

2013 年度薬物治療塾 D コース 後期第 1 回勉強会要旨

開催日時：2013 年 5 月 26 日

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：ホスアプレピタントメトグルミン

参考資料：ホスアプレピタント承認審査報告書（H23.8.2）、医薬品 IF（プロイメンド点滴静注用 150mg 第 5 版）、文献（Ann Oncol.2013;24(4):1067-73.）

① ホスアプレピタントの活性代謝物であるアプレピタントの PK 特徴づけ

ホスアプレピタント：アプレピタントのリン酸化プロドラッグ製剤

アプレピタント：活性代謝物

アプレピタントの PK パラメータ

ホスアプレピタントから 100%アプレピタントに変換されると仮定し、ホスアプレピタント静脈内投与後のアプレピタント血中濃度からパラメータを算出している。

F	Ae (%)	fuB (%)	CLtot (ml/min)	Vdss (L)	B/P
該当しない	記載なし	0.2~0.4	42.2	49.4	0.61~0.62

Ae=0%（参考：健康成人を対象として ¹⁴C-L-758298（アプレピタントをN-リン酸化した水溶性プロドラッグ）を静脈内投与後その尿中にはアプレピタントは排泄されなかった（小野医薬品からの提供資料；吸収、分布、代謝及び排泄を検討する P013 試験結果）。より）

fuB：血漿蛋白結合率 99.6~99.7% (³H-アプレピタント)、主結合蛋白はアルブミン（IF、P.38 より）

CLtot=2.53L/h=42.2ml/min（IF、P.38 より）

Vdss=49.4L（IF、P.38 より）

B/P=0.61~0.62（イメンドカプセル審議結果報告書 P.16 より）

【特徴づけ】

fuB = 0.004 < 0.2 binding sensitive（遊離形濃度の推定が必要）

Ae = 0% < 30% 肝消失型

Vdss = 49.4/0.61 = 81L > 50L Vd 大

CLtot = CLH=42.2/0.61=69.2ml/min

CLR=0ml/min

EH=69.2/1600=0.043 < 0.3 capacity limited

kel=2.53/49.4=0.051 T1/2=0.693/0.051=13.6h

【各パラメータの決定因子】

Vd=(fuB/fuT)V_T

Vdf=V_T/fuT

薬物治療塾 D コース

$$CL_{tot} = fu_B \cdot CL_{intH}$$

$$CL_{tot} f = CL_{intH}$$

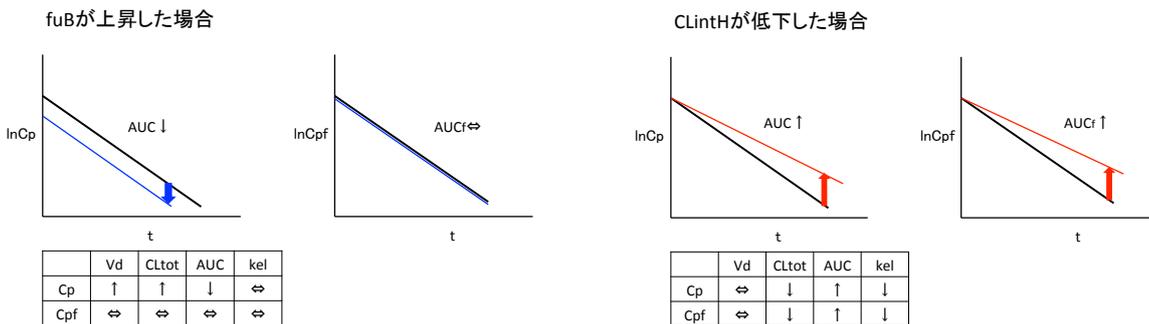
$$AUC = D / (fu_B \cdot CL_{intH})$$

$$AUC f = D / CL_{intH}$$

$$kel = CL_{intH} / (V_T / fu_T)$$

【蓄積率】

用法・用量はホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注することより、蓄積率の検討は必要ないと考えられる。半減期 13.6 時間に対し、点滴時間 0.5 時間であるので、急速静脈内投与と考えて良いと判断した。



