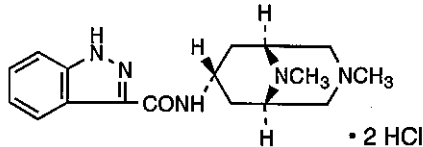
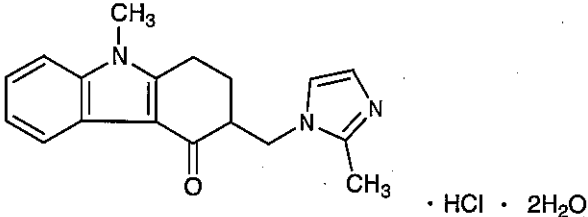
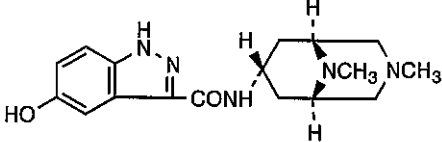


ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

	頁
総括	ト-1
1. 臨床試験成績	ト-9
(1) 第Ⅰ相臨床試験	ト-9
1) 単回経口投与試験	ト-9
2) 反復経口投与試験	ト-15
(2) 第Ⅱ相臨床試験	ト-20
(3) 第Ⅲ相臨床試験	ト-41
1) オンダンセトロン錠を対照とした二重盲検並行群間比較試験	ト-41
2) 各種抗悪性腫瘍剤(シスプラチンを除く)投与症例を対象とした一般臨床試験	ト-75
3) 連日投与の有用性試験	ト-90
4) 患者における薬物動態	ト-136
2. 臨床試験のまとめ	ト-147
(1) 有効性のまとめ	ト-147
1) 抗悪性腫瘍剤投与後 24 時間の消化器症状(悪心、嘔吐)に対する塩酸インジセトロン錠の有効性	ト-147
2) 抗悪性腫瘍剤投与翌日以降の消化器症状(悪心、嘔吐)に対する塩酸インジセトロン錠の有効性	ト-147
(2) 安全性のまとめ	ト-148
1) 副作用(自他覚症状)	ト-148
2) 副作用(臨床検査値・身体所見の測定値の異常変動)	ト-148
3) 薬物相互作用についての考察	ト-149
(3) 性差についての考察	ト-151
1) 有効性関連の性差について	ト-151
2) 副作用発現の種類及び頻度における性差について	ト-155
3) 薬物動態における類薬の性差の考察	ト-158
試験別・背景因子別有効率一覧表	ト-163
試験別・副作用(自他覚症状)の種類別発現頻度一覧表	ト-164
背景因子別・副作用(自他覚症状)の種類別発現頻度一覧表	ト-167
試験別・副作用(臨床検査値・身体所見の測定値の異常変動)一覧表	ト-172

略語一覧表

本資料概要（ト）中に用いた略号及び略称は次のとおりである。

略号 (略称)	内 容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	生物学的利用率
CLr	腎クリアランス
CLtot	全身クリアランス
CLtot/ F	見かけ上の全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
Ka	吸収速度定数
Ke	消失速度定数
$t_{1/2}$	消失半減期又は見かけ上の消失速度定数から算出した半減期
$t_{1/2\alpha}$	α 相の消失半減期
$t_{1/2\beta}$	β 相の消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vd/ F	見かけ上の分布容積
Vdss	定常状態における分布容積
Ccr	クレアチニンクリアランス
塩酸インジセトロン	N-(3, 9-dimethyl-<i>endo</i>-3, 9-diazabicyclo [3. 3. 1] non-7-yl)-1<i>H</i>-indazole-3-carboxamide dihydrochloride 
塩酸オンダンセトロン	(±)-2, 3-Dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl) methyl]-carbazol-4(1<i>H</i>)-one monohydrochloride dihydrate 
M5	
有害事象	治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病若しくはその徴候（臨床検査値及び身体所見の測定値の異常変動を含む）。治験薬投与前に認められず、治験薬投与開始後に出現した自他覚所見、合併症の増悪なども含む。
副作用	有害事象のうち、治験薬との因果関係が「なし」以外の有害事象を副作用として扱う。

重篤で予測できない副作用	重篤とする基準は、①死亡、②死亡につながるおそれのあるもの、③治療のために入院又は入院期間の延長が必要なもの、④障害、⑤障害につながるおそれのあるもの、⑥①～⑤に準じて重篤であるもの、⑦後世代における先天性の疾病、異常である。 予測できないとは、当該事象の発生が、塩酸インジセトロン概要書及び本治験実施計画書から予測できないこと。
5-HT ₃ 受容体	5-Hydroxytryptamine (serotonin) ₃ receptor:セロトニン3受容体
5-HT ₄ 受容体	5-Hydroxytryptamine (serotonin) ₄ receptor:セロトニン4受容体
PS	Performance Status:一般状態
開鍵	症例固定後、治験薬割付け責任者が、あらかじめ割付けたキー・コードを開封する。
エマージェンシー・キー・コード	治験責任医師は、重篤な副作用などのため被験者の医療上の緊急時における適切な処置を行うために、投与治験薬を知る必要が生じた場合、エマージェンシー・キー・コードを開封できることとした。また、治験責任医師の判断で開封しなかった場合、治験依頼者は、重篤であること及び因果関係を否定できないことを確認し、エマージェンシー・キー・コードを開封することとした。
身体所見	体温、血圧、脈拍数
AST	aspartate aminotransferase = glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)
ALT	alanine aminotransferase = glutamic pyruvic transaminase (GPT)
高齢者	65 歳以上
非高齢者	65 歳未満
CR	complete response
CDDP	シスプラチン <i>cis</i> -diamminedichloro platinum $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{NH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{Pt} \\ / \quad \diagdown \\ \text{Cl} \quad \text{NH}_3 \end{array}$
未救済率	高度の悪心又は嘔吐が全く発現しない率のこと
N 群	「連日投与の有用性試験」において、塩酸インジセトロン錠 8 mg を 1 日 1 回 7 日間連日投与する群
P 群	「連日投与の有用性試験」において、 初日（シスプラチン投与日）のみ塩酸インジセトロン錠 8 mg を 1 回投与し、2 日目以降はプラセボ錠を 1 日 1 回 6 日間投与する群
生命表解析	2 日目の治験薬投与を原点とし、救済（高度の悪心又は嘔吐 1 回以上発現）時点、救済以外の中止時点、又は終了（8 日目朝まで中止とならなかった症例）時点までの治験継続日数に対して、Kaplan-Meier 法により解析すること
QOL	Quality of Life のことで、個人の身体・精神状態及び生活状況について、表現又は体験されている主観的な満足のこと。
FLIE 調査票	Functional Living Index-Emesis のことで、悪心・嘔吐に関連する患者の生活状態変化を評価する、妥当性が証明されている調査票である。患者本人が「悪心」、「嘔吐」に対する各 9 項目の質問に答えることにより、主観的に評価し、癌化学療法に起因する悪心・嘔吐に関する QOL が評価できる。 文献：Jpn J Cancer Chemother 29 (2), 281-291, February, 2002

