

① 試験成績

i) 自他覚所見

1例に便秘の訴えがあり、投与5日目にグリセリン浣腸を行った。その後反応便があり以降異常は見られなかった。因果関係は「不明」とし、程度は「中等度」とした。
その他の被験者において、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

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

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

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

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

1例にアミラーゼ上昇が見られ、因果関係は「不明」となった。
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。

vii) 排便状況

便秘でグリセリン浣腸を行った1例以外には、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-12 健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間（1日目と7日目は1日1回）食前反復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（6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	便秘	0	1	1
合計（件）		0	1	1
臨床検査値の異常変動	血清アミラーゼ上昇	0	1	1
合計（件）		0	1	1

viii) 薬物動態

投与後1時間及び12時間の血漿中未変化体濃度は、3日目まで上昇傾向を示し、以降、ほぼ定常となった（図ト-2）。

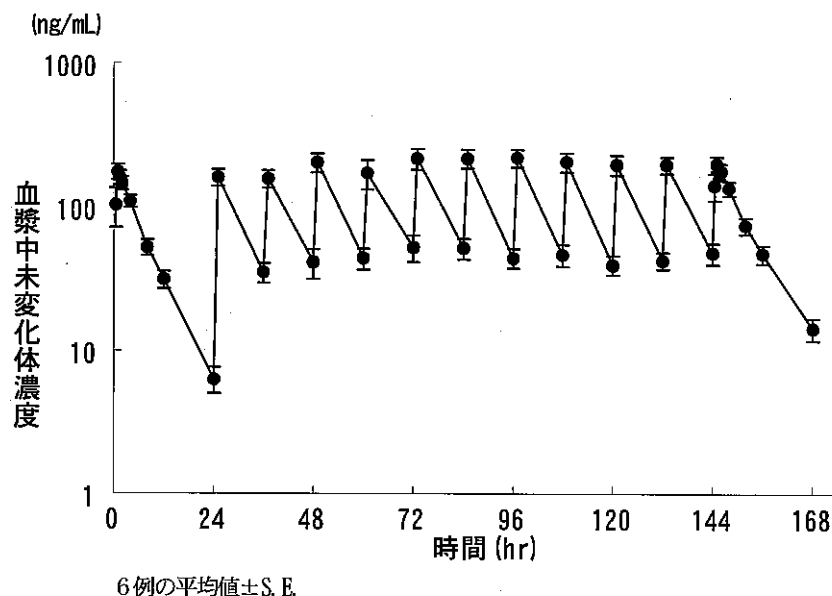
1日目と7日目のT_{max}はそれぞれ、1.08及び1.00時間、C_{max}は185.6及び200.6ng/mL、AUC_{0→24}は1229.7及び1664.3ng・hr/mLとなった（表ト-13）。1日目と比較して7日目のC_{max}及びAUC_{0→24}の上昇率はそれぞれ1.09及び1.36倍であった。1日目の血漿中濃度推移より算出した蓄積係数は1.24であり、実測値の上昇率は蓄積係数とほぼ一致し、蓄積性は見られなかった。

健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を食前反復経口投与したとき、遅くとも3日目以内に定常状態に達することが推察され、反復投与により蓄積性及び酵素誘導などによる体内動態の変動はないことが確認された。

尿中排泄は2～6日目の間でほぼ一定の値を示し（図ト-3）、また1日目と7日目のCL_rはそれぞれ2.1及び2.2L/hrと一定であった（表ト-13）。

1日目と7日目の未変化体の血漿蛋白結合率はいずれの時点においても一定の値を示し、反復投与による影響はなかった（表ト-14）。

血漿中には M5 及び M2 が認められたが、反復投与による体内動態の変動はないことが確認された(表ト-15)。また、1 日目と 7 日目の代謝物と未変化体の尿中排泄量の割合には差は認められなかった(表ト-16)。



図ト-2 健康成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移

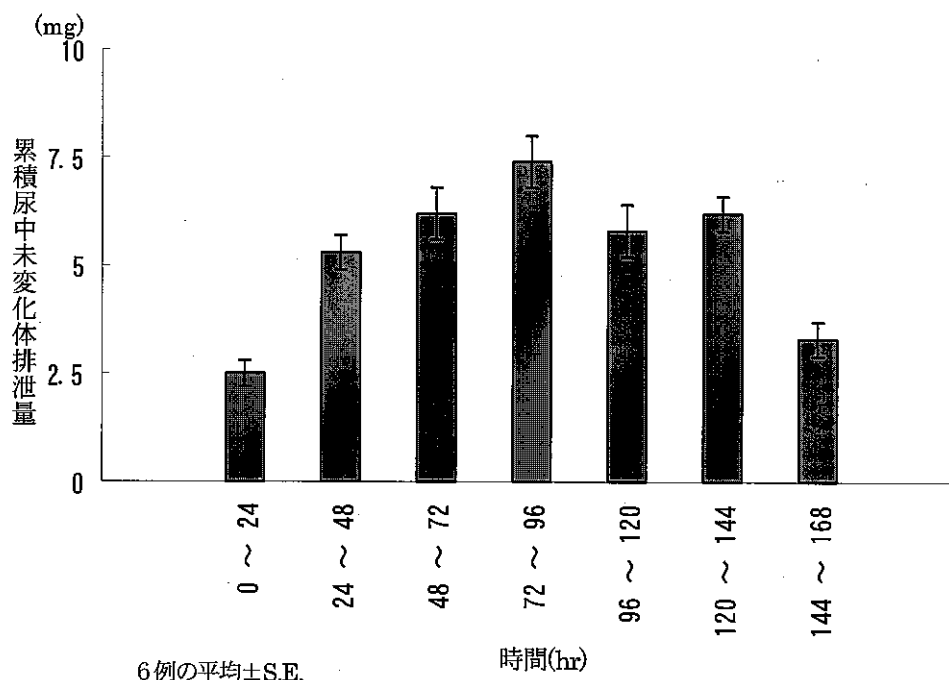
表ト-13 健康成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの薬物速度論的パラメーター

(未変化体)

投与日 (day)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	CL _r (L/hr)
1	185.6±22.4	1.08±0.20	5.10±0.27	1229.7±142.9	2.1±0.3
7	200.6±24.0	1.00±0.00	6.71±0.25*	1664.3±216.7*	2.2±0.4

6例の平均値±S.E.

*: 1日目に対する検定、 $p < 0.05$ (対応のある t 検定)



図ト-3 健康成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの尿中未変化体排泄量

表ト-14 健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間
(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの未変化体の
血漿蛋白結合率

投与日 (day)	時間 (hr)	血漿蛋白結合率 (%)
1	1	78.5±1.7
	8	76.2±1.9
7	1	76.5±1.5
	8	75.4±2.5

6例の平均値±S.E.

表ト-15 健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間
(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの1日目と7日目の
代謝物M5の薬物速度論的パラメーター

投与日 (day)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	塩酸インジセトロン錠に対する M5のAUC _{0→24} の比率 (%)
1	34.6±4.5	0.92±0.15	333.9±30.2	28.7±3.8
7	37.9±3.6	1.33±0.17	422.9±30.7*	27.2±3.5

6例の平均値±S.E.

*: 1日目に対する検定、 $p < 0.05$ (対応のあるt検定)

表ト-16 健常成人男子に塩酸インジセトロン錠を1回16mg、1日2回、7日間
(1日目と7日目は1日1回)食前反復経口投与したときの1日目と7日目の
代謝物と未変化体の累積尿中排泄量の割合

投与日 (day)	塩酸インジセトロン錠に対する代謝物の累積尿中排泄量の割合 (%)		
	M2	M5	M6
1	30.5±2.3	182.7±37.9	9.3±1.6
7	35.9±3.3	146.8±19.9	8.4±1.2

6例の平均値±S.E.