【病態変化に伴う影響の検討】

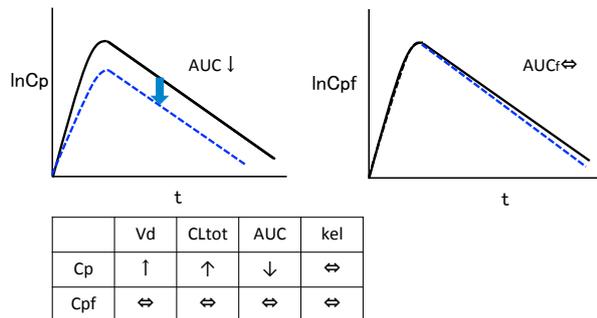
IF には、アプレピタントのカプセル剤の経口投与後の試験結果が記載されており、本剤の投与成績ではない。

但し、ホスアプレピタントを静脈内投与後、100%アプレピタントが生成し、しかも、アプレピタントは肝代謝型の消失能依存性クリアランスを持つ薬物であるため、薬物動態を決定している因子は静脈内投与時と同一と考え、以下、アプレピタントを経口投与した場合の考察を行った。

- 腎機能低下により fuB が上昇した場合にアプレピタントの単回経口投与を行った時の変化を考えると以下のグラフのようになる。見た目の AUC は低下するが、遊離形濃度の AUC の変化はほとんど見られない。これは IF のアプレピタントの単回経口投与時の以下の記載内容とほぼ一致する。

腎障害患者(外国人データ)プロイメンド点滴静注 IF、p39 より
 重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者の AUC_{0-∞}は、健康成人に比べてそれぞれ 0.79 倍及び 0.58 倍に低下した。しかし、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者は血漿蛋白結合率も低下する傾向が認められており、血漿蛋白非結合形未変化体の AUC_{0-∞}は、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者とも健康成人の 1.06 倍及び 0.84 倍と同程度であった。

単回経口投与：腎機能低下により f_uB が↑した場合

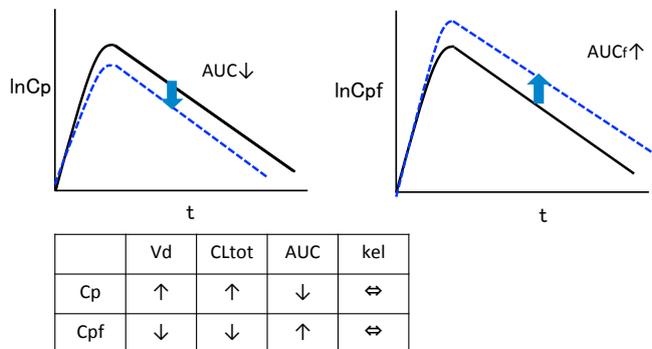


◇ 肝機能低下により f_uB が上昇、 CL_{intH} が低下した場合にアプレピタントの単回経口投与を行った時の変化を考えると以下のグラフのようになる。 kel に変化がなく、見た目のAUCに大きな変動は見られないが、遊離形のAUCはより大きくなると考えられ注意が必要だが、IFには見た目のAUCの変化についてのみの記載になっている。

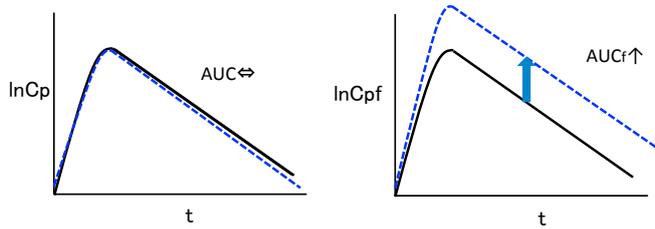
肝障害患者(外国人データ)プロイメンド点滴静注IF、p28より

軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者のAUC₀₋₂₄は、健康成人に比べて1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

単回経口投与：肝機能が軽度低下した場合
 $f_uB \uparrow > CL_{intH} \downarrow$ f_uB 上昇に伴い f_uT も上昇



単回経口投与：肝機能が中等度低下した場合
 $f_uB \uparrow = CL_{intH} \downarrow$ f_uB 上昇に伴い f_uT も上昇



	Vd	CLtot	AUC	kel
Cp	⇔	⇔	⇔	⇔
Cpf	↓	↓	↑	⇔

②基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

対象論文：Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.(Ann Oncol.2013;24(4):1067-73.)