FLIE スコア	調査項目は 18 の質問からなり、「悪心」及び「嘔吐」各 9 問ずつの質問になっている。それぞれの質問項目は 7 段階 (1～7 点) で評価される。まったくなかった (まったく影響しなかった) は 1 点と評価され、非常にあった (非常に影響した) は 7 点と評価され、その間を 5 段階に分けられ点数が付与される。	
FLIE 合算スコア	「悪心」の FLIE 合算スコア (以下「悪心」合算スコア) 及び「嘔吐」の FLIE 合算スコア (以下「嘔吐」合算スコア) にはそれぞれ 9 問の合計点 (9～63 点) が、また「悪心・嘔吐」の FLIE 合算スコア (以下「悪心・嘔吐」合算スコア) には 18 問の合計点 (18～126 点) が付与される。	
Difmax	Difmax 値 「悪心」又は「嘔吐」については各症例ごとの治験薬投与期間中の FLIE 合算スコアの最大値から 9 (FLIE 合算スコアの最小値：悪心又は嘔吐がまったくないと評価した場合のスコア) を差し引いた値を算出する。 「悪心・嘔吐」については各症例ごとの治験薬投与期間中の FLIE 合算スコアの最大値から 18 (FLIE 合算スコアの最小値：悪心・嘔吐が全くないと評価した場合のスコア) を差し引いた値を算出する。	
悪心又は/及び嘔吐	「悪心」、「嘔吐」及び「悪心・嘔吐」	
自他覚所見	第Ⅰ相臨床試験	自他覚症状
	第Ⅱ相臨床試験	新たな自他覚症状
	第Ⅲ相臨床試験	自他覚所見・合併症の増悪等
臨床検査値の異常変動	第Ⅰ相臨床試験	臨床検査
	第Ⅱ相臨床試験	臨床検査値異常変動
	第Ⅲ相臨床試験	臨床検査値の異常変動
身体所見の異常変動	第Ⅰ相臨床試験	理学的検査
	第Ⅱ相臨床試験	理学的検査値異常変動
	第Ⅲ相臨床試験	身体所見の測定値の異常変動

総 括

表ト-1 臨床試験一覧表

	試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法用量	投与期間	施設数	治験期間	頁 (ト-)	資料 番号
第Ⅰ相臨床試験	単回投与	臨床薬理試験 (非盲検試験)	健常成人 男性	5ステップ 各ステップ： は8名 食後16mg： は6名 (延べ38名) 計24名	4, 8, 16, 32mg 食後 16mg	単回	1施設	年 月 ～ 年 月	9	ト-1
	反復投与	臨床薬理試験 (非盲検試験)	健常成人 男性	9名	32mg (1回16mg, 1日2回 1日目と 7日目は 朝のみ)	7日間	1施設	年 月 ～ 年 月	15	ト-2
第Ⅱ相臨床試験	用量反応 試験	探索的試験 (無作為化 非盲検試験)	シスプラチン を投与する 各種悪性 腫瘍症例	141例 0.5mg群:34例 4mg群:35例 8mg群:36例 16mg群:31例	0.5mg 4mg 8mg 16mg	単回	48施設	年 月 ～ 年 月	20	ト-3
第Ⅲ相臨床試験	実薬対照 比較試験	検証的試験 (二重 盲検試験)	シスプラチン を投与する 各種悪性 腫瘍症例	150例 塩酸イジモロ 錠群:72例 ワグネルトロン錠 群:78例	8mg	単回	26施設	年 月 ～ 年 月	41	ト-4
	一般臨床 試験	検証的試験 (非盲検非 対照試験)	各種抗悪性 腫瘍剤(シ スプラチン を除く) 投与症例	40例	8mg	単回	15施設	年 月 ～ 年 月	75	ト-5
	プラセボ 対照比較 試験	検証的試験 (二重盲検 試験)	シスプラチン を投与する 各種悪性 腫瘍症例	175例 連続投与 群:89例 単回投与 群:86例	8mg	7日間	34施設	年 月 ～ 年 月	90	ト-6
	薬物動態 試験	臨床薬理試験 (非盲検試験)	抗悪性腫瘍 剤を投与 する悪性 腫瘍症例	8例	8mg	単回	4施設	年 月 ～ 年 月	136	ト-7

塩酸インジセトロン錠の抗悪性腫瘍剤投与により発現する消化器症状(悪心・嘔吐)に対する有効性及び安全性を検討した結果を以下に示す。

(1) 第Ⅰ相臨床試験

初回投与量は「最も感受性の高い動物の反復投与毒性試験の最大耐薬量の 1/60 以下」、及び「最も感受性の高かった動物の LD₅₀ の 1/600 以下」のうち最も低い用量以下を用いるとの考え方を参考にした。本剤のラットにおける 13 週間反復経口投与試験結果では無毒性量は雌雄共に 30mg/kg/日(当時は無影響量として記載)、イヌにおける 4 週間反復経口投与試験結果では無影響量は雌雄共に 8 mg/kg/日であった。これらより、ヒトの体重を 60kg とした場合のヒトにおける初回投与量は、それぞれ 30mg 及び 8 mg 以下と算出された。また、ラットの単回経口投与試験結果では雌雄共に概略の LD₅₀ は 640~700mg/kg であり、ヒトでの初回投与量は 64mg 以下と算出された。

また、先に実施した健常成人男子での単回静脈内投与試験結果より 32mg まで安全性が確認されており、ビーグル犬による ED₅₀ が経口投与の場合は 0.70mg/kg、静脈内投与の場合は 0.31mg/kg であることから、臨床推定用量は 8~16mg になると推定した。

以上より初回投与量は 4 mg とし、安全性を確認しながら段階的に増量を行い、最高投与量は臨床推定用量幅の最大 2 倍まで投与することとした。

1) 単回投与試験

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠 4mg、8mg、16mg、32mg 及び食後 16mg を単回経口投与し、忍容性及び薬物動態を検討した。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用
自他覚症状	頭痛(32mg 投与群で 2 件)
臨床検査	血清 AST、血清 ALT、血清 LDH(以上、16mg 空腹時投与群) ビリルビン値上昇(32mg 投与群)

副作用はいずれも軽度であり、临床上特に問題となる異常ではなかった。

血漿中未変化体の T_{max} は 1.00~1.29 時間、t_{1/2} は 4.40~6.25 時間で、また尿中排泄率は投与 24 時間までで 11.9~17.2%であった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加し、線形性を示した。

食後単回投与した場合、血漿中未変化体の T_{max} は 2.58 時間となった。尿中への未変化体排泄率をはじめとして、他の薬物速度論的パラメーターに有意な差は認められなかった。

以上の結果、これらの投与量の単回投与における安全性は確認された。安全性に関しては食事の影響はほとんどないものと思われた。

2) 反復投与試験

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠 1 回 16mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用
自他覚症状	便秘(1 件)
臨床検査	血清アミラーゼ上昇(1 件)

便秘の程度は中等度であったが、临床上特に問題とはならなかった。

投与 7 日目の血漿中未変化体の T_{max} は単回投与時とほぼ同様に 1.00 時間であった。血漿中未変化体濃度は 3 日以内に定常状態に達した。また尿中排泄は 2~6 日目の間でほぼ一定の値を示し、1 日目と 7 日目の腎排泄クリアランスは一定であった。以上より薬物動態は今回実施した条件においては反復投与の影響を受けないものと考えられた。

以上より、塩酸インジセトロン錠 1 回 16mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与における安全性及び薬物動態は確認された。

(2) 第Ⅱ相臨床試験

第Ⅰ相臨床試験及び薬理試験の結果から、本剤の臨床用量は 4～8 mg になると推定されたことより、0.5mg、4mg、8mg 及び 16mg の 4 用量を設定用量として選択した。抗悪性腫瘍剤の中で、頻度、程度とも最も催吐作用の強いとされているシスプラチンを採用し、シスプラチンを中心とする抗悪性腫瘍剤投与による急性期の悪心・嘔吐の消化器症状に対し、塩酸インジセトロン錠の 4 用量 (0.5mg、4mg、8mg 及び 16mg) について予防的投与により有効性、安全性及び有用性を検討した。