② 結論

治験期間を通じ、便秘が1件(中等度、塩酸インジセトロン錠との因果関係は不明)発現したが、臨床上特に問題とはならなかった。また、アミラーゼ上昇(やや高値を示し、因果関係は不明)が1件認められたが、臨床上特に問題とはならなかった。その他、副作用は見られなかった。

塩酸インジセトロン錠の投与により、未変化体血中濃度は3日以内に定常状態に達し、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。また、1日目と7日目の代謝物の動態に差が認められず、代謝及び尿中排泄の過程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の1回16mg 1日2回、7日間経口投与における忍容性及び薬物動態には変動がないことが確認された。

(2) 第Ⅱ相臨床試験…………… 添付資料ト-3

第Ⅰ相臨床試験の結果、塩酸インジセトロン錠4～32mgを1日1回経口投与した場合、及び16mgを1日2回7日間経口投与した場合の忍容性が確認された。本試験は、シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤を投与する悪性腫瘍症例を対象に、塩酸インジセトロン錠の用法・用量を決定するために、下記に示す評価方法に従って実施した。試験方法を表ト-17に示す。

表ト-17 試験方法

項 目	内 容
治験の目的	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、4 mg、8 mg 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、臨床用量を検索する。
試験の種類	電話登録による無作為化非盲検試験法
対 象	シスプラチンを投与する各種悪性腫瘍症例で下記の条件をすべて満たす症例 1. 選択基準 (1) 抗悪性腫瘍剤の種類： 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との併用療法 (2) シスプラチンの用法・用量 シスプラチンの用法・用量は50mg/m²以上の単回静脈内投与(点滴投与時の点滴時間は4時間以内)とする。他の併用抗悪性腫瘍剤の用法・用量は規定しない。 (3) Performance status (PS)：0～3 (4) 年齢：16歳以上85歳以下 (5) 性別：性別は問わない (6) 入院・外来：入院 (7) 治験に先立ち、本治験の目的及び内容を説明し、同意の得られた症例 2. 除外基準 (1) 塩酸インジセトロン錠投与前に消化管の通過障害等により悪心・嘔吐(retching：嘔吐反射を含む)が発現した症例 (2) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患を合併している症例 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例及び授乳中の症例 (4) 薬剤過敏症の既往歴のある症例 (5) 活動期の消化性潰瘍、脳転移、てんかん等の嘔吐の原因となる疾患を合併している症例 (6) 既に塩酸インジセトロン錠(注射剤を含む)が投与された症例 (7) 制吐剤、抗不安薬、向精神薬、副腎皮質ステロイド剤、モルヒネ等薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤が塩酸インジセトロン錠投与前日より投与された症例 (8) 治験期間中(塩酸インジセトロン錠投与開始からシスプラチン投与開始後24時間以内)に放射線療法が施行される予定の症例 (9) 開発中の他の治験薬が投与されている症例 (10) その他、治験の対象として不適当と思われる症例

目標症例数	120 例 (0.5mg, 4 mg, 8 mg, 16mg 各群 30 例) [目標症例数設定根拠] 用量設定を選択問題とみなし、4 用量のうち最大の有効率 (悪心・嘔吐に対する総合評価) を示した投与群を選択するとき、次善のものとの差の大小、有意性などにこだわらず、正しく選択できる確率 P が十分大きくなるような各群の例数 n を近似的に求めた。 次善の有効率を π_0、最善の有効率を $\pi_1 = \pi_0 + \delta$ とするとき、平均的な値 $\pi = \pi_0 + \delta/2$ を用い、各群の例数 n は $n = k\pi(1-\pi)/\delta^2$ で求められる。 $k=3.58$ (数値表より) $\pi_0=0.70$ (次善の推定有効率) $\pi_1=0.85$ (最善の推定有効率) $\delta=0.15$ $n=3.58 \cdot 0.775 \cdot (1-0.775)/0.15^2=27.7$ よって、1 群の症例数は 28 例となる。
使用薬剤	塩酸インジセトロン錠 0.5mg 投与群 (0.5mg 錠 1 錠), 4 mg 投与群 (4 mg 錠 1 錠), 8 mg 投与群 (8 mg 錠 1 錠), 16mg 群 (8 mg 錠 2 錠) 塩酸インジセトロン 0.5mg 錠: 1 錠中塩酸インジセトロンとして 0.5mg を含有する 白色のフィルムコート錠 塩酸インジセトロン 4 mg 錠: 1 錠中塩酸インジセトロンとして 4 mg を含有する 白色のフィルムコート錠 塩酸インジセトロン 8 mg 錠: 1 錠中塩酸インジセトロンとして 8 mg を含有する 白色のフィルムコート錠
用法・用量	シスプラチン投与開始 1 時間前に単回経口投与する。 [シスプラチン投与開始 1 時間前とした理由] 塩酸インジセトロン錠の健常成人男子における空腹時の T_{max} は各投与量群 (4, 8, 16, 32mg) における平均が 1.00~1.29 時間であった。塩酸インジセトロン錠をシスプラチン投与 1 時間前に投与することにより、シスプラチン投与開始時には最高血漿中濃度 (C_{max}) 付近の血漿中濃度が予想され、更に、消失半減期が 4.40~6.25 時間であることより、シスプラチン投与に伴う悪心・嘔吐に対する抑制効果の維持も本投与方法 (シスプラチン投与 1 時間前に投与) にて、十分効果が得られると判断した。
併用薬剤	1. 治験前日より評価に影響を及ぼすと考えられる他の制吐剤、抗不安薬、向精神薬、副腎皮質ステロイド剤及びモルヒネ等消化器系に影響を及ぼす薬剤の併用は禁止する。 2. 合併症等に対する治療薬は用法・用量を変更しない限り継続することができる。
被験者の治験期間	塩酸インジセトロン錠投与開始からシスプラチン投与開始後 24 時間とした。
検査・観察項目	悪心の程度、嘔吐回数、排便状況、食事の摂取状況 臨床検査 (血液検査、血液生化学検査、尿検査) 血液検査 : 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、 血液生化学検査 : 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH、BUN、血清クレアチニン、尿酸、アミラーゼ、電解質 (Na、K、Cl)、 尿検査 : 蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣 身体所見 (体温、血圧、脈拍数) 有害事象 異常変動については、可能な限り追跡調査し、またすべての有害事象について消失日時を記載する。
検査・観察時期	表ト-18 のとおり

評価方法(項目)及び評価基準

1. 主要評価項目：有効度(悪心・嘔吐に対する総合評価)

24 時間以内の有効度の経時的な推移を評価する。

(1) 悪心の程度分類及び嘔吐の回数分類

1) 悪心

シスプラチン投与開始後 0～6、6～12、12～18、18～24 時間における悪心の程度を下記①に従い点数化し、その累計によりシスプラチン投与開始後 0～6、0～12、0～18、0～24 時間における悪心の程度を下記②に従い A、B、C の 3 段階で分類した。

① 各時間帯での悪心の程度の点数化

悪心なし 0 点
軽度の悪心あり (食物、水分とも摂取可能) 1 点
中等度の悪心あり (水分のみ摂取可能) 2 点
高度の悪心あり (食物、水分とも摂取不能) 3 点

② 悪心の程度分類

悪心の程度分類	累計点数(点)			
	0～6 時間	0～12 時間	0～18 時間	0～24 時間
A	0～1	0～2	0～3	0～4
B	2	3～4	4～6	5～8
C	3	5～6	7～9	9～12

2) 嘔吐(嘔吐反射を含む)

シスプラチン投与開始後 0～6、6～12、12～18、18～24 時間における嘔吐の発現時刻を記載する。シスプラチン投与開始後 0～6、0～12、0～18、0～24 時間における嘔吐の発現回数を累計し、下記の a、b、c、d の 4 段階で分類する。

嘔吐回数の分類	嘔吐回数
a	0 回
b	1～2 回
c	3～4 回
d	5 回以上

(2) 有効度(悪心・嘔吐に対する総合評価)

シスプラチン投与開始後 0～6、0～12、0～18、0～24 時間における悪心の程度分類(A、B、C)と嘔吐(嘔吐反射を含む) 回数の分類(a、b、c、d)より、塩酸インジセトロン錠の有効度を下記の評価基準に準じて「著効」、「有効」、「やや有効」及び「無効」の 4 段階で評価する。