研究者（論文著者）は以下の項目について述べているか。

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Introduction に述べられている。 日本人におけるホスアプレピタントの有効性と安全性を示す。
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか 定義が明確にされているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目：全期間(0-120h)の complete response (嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者割合 副次評価項目：急性期、遅発期の complete response その他の副次評価：全期間、急性期、遅発期における以下の患者の割合と最初の嘔吐エピソードまでの時間 嘔吐・救済治療なし、かつ有意な悪心なし (レベル1以下) 嘔吐・救済治療なし、かつ悪心なし 嘔吐なし(救済治療あり含む)、救済治療なし、悪心なし、有意な悪心なし (レベル1以下) 安全評価：day1-day15 有害事象・薬剤関連有害事象・一般的 L/D・体重・vital・12-lead-ECG・投与部

薬物治療塾 D コース

		<p>位反応、CTCAE vr3にて評価</p> <p>●定義について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ complete response : 嘔吐なし、かつ救済治療なし ・ 嘔吐のカウントについて : 1つのエピソードから 1 分以内に発生した嘔吐は1つのエピソードとしてカウントしない。
<p>3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか</p> <p>A 年齢、B 性別、C 体重、D 人種、E 罹患期間、F 疾患重症度、G 危険因子の保有状況、H 予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> <p>A : ○× B : ○table1 C : ×○ D : ○ E : × F : × G : ×不十分 H : ○</p> <p>→総合的な評価として Yes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 癌種に偏りあり (肺癌の割合が大きい) ・ CDDP 使用かつ嘔吐歴がある患者 : 約 20% ・ 女性の比率 26% ・ 経口摂取の有無について不明 ・ Table 1 および Patients and methods/inclusion criteria 、 exclusion criteria から対象集団を判断する。 A : 20 歳未満を含めない点に問題がある C : CDDP の投与量から体表面積は算出可能 D : 特に明記されていないが、国内の試験なので全員日本人と理解する。 E : ケモ施行歴が様々な患者が含まれている。 F : Stage 分類がない。 G : メタ等の状況は? 「ケモ以外で吐くリスクがある人」は除外されているが、その定義は何か記載されていない。除外されているにもかかわらず、table 1 に記載されている。併用抗がん剤の記載が表にない。
<p>4. 臨床的に意味のある (研究結果の) 最低限の差異や変化値を具体的に述べているか (最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定しているか)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ complete response がホスアプレピタント群で 68%、プラセボ群で 50%。最低でも 18%以上の差を期待している。(Yes 意見) ・過去のデータより差を規定しているもので、実際に臨床的に意味のある差がどれ位かという議論が抜けている (No 意見)
<p>5. 目標症例数とその根拠が記載されているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>サンプルサイズは各群 155 人。10%の脱落者を見越し 170 人とした。 18%以上の差、検出力 90%、$\alpha=5\%$より算出</p>
<p>6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か</p> <p>A 用法、用量、剤型、B プラセボ薬、C コンプライアンス確認、D 併用薬、E 食事との関係、F 生活状況などを述べているか G 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> <p>A : ○ B : ○ (個人的な見解ですが、プラセボを投与と記載) C : 該当せず D : × E : × 施設によって異なるかもしれない。(メニュー、患者の摂取状況の違いなど) F : × 試験期間中、外出・外泊があったかもしれない G : ○</p>	<p>期間 : day1~6 (0-120h) 観察期間は妥当。ASCO のガイドラインにも悪心・嘔吐は抗がん剤投与 120 時間の間に起こると示されている。また、海外のホスアプレピタントの論文でも同期間が定められている。 施設 : 多施設 デザイン : placebo をコントロールとする、ランダム化比較試験 盲検 : 二重盲検 割付等 : 二群試験 (ホスアプレピタント投与群 vs プラセボ群)</p> <p>●用法、用量 <プラセボ群> day1 : プラセボ+グラニセトロン+DEX20mg day2,3:DEX8mg <実薬群> day1 : ホスアプレピタント+グラニセトロン+DEX10mg day2 : DEX4mg day3 : DEX8mg ・日本の制吐剤ガイドラインで推奨している DEX の量と相違がある</p>