塩酸インジセトロン錠は、シスプラチン投与の 1 時間前の経口投与 1 回でシスプラチン投与 24 時間後の悪心・嘔吐の消化器症状を有効率 (0.5mg 群 29.4%、4mg 群 65.7%、8mg 群 69.4% 及び 16mg 群 71.0%) で抑制した。有効性は Jonckheere 検定で単調な用量反応関係が認められた ($p=0.0001$)。ただし、4mg 群に比べて 8mg 群、16mg 群では有効率はやや高いが、8mg 群と 16mg 群は同程度であった。

副作用発現率 (例数/例数) は、0.5mg : 20.6% (7/34)、4mg : 44.4% (16/36)、8mg : 35.1% (13/37) 及び 16mg : 32.4% (11/34) で、用量相関関係は認められなかった。〈自他覚所見〉の副作用発現率 (例数/例数) は、0.5mg : 2.9% (1/34)、4mg : 5.6% (2/36)、8mg : 10.8% (4/37)、16mg : 11.8% (4/34)、〈臨床検査値の異常変動〉の副作用発現率 (例数/例数) は、0.5mg : 8.8% (3/34)、4mg : 36.1% (13/36)、8mg : 18.9% (7/37)、16mg : 23.5% (8/34)、及び〈身体所見の異常変動〉の副作用発現率 (例数/例数) は 0.5mg : 14.7% (5/34)、4mg : 11.1% (4/36)、8mg : 13.5% (5/37)、16mg : 11.8% (4/34) であった。副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用	
自他覚所見	0.5mg 群	頭痛 (1 件)
	4mg 群	下痢、発熱 (以上各 1 件)
	8mg 群	頭痛 (2 件)、便秘、発熱 (以上各 1 件)
	16mg 群	頭痛 (4 件)、便秘、発熱、悪寒 (以上各 1 件)
臨床検査値の異常変動	0.5mg 群	ビリルビン値上昇、血清 AST 上昇、血清 ALT 上昇 (以上各 2 件)、血清 LDH 上昇、血中尿酸上昇 (以上各 1 件)
	4mg 群	血清 AST 上昇 (6 件)、好酸球増多 (症)、ビリルビン値上昇、血清 ALT 上昇 (以上各 3 件)、尿蛋白陽性 (2 件)、ヘマトクリット値減少、好中球増多 (症)、単球増多 (症)、血小板減少 (症)、血小板増加、血清アルブミン低下、 γ -GTP 上昇、血清 LDH 上昇、BUN 上昇、血中尿酸上昇、血尿、尿検査異常 (以上各 1 件)
	8mg 群	尿蛋白陽性 (3 件)、血尿 (2 件)、血色素減少、白血球減少 (症)、血小板減少 (症)、アルカリフォスファターゼ 上昇、血中ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清クロール低下、尿検査異常 (以上各 1 件)
	16mg 群	血清 ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、血中ナトリウム低下、血尿 (以上各 2 件)、白血球減少 (症)、好中球増多 (症)、リンパ球減少、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、血清コレステロール上昇、アルカリフォスファターゼ 上昇、アミラーゼ上昇、アミラーゼ低下、血清クロール低下、尿検査異常 (以上各 1 件)
身体所見の異常変動	0.5mg 群	体温上昇 (4 件)、血圧上昇 (2 件)
	4mg 群	体温上昇 (2 件)、血圧上昇 (1 件)、脈拍数増加 (1 件)
	8mg 群	体温上昇 (4 件)、血圧上昇、血圧低下、脈拍数増加 (以上各 1 件)
	16mg 群	体温上昇 (3 件)、血圧上昇 (1 件)

程度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な副作用は認められなかった。発現頻度及び程度が用量依存的に変動すると考えられた副作用項目はなかった。

安全性では用量反応関係は認められなかった。

以上の結果及び効果不十分の場合の同種同効薬の追加投与など安全性の許容範囲を配慮し、臨床用量としては8mgが妥当と考えた。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

1) オンダンセトロン錠を対照とした二重盲検並行群間比較試験

塩酸インジセトロン錠の、シスプラチンを中心とする抗悪性腫瘍剤投与による急性期の悪心・嘔吐の消化器症状に対する有効性を客観的に評価するために、対照薬オンダンセトロン錠と比較試験を実施した。オンダンセトロン錠は、塩酸インジセトロン錠と同種同効品であり、国内で最初に承認され、上市後の有効性、安全性の情報が豊富なため選定した。また、オンダンセトロン錠は、過去の臨床試験においてプラセボを対照にして二重盲検比較試験を実施しており、その結果、オンダンセトロン4mg 1日1回予防的経口投与はシスプラチンの1回 50mg/m²以上の投与により発現する悪心・嘔吐に対して、プラセボに比べ有意に優れた有効率を示したことより、対照薬として適当と考えた。

総投与症例数は150例で、塩酸インジセトロン錠群は72例、オンダンセトロン錠群は78例であった。有効性解析症例対象Ⅰは150例であった。両群間の被験者の背景因子の特性に偏りを認めなかった。

① 有効性

主要評価項目の有効率(悪心・嘔吐に対するシスプラチン投与24時間後での総合評価で「有効」以上、例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群では75.0%(54/72)、オンダンセトロン錠群では68.0%(53/78)となった。これにより、同等性(塩酸インジセトロン錠はオンダンセトロン錠と比較して非劣性であること)が検証された(90%信頼下限値は-5.03%、95%信頼下限値は-7.35%であった)。

シスプラチン投与6時間、12時間及び18時間後での有効率(「有効」以上、例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群がそれぞれ95.8%(69/72)、91.7%(66/72)、80.6%(58/72)、オンダンセトロン錠群が同じく89.7%(70/78)、80.8%(63/78)、71.8%(56/78)となった。各時点での有効性に関するWilcoxonの順位和検定の結果、シスプラチン投与12時間後において薬剤群間で有意差が見られた($p=0.0423$)が、他の2時点では有意差は見られなかった。

完全嘔吐抑制率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群が65.3%(47/72)、オンダンセトロン錠群が56.4%(44/78)であった。Fisherの直接確率法による検定の結果、薬剤群間で有意差は見られなかった。

完全悪心抑制率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群が34.7%(25/72)、オンダンセトロン錠群が26.9%(21/78)であった。Fisherの直接確率法による検定の結果、薬剤群間で有意差は見られなかった。

② 安全性

副作用発現率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群が27.8%(20/72)、オンダンセトロン錠群が25.6%(20/78)であった。Fisherの直接確率法による検定の結果、薬剤群間で有意差は見られなかった。

〈自他覚所見〉の副作用発現率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群:4.17%(3/72)、オンダンセトロン錠群:6.41%(5/78)、〈臨床検査値の異常変動〉副作用発現率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群:20.83%(15/72)、オンダンセトロン錠群:16.67%(13/78)、〈身体所見の異常変動〉の副作用発現率(例数/例数)は、塩酸インジセトロン錠群:5.56%(4/72)、オンダンセトロン錠群:8.97%(7/78)であった。