		悪心の程度分類		
		A	B	C
分類 嘔吐 回数 の	a(0)	著効	著効	有効
	b(1～2)	著効	有効	やや有効
	c(3～4)	有効	やや有効	無効
	d(5～)	無効	無効	無効

()：嘔吐回数

2. 副次評価項目：

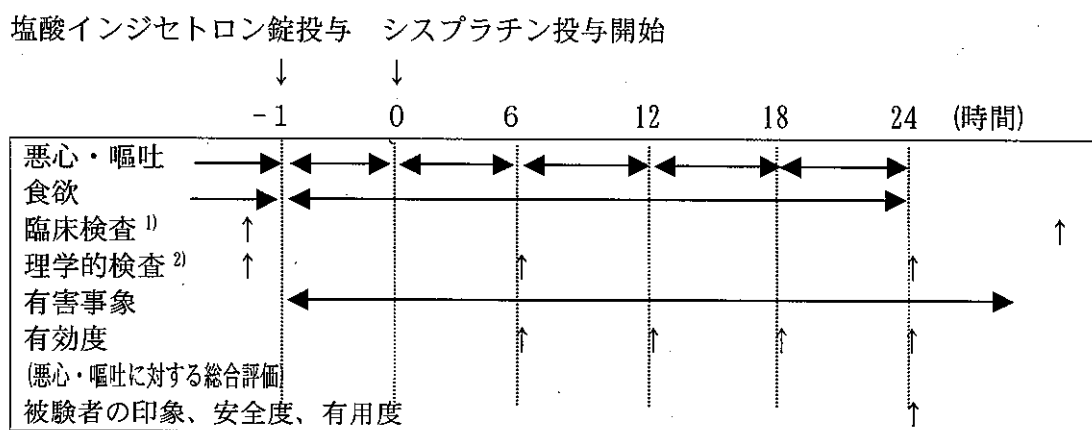
(1) 安全度

治験終了時に、副作用を総合して、4 段階で評価する。

- 1) 安全である(副作用は見られなかった)
- 2) ほぼ安全である(副作用は見られたが、特に処置しなかった)
- 3) 安全性に問題あり(処置を必要とする副作用が見られた)
- 4) 安全でない(高度な副作用が見られた)

評価方法(項目)及び評価基準	(2) 有用度 治験終了時に、有効度及び安全度を総合して、有用度を下記の基準を参考にして極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくないの5段階で評価する。 <table border="1" data-bbox="501 286 1394 680"> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="4">有 効 度</th></tr> <tr> <th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th></tr> <tr> <td rowspan="4">安全度</td><td>安全である</td><td>極めて有用</td><td>有用</td><td>やや有用</td><td>有用とは思われない</td></tr> <tr> <td>ほぼ安全である</td><td>有用</td><td>やや有用</td><td>有用とは思われない</td><td rowspan="3">好ましくない</td></tr> <tr> <td>安全性に問題あり</td><td colspan="4" rowspan="2">副作用の程度に応じ 「やや有用」～「好ましくない」</td></tr> <tr> <td>安全でない</td></tr> </table> (3) 食欲に対する評価 治験期間中(塩酸インジセトロン錠投与開始からシスプラチン投与開始後 24 時間)の食欲の程度を、塩酸インジセトロン錠投与前 24 時間の状況と比較し、次の4段階で評価する。 1) 食欲はおちなかった(ほとんど変わらない、又は増進した) 2) 半分以下に下がった 3) ほとんど食欲はなくなった 4) 判定不能 (4) 被験者の印象 治験終了時、治験担当医師は QOL(生活の質)の観点から治験薬の印象を被験者に問診し、下記の4段階で評価する。 1) シスプラチン投与後嘔吐がほとんど無く、再び治療を必要とする場合、今回と同じ治療を希望する 2) シスプラチン投与後嘔吐は認められたが軽度であり、医師の勧めがあれば、次回も今回と同じ治療を受けてもよい 3) シスプラチン投与後嘔吐が認められたので、できれば今回の治療は受けたくない 4) シスプラチン投与後嘔吐が激しく、今後はこのような治療は受けたくない			有 効 度				著効	有効	やや有効	無効	安全度	安全である	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	ほぼ安全である	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	安全性に問題あり	副作用の程度に応じ 「やや有用」～「好ましくない」				安全でない
				有 効 度																								
著効			有効	やや有効	無効																							
安全度	安全である	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない																							
	ほぼ安全である	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない																							
	安全性に問題あり	副作用の程度に応じ 「やや有用」～「好ましくない」																										
	安全でない																											
統計方法	解析は本治験の目的に鑑み PPB(per protocol basis)解析すなわち、症例検討会において実施計画書に合致していると認められた症例を対象に行う。主要評価項目(有効度)及び副次評価項目のうち安全度と有用度については用量の順序性を考慮した手法を用い、有意水準は片側 5%とする。 患者背景に不均衡がないことを有意水準両側 15%で確認する。不均衡が見られた場合は、それらを考慮した解析も行う。 追加解析：用量反応関係の形状を対比を用いた分散分析により検討する																											
実施施設	計 39 施設 48 診療科																											
治験期間	年 月～ 年 月																											

表卜-18 検査・観察項目及び時期



- 1) 臨床検査は治験薬投与前及び治験終了後(原則として48時間以内)に実施する。
- 2) 体温、血圧、脈拍数

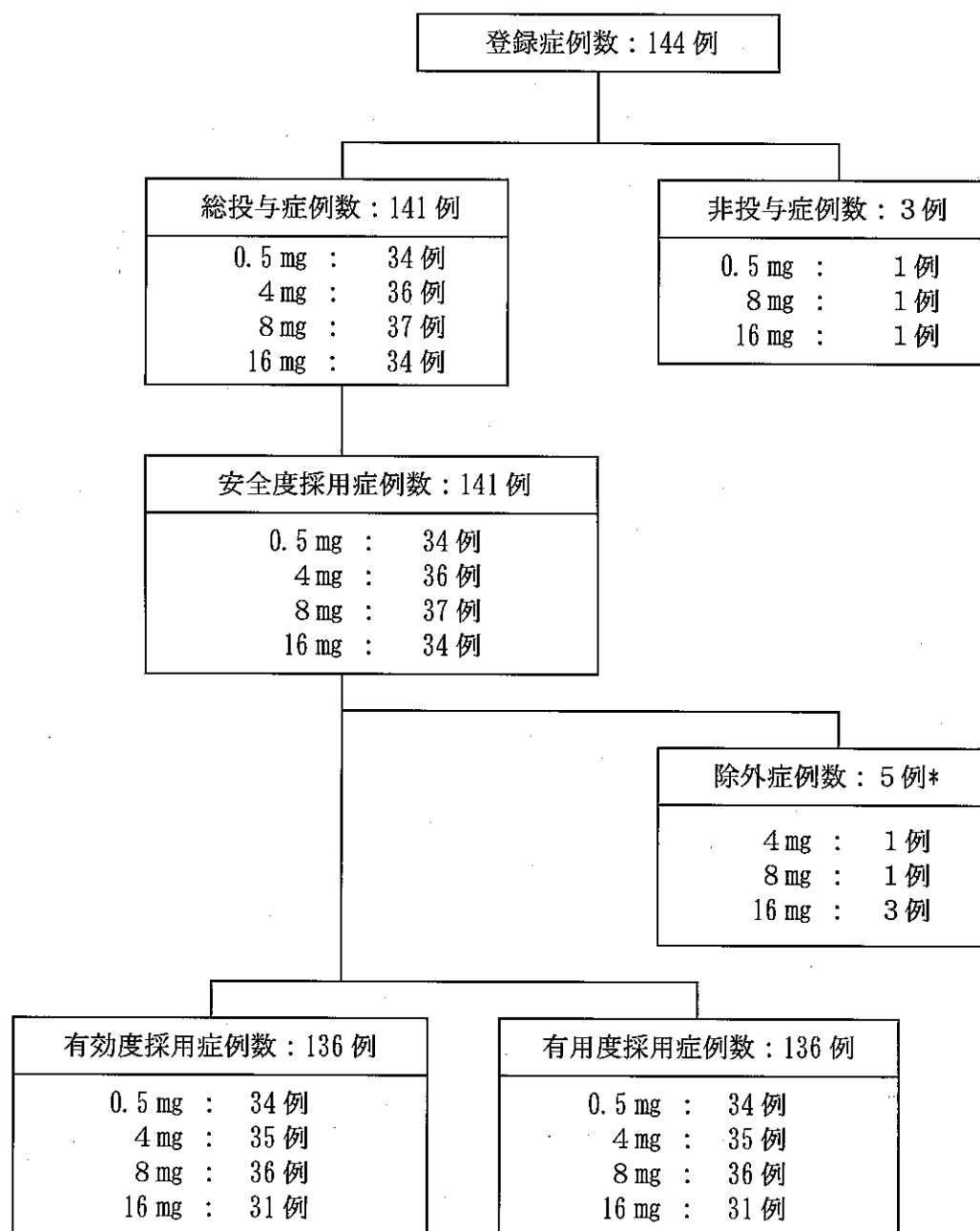
第Ⅰ相臨床試験で、単回経口投与(空腹時4～32mg及び食後16mg)試験及び反復経口投与(16mg、1日2回、7日間)試験が終了しており、健常成人男子における忍容性が確認された。