薬物治療塾 D コース

		・レスキューに使用した薬剤の説明がない
7、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・ Patients and methods に述べられている ・その他の理由で嘔吐リスクがあるとの基準が不明確 ・パクリタキセル投与群が排除されているのは前投薬の規定基準によるものと考えられる
8、ブラインド (患者、介入者、評価者、データ解析者) の方法等について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ダブルブラインド(Yes) 細かい内容については記載なし(No) デキサメサゾンの服用量についてはブラインドされていたのか不明。
9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	データの収集や分析について、小野製薬出資した。
方法		
10、データの収集及び測定方法について述べているか 測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源 (電子カルテ、各種データベース) は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	観察期間：day1～6 (0-120h)。 安全性：day15 まで 嘔吐の測定： 嘔吐又は悪心 1 エピソードが起こったこととし、1つのエピソードが起こってから1分以内に嘔吐が起こった場合はエピソードとしてカウントしない。 患者には嘔吐の日付、時間帯を記録してもらおう。また悪心があった場合、それを4段階評価してもらおう。 レスキューを使用した場合、医師又は看護師が日付、時間、薬剤名、使用量、使用理由を記録する。 ・悪心の評価に海外の臨床試験ではVAS を評価に使用していた。 ・評価方法は主観が入りづらい方法になっている。患者日誌は患者の自己評価とい点に弱点がある。少なくとも日誌の記載方法、コンプライアンスについて患者への教育の必要性 (評価均一化) が重要と考えられる
11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか 指標例)死亡率:粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。 腎機能: 体重補正後の腎機能か? 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か?	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
12、 α 値を特定しているか:「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	5%両側検定
13、統計的検出率 (power) について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	90%
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。 統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連 (間隔、順序、分類尺度) それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか (マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定)。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	効果：Modified ITT 解析 (試験薬投与され1回以上評価を実施した症例による解析) (比較項目の尺度：順序尺度) 性別、CDDP と併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無、CDDP の投与経験の有無を層別化後 Mantel-Haenszel test 最初の嘔吐エピソードまでの時間の比較：log-rank test 安全性：試験薬が投与された症例による解析

薬物治療塾 D コース

		X ² 検定
結果		
15, 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載があるものの、本文の記載が分かりづらい (P.3)
16, 主要評価項目「全て」について、絶対的(望ましいなら相対的)変化や差異などとして結果を報告しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Complete response の絶対値の記載なし (n 数)
17, 信頼区間の上限値と下限値を報告しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
18, 解析で得られる P 値全てを報告しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2,table2,table4 本文で記載があるが、全てに対して記載は認められない。
19, 平均値(中央値)を報告する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	table1(CDDP の投与量・年齢)
20, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)についてその理由と人数を述べているか 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	4 名不適格、3 名はプロトコルに沿った治療が実施されていなかった。→計 7 名脱落 (10%未満)
21, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)の人数は結果に影響を与えていないか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	除外人数が 10%未満のため
22, 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table3,table4。 ・評価方法としては CTCAE(v3.0)が使用されている。 ・全てでないが、評価に大きな支障なし ・試験薬における有害事象発現率 20%以上の項目のみ記載であり情報が足りない。
ディスカッション/結論		
23, 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	本試験の complete response の発現率が過去の study の発現率の範囲内に入っているから臨床的に優位と述べているように見える。
24, 結果の一般化についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・結論として高用量 CDDP 使用患者においてホスアプレピタント、グラニセトロン、DEX の併用の有用性が述べられている(Yes) ・経口剤のアプレピタントとの住み分けなどが述べられておらず具体性に欠ける(No)
25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	過去の study と比較して同じような結果と述べながら、患者背景の違い、試験デザインの違いによる考察がされていない。
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ホスアプレピタントの単回投与が優れていると他の NK1 受容体拮抗薬の study の結果やその他の study から述べている。 (嘔吐までの発現時間で投与開始 12~16h はプラセボ群と差がなかったことも考察していない)

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果> over phase **primary end point**

	悪心・嘔吐 (+)	悪心・嘔吐 (-)	
介入群 プロイ メンド	a 63	b 110(64%)	(a+b) 173
対照群 プラセ ボ	c 89	d 78(47%)	(c+d) 167
	(a+c) 152	(b+d) 188	340

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=36.4\%$ =EER
 対照群の発生率： $c/(c+d)=53.3\%$ =CER
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.68 < 1$: 介入群の方が効果大

RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=0.32$
 ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.169$
 NNT(治療必要数) = $1/ARR=6$
 ㊤NNTは必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

<試験結果> acute phase

	悪心・嘔吐 (+)	悪心・嘔吐 (-)	
介入群 プロイ メンド	a 11	b 162(94%)	(a+b) 173
対照群 プラセ ボ	c 32	d 135(81%)	(c+d) 167
	(a+c) 43	(b+d) 297	340

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=6.4\%$ =EER
 対照群の発生率： $c/(c+d)=19.2\%$ =CER
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.33 < 1$: 介入群の方が効果大

RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=0.67$
 ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.128$
 NNT(治療必要数) = $1/ARR=8$
 ㊤NNTは必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