副作用は、〈自他覚所見〉が塩酸インジセトロン錠群 3 件、オンダンセトロン錠群 6 件、〈臨床検査値の異常変動〉が塩酸インジセトロン錠群 23 件、オンダンセトロン錠群 15 件、〈身体所見の異常変動〉が塩酸インジセトロン錠群 4 件、オンダンセトロン錠群 8 件であった。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用	
	塩酸インジセトロン錠群	オンダンセトロン錠群
自他覚所見	頭痛 (2 件)、しゃっくり (1 件)	頭痛 (3 件)、下痢、ほてり、しゃっくり (以上各 1 件)
臨床検査値の異常変動	血清 AST 上昇、血清 ALT 上昇 (以上各 4 件)、リンパ球減少、血小板減少 (症)、ビリルビン値上昇 (以上各 3 件)、白血球増多 (症)、好中球増多 (症) (以上 2 件)、血中尿酸上昇、尿蛋白陽性 (以上 1 件)	ビリルビン値上昇、血清 AST 上昇 (以上各 3 件)、リンパ球減少、血中尿酸上昇 (以上各 2 件)、白血球減少 (症)、好酸球増多 (症)、単球増多 (症)、血清 ALT 上昇、ウロビリノーゲン陽性 (以上各 1 件)
身体所見の異常変動	体温上昇 (4 件)	体温上昇 (5 件)、 血圧上昇 (2 件)、血圧低下 (1 件)

薬剤群ごとの「安全である」に該当する症例の比率 (例数/例数) は、塩酸インジセトロン錠群が 73. 6% (53/72)、オンダンセトロン錠群が 75. 6% (59/78) であり、Wilcoxon の順位和検定の結果、安全性について薬剤群間で有意差は見られなかった。程度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な副作用は認められなかった。

以上の成績より、塩酸インジセトロン錠 (8 mg) はシスプラチン単独又はシスプラチンと他の抗悪性腫瘍剤投与により発現する急性期の消化器症状 (悪心・嘔吐) に対して、その有効性 (悪心・嘔吐に対するシスプラチン投与 24 時間後での総合評価) が、オンダンセトロン錠 (4 mg) と同等 (塩酸インジセトロン錠はオンダンセトロン錠に比較して非劣性であること) であることが示された。

2) 各種抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンを除く) 投与症例を対象とした一般臨床試験

塩酸インジセトロン錠の、各種抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンを除く) により発現する急性期の消化器症状に対する有効性及び安全性について、一般臨床試験を実施して検討した。投与量は、臨床推定用量として妥当と考えた 8 mg で行った。

総投与症例数は 40 例、有効性解析症例対象 I は同じく 40 例であった。

① 有効性

有効率 (悪心・嘔吐に対する抗悪性腫瘍剤投与 24 時間後での総合評価で「有効」以上、例/例) は 95. 0% (38/40) であった。

抗悪性腫瘍剤投与 6 時間、12 時間及び 18 時間後での有効率 (「有効」以上、例/例) は、97. 5% (39/40)、97. 5% (39/40)、95. 0% (38/40) であった。

完全悪心抑制率、完全嘔吐抑制率、完全悪心・嘔吐抑制率 (例/例) は、それぞれ 45. 0% (18/40)、85. 0% (34/40)、45. 0% (18/40) であった。

② 安全性

副作用発現率 (例/例) は、15. 0% (6/40) であった。〈自他覚所見〉、〈臨床検査値の異常変動〉、及び〈身体所見の異常変動〉の副作用発現率 (例数/例数) はそれぞれ 2. 5% (1/40)、10. 0% (4/40)、2. 5% (1/40) であった。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用
自他覚所見	頭痛、しゃっくり (以上各 1 件)
臨床検査値の異常変動	尿検査異常 (3 件)、血小板減少 (症) (1 件)、血清 LDH 上昇 (1 件)、尿蛋白陽性 (1 件)、
身体所見の異常変動	体温上昇 (1 件)

副作用はいずれも軽度であった。重篤な副作用はなかった。

安全性については、「安全である」と評価された症例 (例/例) は 85.0% (34/40) であった。

3) 連日投与の有用性試験

塩酸インジセトロン錠のシスプラチンを含む癌化学療法開始後第 2 日以降の悪心・嘔吐に対する有効性を検証するために 7 日間投与を目的とした治験を計画した。

その方法として、二重盲検並行群間比較試験法 (塩酸インジセトロン錠の単回投与群と連続投与群を比較) を採用し、両群での「未救済率 (高度の悪心又は嘔吐が発現しない率)」、「癌化学療法に起因する悪心・嘔吐の調査票である FLIE (Functional Living Index-Emesis) 調査票^{*1}を用いた患者の悪心・嘔吐に関する生活状態変化」及び「安全性」などを検討、考察した。

本治験には、182 例 (2 回登録 2 例、事後登録 1 例) が組み入れられ、初日の治験薬投与症例は N 群 89 例、P 群 86 例であった。解析対象症例は有効性解析対象 I 症例 157 例 (N 群 79 例、P 群 78 例)、有効性解析対象 II 症例 152 例 (N 群 76 例、P 群 76 例) 及び安全性解析対象症例 175 例 (N 群 89 例、P 群 86 例) であり、両群間の被験者背景因子の特性に偏りは認められなかった。なお、有効性解析に当たっては対象 I を優先した。

^{*1} 悪心・嘔吐に関連する患者の生活状態変化を評価する、妥当性が証明されている調査票である。患者本人が「悪心」、「嘔吐」に対する各 9 項目の質問に答えることにより、主観的に評価し、癌化学療法に起因する悪心・嘔吐に関する QOL が評価できる。本試験では、治験薬投与初日から治験薬投与終了日 (最長第 7 日) まで、毎朝治験薬投与前に患者自らが「悪心」及び「嘔吐」の発現に対して回答し、患者の生活状態変化について評価した。患者が主観的に評価することで、未救済率とは違った立場から、本薬のシスプラチンを含む癌化学療法開始後第 2 日以降の悪心・嘔吐に対する効果を確認できるものと考え採用した。

文献: 1) 佐藤 温、ほか: FLIE 調査票日本語 Version の開発, *Jpn. Cancer Chemother*, 29 (2), 281-291, 2002.

① 有効性

第 7 日の未救済率については、有効性解析対象 I で N 群 40.51% (32/79 例)、P 群 33.33% (26/78 例) と N 群で高値であったが、N 群と P 群の Kaplan-Meier 法で算出された未救済率曲線の群間比較では両群に有意な差は見られなかった (一般化 Wilcoxon 検定 $p=0.1690$)。しかし、患者特性の検討 (層別解析) より、シスプラチン投与量 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 未満の患者層において、第 7 日の未救済率が N 群 57.69% (15/26 例)、P 群 26.92% (7/26 例) となり、N 群が P 群より有意に未救済率の高いことが確認され (Fisher の直接確率法 $p=0.0483$)、この患者層において Kaplan-Meier 法による未救済率曲線の群間比較を行った結果、P 群に比べて N 群が有意に優れるという結果が得られた (一般化 Wilcoxon 検定 $p=0.0266$)。しかし、本薬の 7 日間連日投与における未救済率曲線 (観察期間中、高度の悪心又は嘔吐がまったく発現しない率の推移) の結果だけからでは抗悪性腫瘍剤投与日以降の本薬の有用性を裏付けることは困難である (図 9) と考えられた。

本試験では、両群間の未救済率の比較以外に、患者本人の主観的な面として QOL の観点から悪心・嘔吐に関する生活状態変化を評価するために、FLIE 調査票日本語版を利用し、患者本人の主観的な面から薬剤の有用性を評価している。FLIE 調査票への回答で見た「悪心・嘔吐」の有

無に対する症例数の群間比較を Fisher の直接確率法で行った結果、「悪心・嘔吐」及び「悪心」において、患者自身が「なし」と判断した割合は P 群に比べ N 群で有意に高く(悪心・嘔吐： $p=0.0357$ 、悪心： $p=0.0221$ Fisher の直接確率法)、本薬の悪心・嘔吐の QOL に関するこの効果は特に悪心に対して得られることが示唆された(表 t-105)。また、第 3 日の評価において「悪心」の有無で両群間に有意差(Fisher の直接確率法 $p=0.0465$)が認められ、第 2 日及び第 3 日の「悪心」を特に抑制することが示されたことから、本薬は「抗悪性腫瘍剤投与(3～5日間)に合わせて連日投与することで患者の QOL 維持が期待できる」と考えられた。