更に、非臨床試験の結果より 0.5mg/body 以上で有効性が期待できることから、今回は 0.5～16mg/body の 4 用量比較試験を実施し、有効性、安全性並びに有用性を検討し臨床用量を検索した。

投与量は、塩酸インジセトロン錠の臨床用量が4～8 mgと推定されるため、16mgを最高用量、0.5mgを最低用量として次の用量を設定した。すなわち、0.5mg、4 mg、8 mg、16mgとした。

① 症例の内訳

電話登録法を実施した本治験に組み入れられた登録症例数は144例であった。なお、症例の登録はなされたが、塩酸インジセトロン錠が投与されなかった症例は3例であった(図ト-4)。よって、総投与症例数は141例(0.5mg:34例、4mg:36例、8mg:37例、16mg:34例)となった。



図ト-4 症例の内訳

除外症例数：5 例*

4 mg：1 例・・・脳転移でCRが認められていない症例

8 mg：1 例・・・既に塩酸インジセトロン注が投与された症例

16 mg：3 例・・・塩酸インジセトロン錠投与前に嘔吐が発現した症例

塩酸インジセトロン錠投与後副作用(発熱)が認められたため化学療法を中止した症例

併用薬としてソルメドロールを使用した症例(制吐効果を期待した)

② 被験者背景

i) 被験者背景

有用度採用症例の被験者背景を表ト-19 及び表ト-20 に示す。

患者背景において、「シスプラチン投与回数」で4 mg 及び8 mg で「初回」が多く、16mg で「2 回目以上」が多く見受けられた。背景の偏りについては $p=0.0039$ (カイ 2 乗検定) で患者背景の偏りが認められたが、回数の平均には有意差は認められなかった (F 検定)。その他の人口統計学的及び他の基準値においては、偏りは認められなかった。

表ト-19 被験者背景 (1)

項目	分類	0.5mg 34 例	4 mg 35 例	8 mg 36 例	16mg 31 例	検定結果
性別	男性 女性	24 10	20 15	26 10	22 9	χ^2 検定 $\chi^2=$ 2.3994 $p=$ 0.4937 N. S.
年齢 (1)	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	59.4 9.7 61 40 76	60.1 13.2 63 21 78	58.1 10.1 59 26 80	59.5 12.4 62 26 77	F 検定 $F=$ 0.1796 $p=$ 0.9101 N. S.
年齢 (2)	非高齢者 (65 歳未満) 高齢者 (65 歳以上)	23 11	19 16	27 9	19 12	χ^2 検定 $\chi^2=$ 3.6217 $p=$ 0.3053 N. S.
体表面積	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	1.491 0.129 1.49 1.15 1.83	1.525 0.141 1.52 1.25 1.87	1.547 0.138 1.56 1.31 1.89	1.534 0.172 1.49 1.21 1.88	F 検定 $F=$ 0.9200 $p=$ 0.4332 N. S.
既往歴	無 有	27 7	26 9	22 14	22 9	χ^2 検定 $\chi^2=$ 3.0753 $p=$ 0.3802 N. S.
合併症	無 有	22 12	28 7	26 10	26 5	χ^2 検定 $\chi^2=$ 3.8375 $p=$ 0.2796 N. S.
診断名	肺癌 その他	18 16	22 13	22 14	20 11	χ^2 検定 $\chi^2=$ 1.1047 $p=$ 0.7759 N. S.
転移	無 有	15 19	17 18	20 16	13 18	χ^2 検定 $\chi^2=$ 1.4882 $p=$ 0.6850 N. S.
病期分類	0 I II III IV V 不明 その他	0 4 1 17 11 0 1 0	1 5 3 11 14 0 0 1	1 4 1 14 14 1 0 1	0 3 1 13 13 0 1 0	χ^2 検定 $\chi^2=$ 12.7688 $p=$ 0.9165 N. S. H 検定 $\chi^2=$ 0.8011 $p=$ 0.8492 N. S.
一般状態 (Performance status : PS)	0 1 2 3	17 16 1 0	16 18 1 0	18 14 4 0	16 13 2 0	H 検定 $\chi^2=$ 0.1995 $p=$ 0.9777 N. S.
前治療	無 有	7 27	13 22	15 21	9 22	χ^2 検定 $\chi^2=$ 4.1002 $p=$ 0.2508 N. S.
前回治療時の 癌に対する外科的治療	無 有	10 17	8 14	6 15	8 14	χ^2 検定 $\chi^2=$ 0.4661 $p=$ 0.9263 N. S.
前回治療時の 抗悪性腫瘍剤による 治療	無 有	9 18	8 14	10 11	4 18	χ^2 検定 $\chi^2=$ 4.2639 $p=$ 0.2343 N. S.
前回治療時の 放射線治療	無 有	23 4	19 3	19 2	21 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 1.5551 $p=$ 0.6696 N. S.

表ト-20 被験者背景 (2)

項目	分類	0.5mg 34 例	4 mg 35 例	8 mg 36 例	16mg 31 例	検定結果
前回治療時の 悪心・嘔吐	無 有 不明	15 11 1	13 9 0	15 5 1	7 14 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 8.3520 p= 0.2134 N.S.
前回治療時の 悪心	無 有 不明	15 11 1	13 9 0	15 5 1	7 14 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 7.2245 p= 0.3006 N.S.
前回治療時の 嘔吐	無 有 不明	19 7 1	17 4 1	17 3 1	15 6 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 1.5388 p= 0.9569 N.S.
前回治療時の 悪心・嘔吐発現理由	放射線療法による 抗悪性腫瘍剤による 手術による その他	0 10 0 1	1 8 0 0	0 4 1 0	0 14 0 0	χ^2 検定 $\chi^2=$ 12.8643 p= 0.1688 N.S.
前回治療時の 制吐剤使用	無 有 不明	1 13 0	0 11 0	0 6 0	1 16 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 2.9505 p= 0.8150 N.S.
前回治療時の 制吐剤の効果	有効 やや有効以下 不明	9 4 0	6 5 0	5 1 0	10 5 1	χ^2 検定 $\chi^2=$ 3.4661 p= 0.7485 N.S.
シスプラチン投与歴 (1)	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	1.8 1.3 1 1 6	1.8 3.0 1 1 18	1.2 0.5 1 1 3	2.3 1.9 2 1 9	F 検定 F= 1.7826 p= 0.1536 N.S.
シスプラチン投与歴 (2)	初回 2回目以上	20 14	28 7	29 7	14 17	χ^2 検定 $\chi^2=$ 13.3636 p= 0.0039 *
シスプラチン投与量 (対体表面積比)	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	72.9 14.9 80 50 120	72.3 13.4 70 50 114	72.6 11.3 79.95 50 100	72.6 14.8 80 50 100	F 検定 F= 0.0139 p= 0.9978 N.S.
	75mg 未満 75mg 以上	16 18	18 17	16 20	13 18	χ^2 検定 $\chi^2=$ 0.6654 p= 0.8813 N.S.
	80mg 未満 80mg 以上	16 18	18 17	18 18	13 18	χ^2 検定 $\chi^2=$ 0.6893 p= 0.8757 N.S.
	併用抗悪性腫瘍剤の 有無	2 32	0 35	1 35	1 30	χ^2 検定 $\chi^2=$ 2.1031 p= 0.5513 N.S.
	併用薬の有無	8 26	7 28	5 31	8 23	χ^2 検定 $\chi^2=$ 1.6918 p= 0.6387 N.S.
塩酸インジセトロン錠 投与後から CDDP 錠投与 前の嘔吐の発現状況	無 有	34 0	35 0	36 0	31 0	—

