初回コースの本剤使用開始2日目から5日目

5 まとめ

本調査は2016年6月1日より開始し、2018年1月31日までに179例が登録されました。調査票が収集された179例のうち、全例の179例を安全性解析対象症例数としました（安全性解析除外症例0例）。また、安全性解析対象症例数179例のうち、有効性解析除外症例5例を除く174例を有効性解析対象症例数としました。

〔患者背景等〕

- 安全性解析対象症例中、男性51.96% (93/179例)、女性48.04% (86/179例)、妊娠「有」の女性は認められませんでした。年齢の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は7.95±4.76歳（0.6～17.0）でした。
- がん種は急性白血病が32.96% (59/179例) と最も多く、次いで脳腫瘍、骨肉腫の順でした（複数のがん種の罹患を含みます）。
- 本剤の使用コース回数は2回が45例（25.14% : 45/179例）と最も多く、中央値は3.0回でした。本剤の治療期間の平均値±標準偏差は81.7±67.9日、使用期間の平均値±標準偏差は4.0±2.4日、総使用量の平均値±標準偏差は345.8±307.5mg、1回平均使用量の平均値±標準偏差は2.99±0.44mg/kgでした。
- 併用された抗悪性腫瘍剤はビンクリスチン硫酸塩が50.84% (91/179例) と最も多く、次いでシクロホスファミド水和物、エトポシドの順でした（重複を含みます）。

〔安全性〕

- 安全性解析対象症例179例における副作用発現割合は11.73% (21/179例) で、重篤な副作用は0.56% (1/179例) でした。
- Grade3以上の副作用発現割合はGrade3 : 1.12% (2/179例)、Grade4、Grade5の症例は認められませんでした。
- 本剤が2コース以上使用される患者の安全性については、2コース以上使用された患者で、各コース時点の副作用発現割合について確認しましたが、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ませんでした。
- 患者背景要因別の副作用発現割合を検討した結果、副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた要因は使用期間（実際の使用期間）でした。本要因（使用期間（実際の使用期間））について、特記すべき副作用の発現は認められませんでした。

【有効性】

- 有効性解析対象症例174例における初回コースにおける全期間のCR症例割合は60.34% (105/174例)、急性期94.25% (164/174例)、遅発期62.07% (108/174例) でした。
- 有効性解析対象症例174例について、患者背景要因別のCR症例割合を検討した結果、統計学的な有意差が認められた要因はPerformance Status (PS) 及び抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク分類でした。それぞれの要因について、特徴的な傾向は認められませんでした。

【重点調査項目】

- 重点調査項目として「(1) 本剤が2コース以上使用される患者での安全性の把握」、「(2) 注射部位障害及び過敏症反応の発生状況の把握」、「(3) 投与濃度、投与時間が安全性に与える影響」がありましたが、それぞれの項目について調査結果を検討した結果、特徴的な傾向は認められませんでした。

【安全性検討事項】

- 安全性検討事項として、重要な特定されたリスク「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」、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」、「穿孔性十二指腸潰瘍」が設定されましたが（重要な不足情報は設定なし）、いずれも特徴的な傾向は認められませんでした。

【特定の背景を有する患者への投与に関する情報】

- 小児（15歳未満）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に対して特徴的な傾向は認められませんでした。なお、高齢者（65歳以上）、妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されませんでした。

以上、本調査の結果から、本剤を長期に使用した際の安全性及び有効性に関して、特記すべき新たな問題点は認められませんでした。