② 安全性

安全性解析対象 175 例における群ごとの副作用発現率(例数/例数)は、N 群が 33.71%(30/89)、P 群が 18.60%(16/86)であった。群間の比較を行った結果、N 群は P 群に対して有意に高値であったが(Fisher の直接確率法、 $p=0.0263$)、他の臨床試験における塩酸インジセトロン錠の副作用発現率は、第Ⅱ相臨床試験の 8 mg 投与群では 35.14%、オンダンセトロン錠を対照とした二重盲検並行群間比較試験では 27.78%であり、他試験における結果と同程度であった。

〈自他覚所見〉副作用発現率(例数/例数)は、N 群が 20.22%(18/89)、P 群が 4.65%(4/86)であり有意差が認められたが(Fisher の直接確率法)、塩酸インジセトロン錠の連日投与においては副作用の発現頻度上昇及び程度悪化は認められなかった(副作用発現例数：第 1 日発現：10 例、第 2 日：7 例、第 3 日及び第 4 日：2 例、第 5 日・第 6 日：発現なし、第 7 日：1 例)。なお、第 1 日(両群共に塩酸インジセトロン錠投与)の副作用発現率(例数/例数)は 6.86%(12/175)であった。

〈臨床検査値の異常変動〉副作用発現率(例数/例数)は、N 群が 16.85%(15/89)、P 群が 6.98%(6/86)であり有意差は認められなかった(Fisher の直接確率法)。

〈身体所見の異常変動〉副作用発現率(例数/例数)は、N 群が 1.12%(1/89)、P 群が 8.14%(7/86)であり有意差は認められなかった(Fisher の直接確率法)。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用	
	N 群	P 群
自他覚所見	下痢(7 件)、頭痛(6 件)、ほてり、発疹(以上各 3 件)、便秘、腹痛(以上各 2 件)、倦怠(感)、排尿困難(以上各 1 件)	下痢(2 件)、悪寒、発熱、関節痛、頭痛(以上各 1 件)
臨床検査値の異常変動	ビリルビン値上昇、血清 AST 上昇(以上各 5 件)、尿蛋白陽性(3 件)、リンパ球減少、血清 ALT 上昇、ウロビリノーゲン陽性、血尿(以上各 2 件)、白血球増多(症)、好中球増多(症)、好酸球減少、単球減少、 γ -GTP 上昇、血清 LDH 上昇、BUN 上昇、アミラーゼ上昇、尿検査異常(以上各 1 件)	ビリルビン値上昇(3 件)、ヘマトクリット値減少、血清 LDH 上昇、血中ナトリウム低下、血清クロール低下、(以上各 2 件)、赤血球減少、血色素減少、白血球減少(症)、好中球増多(症)、血小板減少(症)、血清 AST 上昇、アルカリフォスファターゼ低下、アミラーゼ上昇、尿検査異常(以上各 1 件)
身体所見の異常変動	脈拍数減少(1 件)	体温上昇(6 件)、血圧上昇(1 件)

安全性解析対象症例の薬剤群ごとの安全率(「安全である」に該当する症例の比率(例数/例数))は、N 群が 66.29%(59/89)、P 群が 81.40%(70/86)であり、薬剤群間で有意差が見られた(Wilcoxon の 2 標本検定： $p=0.0190$)。

安全性解析対象における副作用発現率は〈自他覚所見〉〈臨床検査値の異常変動〉において N 群の発現率が P 群に比して高かったが、経日的に発現頻度が上昇することもなく、その程度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な副作用も認められなかった。

以上より、塩酸インジセトロン錠(8mg)は、患者自身の悪心・嘔吐に対するQOL評価において、シスプラチンを含む癌化学療法開始後第2日及び第3日の「悪心」を特に抑制することから、「抗悪性腫瘍剤投与(3～5日間)に合わせ、連日投与することで、患者のQOL維持が期待できる」と考えられ、安全性にも問題がないことから、癌化学療法における支持療法として臨床的に有用であると考えた。

4) 患者における薬物動態

塩酸インジセトロン錠の薬物動態試験に関しては、既に第I相臨床試験において、健常成人男子における塩酸インジセトロン錠(4mg、8mg、16mg及び32mg)の薬物動態データを得ている。しかし、塩酸インジセトロン錠を投与される対象が抗悪性腫瘍剤の投与を受けること及び対象が比較的高齢であることを考えると、これらの背景を考慮した薬物動態学的性質も把握しておくことが重要である。そこで、抗悪性腫瘍剤を投与する悪性腫瘍患者を対象として、塩酸インジセトロン錠(8mg)の薬物動態及び安全性を検討、考察した。

本治験には、8例が組み入れられ、治験薬投与症例は8例であった。解析対象例は血漿中濃度及びその薬物動態パラメーター算出可能症例8例、0～9時間値の尿中濃度算出可能症例7例、9～24時間値の尿中濃度算出可能症例6例、累積尿中排泄率算出可能症例6例及び安全性対象症例8例であった。

① 薬物動態学的パラメーターの算出

ノンコンパートメント法(台形法)を用いて、未変化体[血漿中未変化体濃度(C)、最高血漿中未変化体濃度(C_{max})、最高血漿中未変化体濃度到達時間(T_{max})、血漿中未変化体濃度-時間曲線下面積(AUC)、消失半減期(t_{1/2})、見かけの分布容積(V_d/F)、見かけの全身クリアランス(CL_{tot}/F)、腎クリアランス(CL_r)、尿中未変化体濃度(CU)、累積尿中未変化体排泄率]及び代謝物[血漿中代謝物濃度(CM)、最高血漿中代謝物濃度(CM_{max})、最高血漿中代謝物濃度到達時間(TM_{max})、血漿中代謝物濃度-時間曲線下面積(AUCM)、尿中代謝物濃度(CUM)、累積尿中代謝物排泄率]を算出した。その結果、薬物動態学的パラメーターを平均値でみた場合、最高血漿中未変化体濃度(98.0±61.5ng/mL:平均値±S.D.)は健常成人男子(59.0±20.3ng/mL:平均値±S.D.)より高く、消失半減期(8.20±2.35時間:平均値±S.D.)は健常成人男子(4.40±1.70時間:平均値±S.D.)より延長することが確認された。また、患者では各々抗悪性腫瘍剤が異なるうえ個々の背景因子も異なることから、健常成人男子と比べ薬物動態の個体間差は大きく現れるものと考えられた。

また、薬物動態学的パラメーターに関して年齢別に集計した結果を平均値でみた場合、C_{max}(非高齢者123.1±67.6ng/mL、高齢者82.9±59.7ng/mL:平均値±S.D.)及びAUC_{0-∞}(非高齢者1.634±1.354μg・h/mL、高齢者1.064±0.813μg・h/mL:平均値±S.D.)は非高齢者の方が高値を示した。更に、C_{cr}値と薬物動態学的パラメーターとの関係については、C_{cr}の低下に伴うCL_rの減少が見られたが、C_{cr}とCL_{tot}/F、C_{cr}とt_{1/2}の間には明確な関係は見られず、腎機能の状態の違いによる薬物動態の変動が現れにくいことが示唆された。

② 安全性

副作用発現率(例数/例数)は12.5%(1/8)であった。〈臨床検査値の異常変動〉の副作用発現率(例数/例数)は12.5%(1/8)であった。〈自他覚所見〉及び〈身体所見の異常変動〉における副作用は認められなかった。