<試験結果> delay phase

	悪心・嘔吐 (+)	悪心・嘔吐 (-)	
介入群 プロイ メンド	a 61	b 112(65%)	(a + b) 173
対照群 プラセ ボ	c 86	d 81(49%)	(c + d) 167
	(a + c) 147	(b + d) 193	340

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=35.3\%$ =EER
 対照群の発生率： $c/(c+d)=51.5\%$ =CER
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.68 < 1$: 介入群の方が効果大

RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=0.32$
 ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.162$
 NNT(治療必要数) = $1/ARR=7$
 ⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

- ・ NNT が 1 ケタよりプロイメンドは悪心・嘔吐のリスク軽減のために期待できる。
- ・ 特に急性期よりも遅発期の方がリスクは軽減されている。
- ・ 制吐剤としては NNT=6 が受け入れられる基準なのか。NNT の一般的な基準としてはとても効果のある薬剤と考えられるが、制吐剤として考えた場合に 6 人に 1 人しか効果が期待できないのは少ないと判断できないか。

補足)

シスプラチン投与をした患者に対し、グラニセトロンとメトクロプラミドの効果を比較した臨床試験 (Ann Oncol.1994 Sep;5(7):579-4.) が報告されている。
 グラニセトロン(Gra)1mg po bd (day1-7)+DEX12mg (day1)とメトクロプラミド(Met) 3 mg/kg i.v. loading dose; 4 mg/kg i.v. (day1),10mg po(day2-7)+DEX12mg(day1)にてグラニセトロンの制吐剤の効果を検証している。

急性期の Complete response の結果

介入群の発生率： $a/(a+b) = EER=37.2\%$
 対照群の発生率： $c/(c+d) = CER=54.7\%$
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.68 < 1$: 介入群の方が効果大

RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=0.32$
 ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.175$
 NNT(治療必要数) = $1/ARR=5.7$
 ⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

薬物治療塾 D コース

各試験において組み込まれた患者群や、試験デザインが異なるため NNT を直接比較することは適切でないとも考えられるが、この臨床試験の NNT と、今回論文評価に使用した臨床試験の NNT を比較すると急性期の治療効果に大きな差がない結果となっている。ホスアプレピタントを 5-HT₃ 拮抗薬+ステロイドに上乘せする効果は、急性期の嘔吐に対しては 5-HT₃ 拮抗薬の制吐剤をメトクロプラミドから切り替えた場合と同じ程度の効果があると推測される。

< 臨床試験の限界点（上記のチェック項目を参考にして抽出） >

- 上記臨床研究評価チェック項目にて Y と N の両方が✓された項目や、N の項目が限界点。
- 本試験ではホスアプレピタントの効果のみを見るために併用薬の DEX の量を各群で PK が同等になるよう用量設定されていたり、嘔吐・悪心に関連する因子を排除している点が認められる。論文での従来治療群との効果の差が、実臨床での患者背景、併用する制吐剤を加味すると、ホスアプレピタントにどれだけの上乘せ効果があるかは疑問。

③ 医薬品の採用検討：承認審査報告書、検討論文をもとに

< 承認審査の評価 >

1、審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。）

- 経口できない患者へ適応
- 医療スタッフの業務効率化（服薬確認や指導の手間削減、病棟での薬剤管理の手間の削減）
- 患者自身が内服薬の管理を行う必要がない

2、その位置づけをふまえ、審査医薬品を評価するために承認審査報告書に引用されている試験の種類は十分か

- 国内第Ⅲ相試験で、5HT₃+ステロイドに対してホスアプレピタントを上乘せすることの優越性が認められるかを検証
- 海外第Ⅲ相試験で、経口剤に対する非劣等生（同等性）が認められるのかを検証
- 日本人と外国人の各第Ⅰ相試験で日本人と外国人の薬物動態の違いを検証