*: p<0.15

ii) 被験者の合併症

被験者の合併症一覧を表ト-21 に示す。

表ト-21 被験者の合併症一覧

合併症	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例	合併症	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例
肺結核	2	1			1	慢性気管支炎	1	1			
糖尿病	8	2	2	2	2	気管支喘息	2		1	1	
DM	1		1			肺線維症	2	2			
高脂血症	2	1		1		*逆流性食道炎	1			1	
高血圧	10	3	3		4	*胃潰瘍(非活動性)	1				1
高血圧症	2	1		1		胃潰瘍(癒痕)	1	1			
心房細動	2				2	慢性胃炎	2	1		1	
肥大型心筋症	1			1		胃炎	1		1		
*内痔疾	1	1				尿路感染症	2	1			1
*気道感染	1	1				前立腺肥大症	1			1	
閉塞性肺炎	3		1	2		慢性関節リウマチ	1	1			
気管支炎	1				1	不眠症	1	1			

*:MEDIS 病名コード表未収載のため、症例報告書記載用語を用いた。

iii) 被験者の併用薬

被験者の併用薬一覧を表ト-22 に示す。

表ト-22 被験者の併用薬一覧

薬効別分類	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例	薬効別分類	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例
催眠鎮静剤, 抗不安剤	3	2		1		去たん剤	14	3	4	3	4
トリアゾラム	1	1				カルボシステイン	5	1	1	2	1
塩酸リルマザホン	2	1		1		塩酸プロムヘキシシ	3		1	1	1
解熱鎮痛消炎剤	13	4	2	4	3	塩酸アンプロキシール	6	2	2		2
バファリン〔小児用〕	1				1	気管支拡張剤	4	1	1	2	
インドメタシン	1	1				テオフィリン	3	1		2	
ジクロフェナクナトリウム	5	1	1	2	1	塩酸クレンプテロール	1		1		
塩酸ブプレノルフィン	1	1				止しゃ剤, 整腸剤	3	1		1	1
ロキソプロフェンナトリウム	3			2	1	次硝酸ビスマス	1	1			
アクトリット	1	1				ピオフィルミンR	1				1
ナプロキセン	1		1			ラクトミン	1			1	
自律神経剤	1		1			消化性潰瘍用剤	37	7	11	10	9
臭化チキジウム	1		1			塩酸ラニチジン	3	1		1	1
鎮けい剤	1				1	ファモチジン	8	1	2	3	2
アフロケロン	1				1	塩酸ロキサチジンアセタート	3		2	1	
鎮暈剤	1				1	シメチジン	1			1	
塩酸ジフェニドール	1				1	塩酸セトラキサート	1			1	
強心剤	2				2	塩酸ビレンゼピン	2		1		1
ジゴキシン	1				1	スクラルファート	2		1		1
メチルジゴキシン	1				1	テブレノン	7	1	2	2	2
利尿剤	73	16	19	24	14	ブラウノール	1			1	
カンレノ酸カリウム	1	1				マレイン酸イルソグラジン	1		1		
スピロラクソン	1			1		レバミピド	2	1	1		
アセタゾラミドナトリウム	3	1	1	1		ランソプラゾール	1	1			
フロセミド	68	14	18	22	14	エンブロスチル	1	1			
血圧降下剤	7	1	1	1	4	ボラブレジンク	1	1			
カプトプリル	1				1	コランチル	1				1
シラザプリル	1				1	マーズレンS	2		1		1
塩酸ブラゾシン	1			1		健胃消化剤	1	1			
メシル酸ドキサソシン	1				1	エクセラーゼ	1	1			
塩酸マニジピン	2	1			1	制酸剤	2			1	1
塩酸バルニジピン	1		1			酸化マグネシウム	1				1
血管拡張剤	4	1	1		2	マーロックス	1			1	
ニフェジピン	2	1			1	その他の消化器官用薬	1			1	
ニソルジピン	1				1	シサブリド	1			1	
ベシル酸アムロジピン	1		1			副腎ホルモン剤	2	1			1
高脂血症用剤	2	1		1		プレドニゾロン	1	1			
ベザフィブラート	1	1				コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	1				1
ブラバスタチンナトリウム	1			1		その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)	1				1
その他の循環器官用薬	39	9	9	12	9	ヒトインスリン (遺伝子組換え)	1				1
塩酸ニカルジピン	1	1				痔疾用剤	1	1			
D-マンニトール	38	8	9	12	9	ボステリザン	1	1			
鎮咳剤	4		1		3	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	1			1	
臭化水素酸デキストロメトर्फアン	2		1		1	塩酸タムスロシン	1			1	
塩酸クロフェダノール	1				1	ビタミンB剤 (ビタミンB 1剤を除く。)	1				1
アストフィリン	1				1	メコバラミン	1				1

薬効別分類	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例	薬効別分類	合計	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例
糖類剤	3	1	1	1		抗腫瘍性抗生物質製剤	43	10	11	14	8
フルクトマニト	2		1	1		マイトマイシンC	21	4	6	8	3
マンニトールS	1	1				塩酸プレオマイシン	3	1			2
血液代用剤	2			1	1	硫酸ペプロマイシン	2	1		1	
生理食塩液	1			1		塩酸ドキシソルピシン	11	2	3	4	2
維持液(3)	1				1	塩酸エビルピシン	6	2	2	1	1
止血剤	7	2	3	2		抗腫瘍性植物成分製剤	94	20	25	26	23
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	3	1	1	1		硫酸ピンクリスチン	1			1	
トラネキサム酸	4	1	2	1		硫酸ビンブラスチン	13	3	3	5	2
肝臓疾患用剤	3		1	1	1	硫酸ビンデシン	47	9	15	12	11
グリチロン	1				1	エトボシド	18	4	4	4	6
強力ネオミノファーゲンシー	2		1	1		塩酸イリノテカン	15	4	3	4	4
解毒剤	19	6	4	6	3	その他の腫瘍用薬	147	35	37	39	36
グルタチオン	1	1				フルタミド	1			1	
炭酸水素ナトリウム	2		1	1		シスプラチン	140	34	36	37	33
ホリナートカルシウム	7	2	1	3	1	カルボプラチン	6	1	1	1	3
メスナ	9	3	2	2	2	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	9	3	2	2	2
酵素製剤	1	1				セフトキシムアキセチル	1			1	
セラベプターゼ	1	1				塩酸セフォチアム	1	1			
糖尿病用剤	5	1	1		3	セフトジジム	1	1			
グリベンクラミド	2	1	1			フロモキシセフナトリウム	1		1		
グリクラジド	1				1	ホスホマイシンナトリウム	5	1	1	1	2
塩酸ブホルミン	1				1	主としてグラム陽性菌、マイコプラズマにさようするもの	1				1
アカルボース	1				1	クラリスロマイシン	1				1
他に分類されない代謝性医薬品	7	2	1	2	2	主として抗酸菌に作用するもの	3	1			2
アデノシン三リン酸二ナトリウム	1				1	硫酸ストレプトマイシン	1				1
ウリナスタチン	6	2	1	2	1	リファンピシン	2	1			1
アルキル化剤	18	4	5	4	5	抗結核剤	3	1			2
シクロホスファミド	8		3	2	3	イソニアジド	2	1			1
イホスファミド	10	4	2	2	2	塩酸エタンブトール	1				1
代謝拮抗剤	40	13	10	12	5	合成抗菌剤	1				1
メトトレキサート	15	5	4	4	2	フレロキサシン	1				1
フルオロウラシル	19	6	5	6	2	あへんアルカロイド系麻薬	1	1			
デガフル	5	2	1	1	1	硫酸モルヒネ	1	1			
ユーエフティE	1			1							