副作用を以下に示す。

副作用の種類	副作用
臨床検査値の異常変動	白血球増多(症)(1件)、好中球増多(症)(1件)、リンパ球減少(1件)

副作用は、いずれも軽度で、重篤な副作用も認められなかった。

「安全である」と評価された症例は87.5%であった。

1. 臨床試験成績

- (1) 第Ⅰ相臨床試験……………添付資料ト-1～2
塩酸インジセトロン錠の第Ⅰ相臨床試験として、単回経口投与試験、反復経口投与試験を 1993 年 10 月より 1994 年 3 月にかけて実施した。
- 1) 単回経口投与試験……………添付資料ト-1
健康成人男子を対象に塩酸インジセトロン錠の単回経口投与試験を実施した。試験方法を表ト-2 に示す。

表ト-2 試験方法

項 目	内 容
治験の目的	健康成人男子を対象に塩酸インジセトロン錠を単回経口投与し、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験の種類	単盲検法(ステップⅤの食後投与群を除き、各ステップにプラセボ投与群をおき、実薬投与群と無作為に割付けた) 治験薬管理者が治験薬の割付けを行い、キー・コードを保管した。また、治験担当医師は、参加ステップ終了時に被験者に投与薬剤を知らせた。
対 象	以下の項目を満足し、文書同意の得られた被験者を対象とした。 1. 年齢 20～50 歳の健康成人男子 2. 選択基準 (1) 心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、気管支喘息及び薬剤その他のアレルギーの既往がなく、現在急性疾患に罹患していない者で、下記の健康診断結果に基づき、治験担当医師が本治験参加に妥当と判断した者。 (2) 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のない者。 (3) 本治験の開始 6 カ月以内に他の治験薬の第Ⅰ相臨床試験及び 3 カ月以内に生物学的利用性又は生物学的同等性の試験に参加していない者。 (4) 本治験の開始 3 カ月以内に 400mL を超える採血を受けていない者。 (5) 本剤の投与を承知し、本治験に協力することを同意する者。 * 健康診断検査項目 1) 診察(問診及び聴診) 既往歴、家族歴、薬剤に対する過敏症の有無、現在の健康状態、聴打診 2) 身長、体重(標準体重±20%以内) 3) 体温(腋窩) 4) 血圧・脈拍数(坐位) 5) 心電図(12 誘導心電図) 6) 臨床検査 ①血液学的検査: RBC、WBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画 ②生化学的検査: 総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミン、A/G 比、Na、K、Cl、Ca、IP、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、総コレステロール、中性脂肪 ③尿検査 : 蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、pH、潜血、比重、細菌、沈渣 ④その他 : HBs 抗原、TPHA、IgE
被験者の同意	治験開始に先立ち、本治験の目的及び方法、予期される効果及び危険性、被験者が本治験の参加に同意しなくても不利益を受けないこと、被験者は本治験の参加に同意後でも随時撤回できること及びその他被験者の人権保護に関し必要な事項を説明後、文書による同意を取得した。

例 数	塩酸インジセトロン錠 4 mg、8 mg、16mg 及び 32mg：各実薬投与群 6 名、 各プラセボ投与群 2 名 塩酸インジセトロン錠 食後 16mg：実薬投与群 6 名 延べ 38 名
使用薬剤	塩酸インジセトロン 4 mg 錠 (1 錠中に塩酸インジセトロンとして 4 mg 含有する白色フィルムコート錠) 塩酸インジセトロンプラセボ錠 (塩酸インジセトロン 4 mg 錠と識別不能で塩酸インジセトロンを含有しない白色フィルムコート錠)
用法・用量	塩酸インジセトロン錠 4 mg、8 mg、16mg、及び 32mg 投与群並びにプラセボ投与群は食前空腹時午前 9 時に水 180mL にて投与した。 塩酸インジセトロン錠 食後 16mg 投与群は午前 9 時の朝食終了 30 分後に水 180mL にて投与した。
検査・観察項目	医師の診察、自覚症状、血圧・脈拍数、呼吸数・体温、体重、心電図(12 誘導心電図)、血液学的検査(RBC、WBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画)、生化学検査(総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミン、A/G 比、Na、K、Cl、Ca、IP、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、総コレステロール、リン脂質、NEFA、中性脂肪、蛋白分画、アミラーゼ)、尿検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、pH、潜血、沈渣、外観、Na、K、Cl)、排便状況 ^{*)} 、血漿中濃度(投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48 時間後、全 13 時点)、尿中濃度(投与前日 21:00~投与前、0~2、2~4、4~8、8~12、12~24、24~28、28~32、32~36、36~48 時間)
検査・観察時期	表ト-3 のとおり
実施施設	
治験期間	年 月

*) 本剤が消化管機能に影響を及ぼすことが非臨床試験から示唆されたことより、排便状況について調査した。

表ト-3 単回経口投与試験の検査・観察項目及び時期

検査・監査項目	前日 18:00 入院	投与後(時間)											事後検査 168
		投与前	0	1	2	4	6	8	12	24	48 退院		
投与 診察		●	●	●	●	●		●	●	●	●		●
血圧・脈拍数		●	●	●	●	●		●	●	●	●		●
呼吸数・体温		●	●	●	●	●		●	●	●	●		●
心電図(12 誘導)		●	●	●	●	●		●	●	●	●		●
体重		●								●	●		●
自覚症状	←												
排便状況	←												
臨床検査		●								●	●		●
血漿中薬物濃度		●				●	●	●	●	●	●		
尿中薬物濃度	←												*

* : 24~48 時間の区分(24~28、28~32、32~36、36~48 時間)

用法・用量の設定に際しては、「最も感受性の高い動物の反復投与毒性試験の最大耐薬量の 1/60 以下」、「最も感受性の高かった動物の LD₅₀ の 1/600 以下」のうち、最も低い用量以下を用いるとの考え方を参考にした。本剤のラットでの 13 週間反復経口投与試験結果では無毒性量は雌雄共に 30mg/kg/日 (当時は無影響量として記載) であり、イヌでの 4 週間反復経口投与結果では無影響量は雌雄共に 8 mg/kg/日であった。これらより、ヒトの体重を 60kg とした場合のヒトの初回投与量は、それぞれ 30mg 及び 8 mg 以下と算出された。また、ラットの単回経口投与試験結果では、雌雄共に概略の LD₅₀ は 640～700mg/kg であり、ヒトでの投与量は 64mg 以下と算出された。

一方、先に実施した健常成人男子での単回静脈内投与試験結果^{参考添付資料ト-1}より、2 mg から 32mg (1 日 1 回) まで安全性が確認されており、また動物試験結果より臨床用量は 8～16mg になると推定した。

したがって、以上より初回投与量は 4 mg とし、段階的に増量を行い、最高投与量は臨床推定用量の 2 倍まで投与することとした。

被験者数については、倫理面から被験者数を最小限にとどめ、かつ統計学的にも信頼性のある情報を得るためには、通常 1 群 5～6 名が必要とされているため、本治験ではステップ V の食後投与群を除き各ステップにおいて実薬投与群は 6 名、プラセボ投与群は 2 名を被験者とした。なお、ステップ V は実薬投与群 6 名の被験者で実施した。

試験は表ト-4 に示したとおりの計画に従って、次ステップへは安全性確認しながら、段階的な増量を行った。ステップ I とステップ II は同一被験者、またステップ III の実薬投与群 6 名とステップ V は同一被験者とした。

表ト-4 試験計画

	投与量	実薬投与群	プラセボ投与群	錠 数
ステップ I	4 mg	6 名	2 名	1 錠
ステップ II	8 mg	6 名	2 名	2 錠
ステップ III	16mg	6 名	2 名	4 錠
ステップ IV	32mg	6 名	2 名	8 錠
ステップ V	食後 16mg	6 名	0 名	4 錠