3、承認審査時の、機構と申請者間の有効性・安全性評価において問題と思われる点はなかったか。

（機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等）

- アプレピタントとホスアプレピタントの同等性は海外の試験で示されたことから、この両者の違いについてはほとんど触れていない。
- 国内では海外の報告と比較して明らかに注射部位反応の差が大きいにも関わらず、軽度であるとの評価で大きな問題として取り上げていない。また、繰り返し投与による血管痛への影響についての議論が深く行われていない。実臨床では臨床試験で組み込まれた患者群より様々な背景を持つ患者へ本薬剤が投与されることを考えると注意喚起や検討が十分ではないのではないか。
- 投与部位反応出現時の対応として濃度を薄めることや、投与時間を延長することの有効性を示すデータがありながら、添付文書への記載の必要性について議論が行われなかった。
- 海外での経口剤との非劣性試験が単回投与であったことから複数回投与についての考察がない。高用量で注射部位反応が認められた（P.44）ことを考えても複数回投与（遅発性を期待するならなおさら）での検討も必要であると考えられる。
- 申請者は用量を 150mg と設定した根拠として、血漿中濃度と線条体中 NK1 受容体占有率の関係や、本薬 200mg の安全性の懸念等を中心に説明している。それに対して機構は受容体占有率との関係については推定の域を出ず、また高用量については濃度や投与時間を延長することで問題となることは認められないことから、十分な科学的妥当性を以て至適用量が選択されたと判断することは困難とし、用量反応についても検討すべきだったと見解している（P.45）

薬物治療塾 D コース

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

臨床試験：今回採用論文や承認審査報告書に記載されているものについて

1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か

参考：患者背景（人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など）、治療背景（マンパワー、技術、設備）、疾患の背景など

- 臨床試験において、シスプラチンの投与経験がある患者で嘔吐の既往がない患者は除外されたが、実臨床でもシスプラチンの投与が複数回になる患者に対しては適応しなくて良いのか
 - 臨床試験で組み入れられた患者群の年齢以外（20歳未満）の患者に対しての有効性と安全性が不明（20歳未満は本人と親との同意取得等、試験が煩雑なことから本試験からは外していると予想される）
 - 中等度の催吐リスクのある患者に対しての有効性と治療選択の基準が明確でない
 - 臨床試験に組み込まれた患者は全体としては疾患を代表する患者群であり、実臨床においても適応が可能と考えられる
 - 実際には経口投与困難な患者、例えば頭頸部癌、食道癌やIVH施行されている患者（放射線療法を併用している）が対象であり、そのような対象者で効果を見ても良かったのではないか？
2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか（予測の可能性、対処法など）、また臨床試験では問題とされなかった副作用で注意しなければならないものはないか。
- 遅発性の悪心が遷延した場合の対応（追加投与の基準など）はどうするのかの基準が曖昧
 - 薬物相互作用がある薬剤であり、それが対する対応の問題が考えられる
 - 臨床試験では重篤な血管炎の出現が少ないが、抗がん剤投与後自宅にて症状が悪化時には対応が可能なものか。
 - 安全性(注射部位有害事象)の項目(p40)について重篤な静脈炎の程度は低く安全性・認容性は許容範囲としているが、軽度・中等度を含めると約14%が注射部位疼痛を感じるため、あらかじめ患者に注意喚起が必要である。(※アプレピタト投与は必要最低限にし、可能例はアプレピタント内服にて対応する。)
 - 投与部位反応出現時の対応として濃度を薄めることや、投与時間を延長するなどの注意喚起が必要
3. 既存治療薬との治療費の比較（薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討）
- 薬剤費：
 - プロイメンド点滴静注用 150mg (1瓶) 薬価：14297.0
 - イメンドカプセルセット（3日分 125mg 1C 80mg 2C）：薬価：11244.80
 - 点滴による投与で追加してかかる費用
 - 注射針、ルート、メインのボトル代
 - 入院にて化学療法を施行する場合にはDPCが関係してくると考えられ、その場合には患者負担は大きな問題にならないと思われる。施設のことを考えると、有効性に差がないのであれば内服薬を使用したほうがメリットになる可能性がある。
 - 副作用出現時の対応
 - 血管炎出現時にはそれに対応する薬剤の処方考えられる
4. 新しい治療法を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。
- <Benefit>
- カプセル剤服用の手間がなくなる（患者側）
 - 内服薬に対するコンプライアンスに注意する必要がなくなる
- <Risk>
- 血管痛に対する注意が必要になる
 - 調製時間の延長（施設側）、全体の点滴時間の延長（患者側）
 - 外来化学療法施行時には全体の薬剤費が高くなる（患者側）
 - 配合変化（2価陽イオン Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等）が多いため、投与ルートなどの考慮が必要
5. 新しい治療法を自施設で採用するか。その理由について。
- 血管炎などの副作用や調製時間は許容範囲であり、内服薬を使用できない患者に対する選択肢が増えるため採用
 - 治療効果の点で内服薬と差がないため、内服薬の使用が難しい患者がいた場合に限り臨時的に採用