iv) 抗悪性腫瘍剤の組み合わせ

抗悪性腫瘍剤の組み合わせ一覧を表ト-23 に示す。

表ト-23 抗悪性腫瘍剤の組み合わせ一覧

分類 (シスプラチンは除く)	被験者数			
	0.5mg 34例	4mg 36例	8mg 37例	16mg 34例
硫酸ビニデシ	5	11	7	8
フルオウラシル	4	4	5	1
硫酸ビニデシ マイトマイシンC	2	4	5	2
エトポシド	3	3	3	3
塩酸イリリテカン	2	2	2	3
塩酸イリリテカン イホスファミド	2	1	2	1
(シスプラチン投与のみ)	2	-	1	2
塩酸ドキルビシシ シクロホスファミド	-	1	1	2
硫酸ビンブラスチン 塩酸ドキルビシシ メトトレキサート	1	2	1	-
硫酸ビンブラスチン メトトレキサート	1	1	1	1
フルオウラシル メトトレキサート	1	1	1	1
カルボプラチン	1	-	-	2
カルボプラチン エトポシド	-	1	1	1
マイトマイシンC テガフル	1	1	1	1
塩酸エドルビシシ シクロホスファミド	-	1	1	1
エトポシド 塩酸ブレイオマイシン	-	-	-	2
硫酸ビンブラスチン	-	-	1	1
マイトマイシンC	1	1	-	-
塩酸エドルビシシ イホスファミド	1	1	-	-
硫酸ビニデシ イホスファミド	1	-	-	1
シクロホスファミド	-	1	-	-
硫酸ビニデシ フルオウラシル	1	-	-	-
フルタミド 硫酸ビンブラスチン 塩酸ドキルビシシ メトトレキサート テガフル・ウラシル	-	-	1	-
塩酸ブレイオマイシン メトトレキサート	1	-	-	-
塩酸ドキルビシシ	-	-	1	-
テガフル	1	-	-	-
硫酸ビンブラスチン 硫酸ベブロマイシン	1	-	-	-
エトポシド 塩酸ドキルビシシ	1	-	-	-
硫酸ビンブラスチン マイトマイシンC	-	-	1	-
塩酸エドルビシシ メトトレキサート	1	-	-	-
硫酸ビンカリスチン 硫酸ベブロマイシン マイトマイシンC	-	-	1	-
(抗悪性腫瘍剤投与前に中止)	-	-	-	1

③ 主要評価項目：有効性

投与後 0～24 時間における有効率（「有効」以上と評価された症例の比率）では、0.5mg が 29.4% (10/34 例) と他の 3 用量より 40% 近く低い値を示した。0.5mg を除く 3 用量では、4 mg で 65.7% (23/35 例) と他の 2 用量より低い値を示し、8 mg で 69.4% (25/36 例) 及び 16mg で 71.0% (22/31 例) とほぼ同じ値を示した (表ト-24、図ト-5)。

Jonckheere 検定の結果、投与後 0～24 時間において有意な用量反応関係 ($p=0.0001$; 片側検定) が認められた。(表ト-24)

対比を用いた分散分析により、用量反応関係の形状を検討した結果、4 mg 群で飽和していると考えられた (表ト-25)。

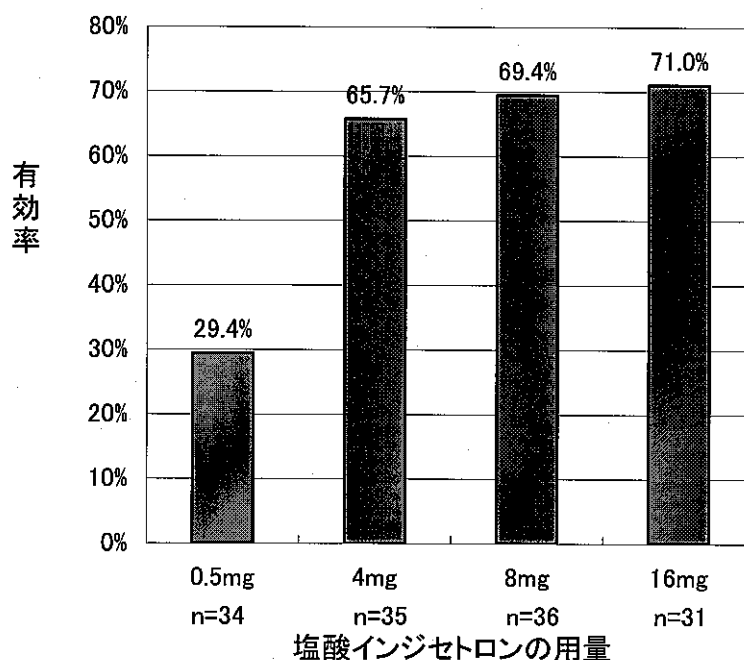
Steel-Dwass 検定による対比較の結果、投与後 0～24 時間をはじめとする 4 時間帯すべてにおいて、0.5mg と他の 3 用量との間に有意差 ($p=0.0000\sim0.0028$) が認められた (表ト-26)。

表ト-24 悪心・嘔吐に対する総合評価 (投与後 0～24 時間)

投与量	著効	有効	やや有効	無効	合計	著効率	有効率	Jonckheere 検定
0.5mg	7	3	2	22	34	20.6%	29.4%	$p=0.0001$
4 mg	21	2	5	7	35	60.0%	65.7%	
8 mg	23	2	2	9	36	63.9%	69.4%	
16mg	19	3	4	5	31	61.3%	71.0%	

数字は例数

主要評価項目：有効性



図ト-5 用量別有効率

表ト-25 悪心・嘔吐に対する総合評価(分散分析) (投与後 0~24 時間)

0.5mg	4mg	8mg	16mg	対比の意味	F 値	p 値
-3	-1	1	3	直線的に増加 (linear)	16.2003	0.00009551
-53	-25	7	71	用量に対して直線的に増加 (reg)	12.1166	0.00067791
-3	1	1	1	4mg で飽和 (4-end)	25.7194	0.00000131
-5	-1	3	3	8mg で飽和 (8-end)	20.2261	0.00001492
-3	-3	1	5	8mg から立ち上がり (8-start)	7.9326	0.00560109
-1	-1	-1	3	16mg から立ち上がり (16-start)	3.5672	0.06112481

表ト-26 悪心・嘔吐に対する総合評価 (Steel-Dwass 検定)

投与後 0~6 時間

	0.5mg	4 mg	8 mg	16mg
0.5mg	.	-3.4841	-3.8831	-4.3128
4 mg	0.0028	.	-0.6464	-1.4658
8 mg	0.0006	0.9168	.	-0.8600
16mg	0.0001	0.4583	0.8255	.

投与後 0~12 時間

	0.5mg	4 mg	8 mg	16mg
0.5mg	.	-3.8897	-3.6812	-4.7192
4 mg	0.0006	.	0.5153	-1.0985
8 mg	0.0013	0.9555	.	-1.6818
16mg	0.0000	0.6904	0.3333	.