① 試験成績

i) 自他覚所見

空腹時 32mg 投与群の 1 例に軽度の頭重 (感) が投与後 3～8 時間に、他の 1 例に軽度の頭痛が 6～8 時間に見られたが、特に処置することもなく消失した。本剤との因果関係はいずれも「不明」と判断された (表ト-5)。

I、II、III、V のステップにおいて、臨床上問題となる所見は認められなかった。

ii) 血圧・脈拍数

I、II、III、IV、V のすべてのステップにおいて、臨床上問題となる所見は認められなかった。

iii) 呼吸数・体温

I、II、III、IV、V のすべてのステップにおいて、本剤に起因する変動はなく、臨床上問題となる所見は認められなかった。

iv) 体重

I、II、III、IV、V のすべてのステップにおいて、本剤に起因する変動はなく、臨床上問題となる所見は認められなかった。

v) 心電図

I、II、III、IV、Vのすべてのステップにおいて、本剤に起因する変動はなく、臨床上問題となる所見は認められなかった。

vi) 臨床検査

16mg 空腹時投与群の1例に血清AST上昇、血清ALT上昇及び血清LDH上昇が見られ、32mg 空腹時投与群の1例にビリルビン値上昇が見られ、因果関係は「不明」となった。

I、II、Vのステップにおいて、その他本剤に起因する変動はなく臨床上問題となる所見は認められなかった(表ト-5)。

vii) 排便状況

I、II、III、IV、Vのすべてのステップにおいて、入院期間中における便の性状及び量について臨床上問題となる変動は見られなかった。

表ト-5 健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を空腹時単回経口投与したときに発現した有害事象の因果関係別発現件数 <自他覚所見・臨床検査値の異常変動>

安全性解析対象 (延べ30例)		塩酸インジセトロン錠との因果関係		合計
		なし	あり	
自他覚所見	頭痛 (32mg)	0	2	2
合計 (件)		0	2	2
臨床検査値の異常変動	血清AST上昇 (16mg)	0	1	1
	血清ALT上昇 (16mg)	0	1	1
	血清LDH上昇 (16mg)	0	1	1
	ビリルビン値上昇 (32mg)	0	1	1
合計 (件)		0	4	4

viii) 薬物動態

血漿中塩酸インジセトロン濃度は、各投与量群で投与後 1.00~1.29 時間で C_{max} に達し、吸収は速やかであった。各投与量とも以後経時的に同様の推移を示して消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は投与量に依存的に増大した。 $t_{1/2}$ は 4.40~6.25 時間で、 T_{max} 、 V_d/F 及び CL_{tot}/F は投与量に依存せず一定の値を示した。投与量群間で各パラメーターに有意差はなかった。同一投与量の静脈内投与時の AUC より算出した BA はそれぞれ、113.4%、66.1%、108.6%、107.6%と高い値を示した。健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を空腹時単回経口投与したときの吸収は速やかで、血漿中動態は今回試験を実施した投与量の範囲内(4~32mg)で線形性を有するものと考えられた(表ト-6、図ト-1)。

8 mg 及び 16mg 投与時の主代謝物 M5 の AUC は未変化体の AUC のそれぞれ 24.3%及び 22.9%とほぼ一定であった(表ト-7)。

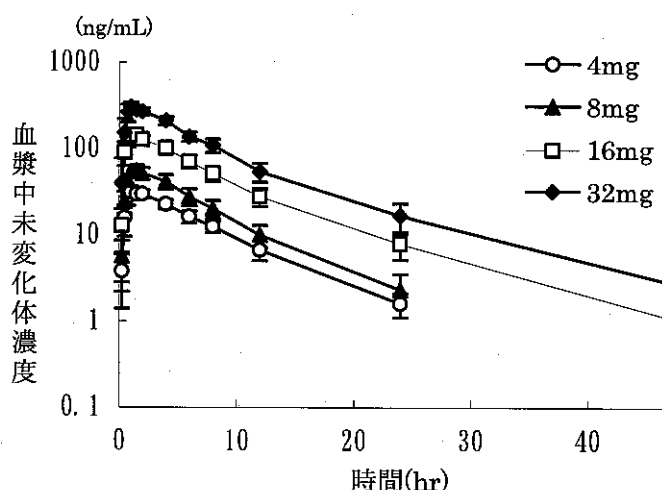
投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 11.9~17.2%であった。腎クリアランス (CL_R) は投与量に依存せず、1.7~2.3L/hr とほぼ一定の値を示した。健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を空腹時単回経口投与したときの未変化体の尿中排泄は今回試験を実施した投与量の範囲内(4~32mg)で線形性を有すると考えられた(表ト-8)。

食後投与時の T_{max} は 2.58 時間であり、空腹時投与したとき(1.00 時間)に比べて有意に遅かったが、 C_{max} はそれぞれ、128.5ng/mL 及び 164.5ng/mL となり、有意差は見られなかった。累積尿中排泄率及び CL_{tot}/F を含む薬物動態パラメーターに有意差は認められなかった(表ト-9)。このことから、健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を単回経口投与したときの薬物動態は胃排泄の遅延による T_{max} の延長が観察されるものの、以降の過程においては食事の影響をほとんど受けないことが明らかとなった。

表ト-6 健康成人男子に塩酸インジセトロン錠を単回経口投与したときの
薬物速度論的パラメーター (未変化体)

投与量 (mg)	4	8	16	32
Cmax (ng/mL)	34.7±4.0	59.0±8.3	164.5±9.9	339.1±34.0
Tmax (hr)	1.29±0.23	1.21±0.19	1.00±0.17	1.04±0.21
AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	277.3±42.6	438.4±97.2	1208.3±212.8	2488.7±316.1
t _{1/2} (hr)	5.93±0.61	4.40±0.68	6.25±1.30	6.09±1.03
CL _{tot} /F (L/hr)	16.8±3.3	25.1±6.6	16.5±3.8	14.4±2.6
Vd/F (L)	132.3±14.9	134.5±20.9	122.3±16.8	119.4±19.6
BA (%)	113.4±17.4	66.1±14.7	108.6±19.1	107.6±13.7

6例の平均値±S.E.



6例の平均±S.E.

図ト-1 健康成人男子に塩酸インジセトロン錠を空腹時単回経口投与したときの
血漿中未変化体濃度推移

表ト-7 健康成人男子に塩酸インジセトロンを空腹時単回経口投与したときの
代謝物 M5 の Cmax、Tmax、AUC 及び未変化体の AUC_{0→48} との比較

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	M5 の AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	塩酸インジセトロン の AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	塩酸インジセトロンに対する M5 の AUC _{0→48} の比率 (%)
8	17.2 ± 7.6	1.69±0.77 ¹⁾	53.7±23.7	449.6±99.8	24.3±13.1
16	31.8±7.5	1.04±0.10	219.6±30.6	1214.3±210.2	22.9±6.5

6例の平均値±S.E.

1) : 4例の平均値±S.E.

表ト-8 健康成人男子に塩酸インジセトロンを空腹時単回投与したときの
累積尿中未変化体排泄率と腎クリアランス

投与量 (mg)	4	8	16	32
CL _r (L/hr)	1.7±0.2	2.3±0.1	2.0±0.2	2.2±0.3
累積尿中排泄率 (%)	11.9±2.7	12.5±2.7	14.2±2.0	17.2±3.4

6例の平均値±S.E.

表ト-9 健康成人男子に塩酸インジセトロンを16mg 空腹時又は食後に
単回投与したときの薬物速度論的パラメーター (未変化体)

	空腹時	食後
C _{max} (ng/mL)	164.5±9.9	128.5±17.8
T _{max} (hr)	1.00±0.17	2.58±0.45*
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1208.3±212.8	1103.6±195.7
t _{1/2} (hr)	6.25±1.30	6.04±0.90
CL _{tot} /F (L/hr)	16.5±3.8	17.4±3.4
CL _r (L/hr)	2.0±0.2	2.2±0.1
V _d /F (L)	122.3±16.8	132.2±13.8
累積尿中排泄率 (%)	14.2±2.0	15.3±2.6

* : 空腹時に対する検定、p<0.05 (対応のあるt検定)

② 結論

治験期間を通じ、32mg 投与群で頭痛が2件認められたが(いずれも塩酸インジセトロン錠との因果関係は不明)いずれも軽度であり、臨床上特に問題となる異常は認められなかった。また、血清AST上昇、血清ALT上昇、血清LDH上昇(16mg 空腹時投与群)、ビリルビン値上昇(32mg 空腹時投与群)が各1件認められたが(いずれも塩酸インジセトロン錠との因果関係は不明)、変動幅は小さく、臨床上特に問題となる異常ではなかった。その他、副作用は見られなかった。

塩酸インジセトロン未変化体のC_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量に依存的に増加した。吸収は速やかで、また、食事の摂取によりT_{max}の延長が確認されるものの、AUCに差は見られず、食事の影響をほとんど受けないことが明らかとなった。同一投与量の静脈内投与時のAUC(参考資料ト-1)より算出したBAはおおむね100%と高く、吸収性は良好であるものと思われた。

8 mg及び16mg投与時の血漿中代謝物M5のAUCは未変化体のそれぞれ24.3%及び22.9%であった。

以上より、塩酸インジセトロン錠の空腹時4 mg、8 mg、16mg及び32mg投与における忍容性及び体内動態の線形性が確認された。更に、体内動態は食事の影響をほとんど受けないことが明らかとなった。

- 2) 反復経口投与試験 添付資料ト-2
 健康成人男子を対象に塩酸インジセトロン錠の反復経口投与試験を実施した。試験方法を表ト-10に示す。

表ト-10 試験方法

項 目	内 容
治験の目的	健康成人男子を対象に塩酸インジセトロン錠を反復経口投与し、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験の種類	単盲検法(実薬投与群とプラセボ投与群とに無作為に割付けた) 治験薬管理者が治験薬の割付けを行い、キー・コードを保管した。また、治験担当医師は、試験終了時に被験者に投与薬剤を知らせた。
対 象	以下の項目を満足し、文書同意の得られた被験者を対象とした。 1. 年齢 20～50 歳の健康成人男子 2. 選択基準 (1) 心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、気管支喘息及び薬剤その他のアレルギーの既往がなく、現在急性疾患に罹患していない者で、下記の健康診断結果に基づき、治験担当医師が本治験参加に妥当と判断した者。 (2) 薬物依存、アルコール依存等の既往歴のない者。 (3) 本治験の開始 6 カ月以内に他の治験薬の第 I 相臨床試験及び 3 カ月以内に生物学的利用性又は生物学的同等性の試験に参加していない者。 (4) 本治験の開始 3 カ月以内に 400mL を超える採血を受けていない者。 (5) 本剤の投与を承知し、本治験に協力することを同意する者。 * 健康診断検査項目 1) 診察(問診及び聴打診) 既往歴、家族歴、薬剤に対する過敏症の有無、現在の健康状態、聴打診 2) 身長、体重(標準体重 $\pm$ 20%以内) 3) 体温(腋窩) 4) 血圧・脈拍数(坐位) 5) 心電図(12 誘導心電図) 6) 臨床検査 ①血液学的検査: RBC、WBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画 ②生化学的検査: 総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミン、A/G 比、Na、K、Cl、Ca、IP、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、総コレステロール、中性脂肪 ③尿検査 : 蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、pH、潜血、比重、沈渣 ④その他 : HBs 抗原、TPHA、IgE
被験者の同意	治験開始に先立ち、本治験の目的及び方法、予期される効果及び危険性、被験者が本治験の参加に同意しなくても不利益を受けないこと、被験者は本治験の参加に同意後でも随時撤回できること及びその他被験者の人権保護に関し必要な事項を説明後、文書による同意を取得した。
例 数	塩酸インジセトロン錠: 実薬投与群 6 名、プラセボ投与群 3 名
使用薬剤	塩酸インジセトロン 4 mg 錠 (1 錠中に塩酸インジセトロンとして 4 mg 含有する白色フィルムコート錠) 塩酸インジセトロンプラセボ錠 (塩酸インジセトロン 4 mg 錠と識別不能で塩酸インジセトロンを含有しない白色フィルムコート錠)
用法・用量	塩酸インジセトロン錠 1 回 16mg (又はプラセボ) を 1 日 2 回(朝食及び夕食 30 分前に水 180mL にて、投与間隔は 12 時間) 7 日間(1、7 日目は朝のみ) 経口投与した。

検査・観察項目	医師の診察、自覚症状、血圧・脈拍数、呼吸数・体温、体重、心電図(12誘導心電図)、血液学的検査(RBC、WBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画)、生化学検査(総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミン、A/G比、Na、K、Cl、Ca、IP、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、総コレステロール、リン脂質、NEFA、中性脂肪、蛋白分画、アミラーゼ)、尿検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、pH、潜血、沈渣、外観、Na、K、Cl)、排便状況 ^{*1)} 、血漿中未変化体濃度 ^{*2)} 、尿中濃度 ^{*3)} 、血漿蛋白結合率
検査・観察時期	表ト-10のとおり
実施施設	
治験期間	年 月

*1) 本剤が消化管機能に影響を及ぼすことが非臨床試験より示唆されたことより、排便状況について調査した。

*2) 投与1日目；投与前、投与30分、1、1.5、2、4、8、12時間後

投与2～6日目；朝投与前、朝投与1時間後、夕投与前、夕投与1時間後

投与7日目；投与前、投与30分、1、1.5、2、4、8、12時間後

投与8日目；朝(最終投与24時間後)

*3) 投与前(投与前日21:00～投与直前)

投与後0～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～84、84～96、96～108、108～120、120～132、132～144、144～156、156～168時間

表ト-11 反復経口投与試験の検査・観察項目及び時期

検査・監査項目	前日	1、7日目							2～6日目				8日目	15日目	
	18:00 入院	投与前	朝食前	1	2	4	6	8	12	投与前	朝食前	投与前	夕食前	退院 24	事後検査
投与			●								●		●		
診察		●		●			●		●	●		●		●	●
血圧・脈拍数		●		●			●		●	●		●		●	●
呼吸数・体温		●		●			●		●	●		●		●	●
心電図(12誘導)		●		●						●				●	●
体重		●								●				●	●
自覚症状	←														→
排便状況	←														→
臨床検査		●**								●*				●	●
血漿中薬物濃度		●	30、60、90、120分			●		●	●	●	●	●	●	●	
血清蛋白結合率		●**		●				●							
尿中薬物濃度	←	⌞	⌞							⌞	⌞		→		

*: 4日目に実施、**: 7日目は実施しない

用法・用量の設定に際しては、健常成人男子での単回経口投与試験を実施し、4～32mgまでの忍容性及び薬物動態が確認されたこと、及び経口剤の臨床推定用量は8～16mgと考えられることより、1回16mgを1日2回経口投与することとした。

被験者数については、倫理面から被験者を最小限にとどめ、かつ統計学的にも信頼性のある情報を得るためには、通常1群5～6名が必要とされているため、本治験では実薬投与群は6名、プラセボ投与群3名を被験者とした。