投与後 0~18 時間

	0.5mg	4 mg	8 mg	16mg
0.5mg	.	-3.7086	-3.7349	-3.9838
4 mg	0.0012	.	-0.1558	-0.4928
8 mg	0.0011	0.9987	.	-0.3175
16mg	0.0004	0.9607	0.9889	.

投与後 0~24 時間

	0.5mg	4 mg	8 mg	16mg
0.5mg	.	-3.7389	-3.6735	-3.9022
4 mg	0.0011	.	-0.1328	-0.2565
8 mg	0.0014	0.9992	.	-0.0875
16mg	0.0006	0.9941	0.9998	.

*: 上 3 角行列部分に検定統計量、下 3 角行列部分に p 値を表示

④ その他の解析：有効率と患者特性

有効度採用症例において、部分集団に分けた際の用量群ごとの有効率を表ト-27 に示した。

表ト-27 部分集団の検討<背景因子ごとの有効性 (シブ ラン投与 24 時間後での総合評価)> (有効度採用症例)

項目	分類	投与量	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率 (%) ('有効'以上)	Jonckheere 検定
性別	男性	0.5mg	7	2	2	13	24	37.5%	p=0.0015
		4 mg	15	1	3	1	20	80.0%	
		8 mg	20	2	0	4	26	84.6%	
		16mg	15	1	3	3	22	72.7%	
	女性	0.5mg	0	1	0	9	10	10.0%	p=0.0076
		4 mg	6	1	2	6	15	46.7%	
		8 mg	3	0	2	5	10	30.0%	
		16mg	4	2	1	2	9	66.7%	

項目	分類	投与量	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率(%) ([有効]以上)	Jonckheere 検定
年齢	非高齢者 (65歳未満)	0.5mg	4	0	1	18	23	17.4%	p=0.0001
		4mg	10	1	2	6	19	57.9%	
		8mg	18	2	2	5	27	74.1%	
		16mg	10	3	3	3	19	68.4%	
	高齢者 (65歳以上)	0.5mg	3	3	1	4	11	54.5%	p=0.0750
		4mg	11	1	3	1	16	75.0%	
		8mg	5	0	0	4	9	55.6%	
		16mg	9	0	1	2	12	75.0%	
既往歴	無	0.5mg	5	2	2	18	27	25.9%	p=0.0004
		4mg	17	2	2	5	26	73.1%	
		8mg	12	2	2	6	22	63.6%	
		16mg	14	2	2	4	22	72.7%	
	有	0.5mg	2	1	0	4	7	42.9%	p=0.0492
		4mg	4	0	3	2	9	44.4%	
		8mg	11	0	0	3	14	78.6%	
		16mg	5	1	2	1	9	66.7%	
合併症	無	0.5mg	5	3	1	13	22	36.4%	p=0.0188
		4mg	16	2	4	6	28	64.3%	
		8mg	13	2	2	9	26	57.7%	
		16mg	14	3	4	5	26	65.4%	
	有	0.5mg	2	0	1	9	12	16.7%	p=0.0000
		4mg	5	0	1	1	7	71.4%	
		8mg	10	0	0	0	10	100.0%	
		16mg	5	0	0	0	5	100.0%	
診断名	肺癌	0.5mg	2	2	1	13	18	22.2%	p=0.0005
		4mg	13	2	4	3	22	68.2%	
		8mg	15	2	0	5	22	77.3%	
		16mg	12	2	3	3	20	70.0%	
	その他	0.5mg	5	1	1	9	16	37.5%	p=0.0290
		4mg	8	0	1	4	13	61.5%	
		8mg	8	0	2	4	14	57.1%	
		16mg	7	1	1	2	11	72.7%	
転移	無	0.5mg	1	1	1	12	15	13.3%	p=0.0000
		4mg	8	2	3	4	17	58.8%	
		8mg	14	1	2	3	20	75.0%	
		16mg	9	2	1	1	13	84.6%	
	有	0.5mg	6	2	1	10	19	42.1%	p=0.0927
		4mg	13	0	2	3	18	72.2%	
		8mg	9	1	0	6	16	62.5%	
		16mg	10	1	3	4	18	61.1%	
病期分類	0	0.5mg	0	0	0	0	0		p= —
		4mg	0	0	1	0	1	0.0%	
		8mg	1	0	0	0	1	100.0%	
		16mg	0	0	0	0	0		
	I	0.5mg	0	0	0	4	4	0.0%	p=0.1381
		4mg	4	0	0	1	5	80.0%	
		8mg	0	0	2	2	4	0.0%	
		16mg	2	0	0	1	3	66.7%	
	II	0.5mg	0	0	0	1	1	0.0%	p=0.1094
		4mg	2	0	0	1	3	66.7%	
		8mg	1	0	0	0	1	100.0%	
		16mg	1	0	0	0	1	100.0%	
	III	0.5mg	2	3	2	10	17	29.4%	p=0.0001
		4mg	4	2	2	3	11	54.5%	
		8mg	11	1	0	2	14	85.7%	
		16mg	8	3	1	1	13	84.6%	

項目	分類	投与量	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率 (%) ('有効'以上)	Jonckheere 検定
病期分類	Ⅳ	0.5mg	4	0	0	7	11	36.4%	p=0.2063
		4mg	10	0	2	2	14	71.4%	
		8mg	8	1	0	5	14	64.3%	
		16mg	7	0	3	3	13	53.8%	
	Ⅴ	0.5mg	0	0	0	0	0		p= --
		4mg	0	0	0	0	0		
		8mg	1	0	0	0	1	100.0%	
		16mg	0	0	0	0	0		
	不明	0.5mg	1	0	0	0	1	100.0%	p= --
		4mg	0	0	0	0	0		
		8mg	0	0	0	0	0		
		16mg	1	0	0	0	1	100.0%	
	その他	0.5mg	0	0	0	0	0		p= --
		4mg	1	0	0	0	1	100.0%	
		8mg	1	0	0	0	1	100.0%	
		16mg	0	0	0	0	0		
一般状態 (Performance status:PS)	0	0.5mg	3	2	2	10	17	29.4%	p=0.0120
		4mg	10	0	2	4	16	62.5%	
		8mg	11	1	2	4	18	66.7%	
		16mg	9	2	1	4	16	68.8%	
	1	0.5mg	3	1	0	12	16	25.0%	p=0.0006
		4mg	11	1	3	3	18	66.7%	
		8mg	9	1	0	4	14	71.4%	
		16mg	9	1	2	1	13	76.9%	
	2	0.5mg	1	0	0	0	1	100.0%	p=0.4387
		4mg	0	1	0	0	1	100.0%	
		8mg	3	0	0	1	4	75.0%	
		16mg	1	0	1	0	2	50.0%	
シプロリン 投与回数	初回	0.5mg	4	3	1	12	20	35.0%	p=0.0011
		4mg	18	2	4	4	28	71.4%	
		8mg	19	2	1	7	29	72.4%	
		16mg	10	1	1	2	14	78.6%	
	2回目 以上	0.5mg	3	0	1	10	14	21.4%	p=0.0049
		4mg	3	0	1	3	7	42.9%	
		8mg	4	0	1	2	7	57.1%	
		16mg	9	2	3	3	17	64.7%	
シプロリン 投与量	75mg 未満	0.5mg	3	1	0	12	16	25.0%	p=0.0008
		4mg	12	0	1	5	18	66.7%	
		8mg	10	0	2	4	16	62.5%	
		16mg	10	0	1	2	13	76.9%	
	75mg 以上	0.5mg	4	2	2	10	18	33.3%	p=0.0139
		4mg	9	2	4	2	17	64.7%	
		8mg	13	2	0	5	20	75.0%	
		16mg	9	3	3	3	18	66.7%	

⑤ 副次評価項目：安全度

i) 有害事象

用量別 (0.5mg、4 mg、8 mg 及び 16mg) に塩酸インジセトロン錠投与後より発現した「自他覚所見」を器官分類別に表ト-28 に示した。有害事象の程度は、0.5mg 群で見られた皮膚炎、8 mg 群の発熱、胸痛が中程度で、その他は軽度であった。

副作用は、0.5mg 群では頭痛 (1 件)、4 mg 群では下痢及び発熱 (以上各 1 件)、8 mg 群では頭痛 (2 件) 便秘及び発熱 (以上各 1 件)、16mg 群では頭痛 (4 件)、便秘、発熱及び悪寒 (以上各 1 件) であった。

表ト-28 有害事象(自他覚所見)の因果関係別発現件数

(安全度解析対象)

薬剤群	0.5mg 群 (34 例)			4 mg 群 (36 例)			8 mg 群 (37 例)			16mg 群 (34 例)		
治験薬との因果関係	なし	あり	合計	なし	あり	合計	なし	あり	合計	なし	あり	合計
頭痛		1	1					2	2		4	4
下痢	1		1		1	1						
便秘								1	1		1	1
吐血	1		1									
発熱	1		1		1	1		1	1	1	1	2
悪寒											1	1
胸痛							1		1			
皮膚炎	1		1									
合計 (件)	4	1	5	0	2	2	1	4	5	1	7	8

治験薬との因果関係* なし：因果関係なし、あり：因果関係否定できない、あり、又は不明。

身体所見で塩酸インジセトロン錠投与後、異常変動と判定されたものを表ト-29 に示した。異常変動の程度は、0.5mg 群、8 mg 群及び 16mg 群で見られた体温上昇(それぞれ1例、2例及び1例)及び 16mg 群で見られた血圧の変動が中等度で、その他は軽度であった。

副作用は、0.5mg 群では体温上昇(4件)、血圧上昇(2件)、4mg 群では体温上昇(2件)、血圧上昇(1件)、脈拍数増加(1件) 8 mg 群では体温上昇(4件)、血圧上昇(1件)、血圧低下(1件)、脈拍数増加(1件)、16mg 群では体温上昇(3件)、血圧上昇(1件)であった。

表ト-29 有害事象(身体所見の異常変動)の因果関係別発現件数

(安全度解析対象)

	0.5mg 群 (34 例)				4 mg 群 (36 例)				8 mg 群 (37 例)				16mg 群 (34 例)			
治験薬との因果関係*	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数
体温上昇	1	4	5	34	2	2	4	36	2	4	6	37	1	3	4	34
血圧上昇		2	2	30	3	1	4	36	1	1	2	35		1	1	34
血圧低下	1		1	30						1	1	35				
脈拍数増加					1	1	2	35		1	1	36				
合計 (件)	2	6	8	—	6	4	10	—	3	7	10	—	1	4	5	—

治験薬との因果関係* なし：因果関係なし、あり：因果関係否定できない、あり、又は不明。

臨床検査値で塩酸インジセトロン錠投与後、異常変動と判定されたものを表ト-30 に示した。異常変動の程度は、0.5mg 群で見られた白血球増多(症)(1件)、好中球増多(症)(1件)、リンパ球減少(1件)及び血中クレアチニン上昇(1件)、4 mg 群のリンパ球減少(1件)、血小板減少(症)(1件)、血中ナトリウム低下(1件)、血清クロール低下(1件)及び血尿(1件)、8 mg 群の血色素減少(1件)、単球減少(1件)及び血清カリウム低下(1件)、16mg 群の白血球減少(症)(1件)、血小板減少(症)(1件)、血清総蛋白減少(1件)及び血清 LDH 上昇(1件)の変動が中等度で、ほかはすべて軽度であった。

副作用は、主なものを挙げると、0.5mg 群ではビリルビン値上昇、血清 AST 上昇及び血清 ALT 上昇(以上各2件)、4 mg 群では血清 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)及び尿蛋白陽性(2件)、8 mg 群では尿蛋白陽性(3件)及び血尿(2件)、16mg 群では血清 ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、血中ナトリウム上昇及び血尿(以上各2件)であった。

表ト-30 有害事象 (臨床検査値の異常変動) の因果関係別発現件数 (安全度解析対象)

治験薬との因果関係*	0.5mg 投与群 (34 例)				4mg 投与群 (36 例)				8mg 投与群 (37 例)				16mg 投与群 (34 例)			
	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数	なし	あり	合計	解析例数
赤血球減少	2		2	34					2		2	37	1		1	34
血色素減少	2		2	34					2	1	3	37	2		2	34
ヘマトクリット値減少	1		1	34	1	1	2	36	2		2	37	2		2	34
白血球減少 (症)	1		1	34	1		1	36	3	1	4	37	1	1	2	34
白血球増多 (症)	2		2	34	2		2	36								
好中球減少									2		2	35				
好中球増多 (症)	5		5	31	3	1	4	33	2		2	35	1	1	2	28
好酸球減少	1		1	31	2		2	33					2		2	28
好酸球増多 (症)						3	3	33								
好塩基球減少 (症)									1		1	35				
リンパ球減少	6		6	31	3		3	33	2		2	35	2	1	3	28
リンパ球増多 (症)					1		1	33	2		2	35	1		1	28
単球減少					1		1	33	2		2	35	1		1	28
単球増多 (症)						1	1	33	1		1	35				
血小板減少 (症)	2		2	33	3	1	4	35	2	1	3	36	2		2	34
血小板増加						1	1	35								
血清総蛋白減少	1		1	34	3		3	35	4		4	37	1	1	2	34
血清アルブミン低下	1		1	33	2	1	3	35	2		2	34	1	1	2	30
ビリルビン値上昇	1	2	3	34	1	3	4	36	2		2	36	1		1	33
血清コレステロール上昇														1	1	27
血清 AST 上昇	1	2	3	34		6	6	36	2		2	37	2		2	34
血清 ALT 上昇		2	2	34		3	3	36	2		2	37	1	2	3	34
アルカリホスファターゼ 上昇										1	1	35		1	1	32
アルカリホスファターゼ 低下									1		1	35				
γ-GTP 上昇						1	1	35	2		2	34		2	2	32
血清 LDH 上昇	1	1	2	34	3	1	4	36	1		1	35	1		1	33
BUN 上昇					1	1	2	36	1		1	37	6		6	34
血中クレアチニン上昇	1		1	34					1		1	36	1		1	34
血中尿酸上昇	2	1	3	28	1	1	2	31					1		1	27
アミラーゼ上昇														1	1	16
アミラーゼ低下														1	1	16
血中ナトリウム上昇									1		1	37				
血中ナトリウム低下	4		4	34	4		4	36	2	1	3	37	3	2	5	34
血清カリウム上昇					1		1	36		1	1	37				
血清カリウム低下	2		2	34	1		1	36	2		2	37				
血清クロール上昇									1		1	37				
血清クロール低下	3		3	34	3		3	36	3	1	4	37	3	1	4	34
尿蛋白陽性	2		2	32	3	2	5	32	3	3	6	34	5		5	29
尿糖陽性					2		2	32	3		3	34				
ウロビリノーゲン陽性					1		1	32								
血尿	3		3	32	2	1	3	32	1	2	3	34	1	2	3	29
尿検査異常	1		1	27	3	1	4	29		1	1	29		1	1	25
合計 (件)	45	8	53	—	48	29	77	—	57	13	70	—	42	19	61	—

治験薬との因果関係* なし：因果関係なし、あり：因果関係否定できない、あり、又は不明。

以上、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。

ii) 有害事象発現率、副作用発現率

安全性解析対象における各投与量群ごとの有害事象発現率及び副作用発現率を表ト-31 に示した。有害事象発現率 (例/例) は、0.5mg 群 58.8% (20/34)、4 mg 群 66.7% (24/36)、8 mg 群 56.8% (21/37) 及び 16mg 群 61.8% (21/34) であった。

副作用発現率 (例/例) は、0.5mg 群 20.6% (7/34)、4 mg 群 44.4% (16/36)、8 mg 群 35.1% (13/37) 及び 16mg 群 32.4% (11/34) であった。

有害事象発現率及び副作用発現率について、各投与量群間で Cochran-Armitage 検定 (片側検定) を実施した結果、有意ではなく、用量反応関係は認められなかった。