

少させるとの報告 (Int J Androl 26: 202-210, 2003)、SP をライディッヒ細胞培養系に添加するとテストステロン産生が抑制され、またタキキニンをセルトリ細胞培養系に添加するとトランスフェリン分泌及びアロマトラーゼ活性が亢進されるとの報告 (Andrologia 23: 325-327, 1991) があるが、*in vivo* における作用は不明であり、確定的な結論には至っていない。精巣及び前立腺の所見は、体重増加抑制に伴う二次的変化である可能性もあるが、発現機序は不明である。

機構は、以下のように考える。

イヌの反復経口投与毒性試験で認められた体重増加抑制について、5 週間試験では試験終了時に対照群が 0.3kg (平均値、以下同様) の体重増加に対し、250mg/kg/day 以上で 0.3~0.9kg の体重低下、及び 39 週間試験では対照群が 2.7kg の増加に対し 50mg/kg/day 以上では 0.8~1.4kg 増であったが、いずれの試験も生殖器官以外への影響は認められていない。また、5 週間試験で認められた前立腺、精巣及び卵巣の所見について、前立腺の重量低下、前立腺萎縮及び精細管変性は 39 週間試験でも認められたが、卵巣及び精巣の重量低下は、39 週間試験では認められなかった。さらに、5 週間試験で認められた精巣重量低下は、個々の体重低下との相関性は認められていないと考える。したがって、体重増加抑制と生殖器官の所見について両試験で一貫性はなく、生殖器への影響と体重増加抑制の関連、及びイヌ反復経口投与試験において回復試験が実施されていないため回復性は不明であるものの、生殖器官への影響がみられなかった 10mg/kg/day (BID) 投与時の AUC₀₋₂₄ (4 週時) が予定臨床用量 (125mg/body) 投与時の AUC の約 6 倍であること、卵巣所見については組織学的な変化がないこと、ラット生殖発生毒性試験において受胎能への影響はみられていないことから、本申請における適応が CINV であることを考慮し、現時点において更なる検討の必要性は低いと判断した。

(3) 肝臓及び甲状腺の発がん性について

機構は、マウス及びラットがん原性試験で認められた肝細胞腫瘍の発生率増加が、肝薬物代謝酵素誘導 (以下、「肝酵素誘導」) に伴う変化と判断されていることから、ヒトにおける安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬のラット 16 日間反復投与による肝酵素誘導試験 (TT#96-613-0) において、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、EFCOD 活性上昇、並びに CYP2B 及び CYP3A の誘導が認められた。一方、マウスにおける本薬の肝酵素誘導作用の直接的なデータは得られていないが、本薬のプロドラッグ (L-758298) のマウス 4 日間投与試験 (TT#94-258-0 及び TT#94-258-4) において、肝重量増加及び EFCOD 活性の上昇が認められた。

一方、フェノバルビタール (以下、「PB」: phenobarbital) をラットに投与した場合、同様な作用を有することが知られている (キャサレット&ドール トキシコロジー第 6 版 222-228, 2004)。本薬と PB の CYP2B 活性をそれぞれのラット対照群と比較すると、PB 80mg/kg 腹腔内投与時 (C_{max} 約 110 μ g/mL) に CYP2B 活性は 30~40 倍増加し (Pharm Res 23: 521-532, 2006)、本薬 125mg/kg 経口投与時 (C_{max} 1.22~3.76 μ g/mL) に CYP2B 活性は 1.89~2.74 倍増加した。ラットがん原性試験では、250mg/kg/day 以上で C_{max} が約 2~4 μ g/mL でプラトーに

達しているため (TT#01-105-0 及び TT#01-105-1)、本薬のラットにおける CYP2B 誘導の作用強度は PB を超えることはないと考えられる。

一方、ヒトでは 28 日間反復投与時 (40、80 及び 160mg/day) の血中濃度は単回投与時に比べて低値を示し、薬物代謝酵素誘導が示唆されたが (RC869A102)、本薬の臨床用量 (125/80mg/day) 投与時の薬物代謝酵素の誘導作用は、ミダゾラムの血漿中濃度を 0.8 倍に低下させる程度であった (P076)。

以上、本薬の肝酵素誘導作用は PB と同様の機序と考えられ、その程度はげっ歯類での投与可能な最高用量及び臨床用量のいずれにおいても PB を超えないと考えられる。PB ではヒトにおいて酵素誘導に起因する肝腫瘍が誘発されないことが疫学的に示されていること (キャサレット&ドール トキシコロジー第 6 版 835, 2004) から、本薬の投与によりげっ歯類で認められた肝細胞腫瘍はヒトへの外挿性に乏しいものと考えられる。

一方、機構は、申請者がラットがん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生率増加の作用機序を、肝酵素誘導による二次的変化と考察していることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であり、本薬は遺伝子傷害性を有さないことから、ラットで認められた甲状腺の腫瘍性病変は遺伝子傷害性に基づくものではないと考えられ、本薬の甲状腺ホルモン合成の直接阻害又は肝酵素誘導による二次的変化の可能性が考えられる。

本薬が直接的に甲状腺ホルモンの合成を阻害し、代償性の血清 TSH 濃度上昇により甲状腺機能が長期に亘って亢進したため腫瘍性変化が誘発された可能性もある。しかし、甲状腺ペルオキシダーゼを阻害して甲状腺ホルモンを低下させることが知られている物質 (スルファメトキサゾールやトリメトプリム) では、ラットと同様にイヌにおいても血清 TSH 濃度を上昇させて甲状腺の過形成や重量増加を誘発することが知られているが (Endocrine and Hormonal Toxicology: 33-66, 1999)、本薬ではラットに比べて全身暴露量が高かったイヌの反復投与毒性試験では甲状腺の過形成や重量増加は認められなかった。したがって、直接阻害の可能性は低いと考える。

肝代謝酵素誘導による二次的変化の可能性について、本薬のげっ歯類における肝臓に対する影響は、PB と同様の作用によると考えられること、PB は肝代謝酵素の第 1 相酵素 CYP 及び第 2 相酵素であるビリルビン抱合酵素の UDP-GT (uridine diphosphate glucuronyl transferase) を誘導すること、本薬投与によりラットで CYP の誘導 (TT#96-613-0) 及び T4 クリアランス速度の上昇が認められていたこと (TT#98-153-0) から、本薬を反復投与したラットの肝臓では UDP-GT 活性が上昇していたと推察される。したがって、甲状腺の腫瘍性病変は、本薬の肝薬物代謝酵素誘導に伴い甲状腺ホルモンクリアランスが亢進し、代償性の血清 TSH 濃度上昇により甲状腺機能が長期間亢進し、腫瘍性変化が誘発されたことによる可能性が高いと考えられる。なお、本作用機序は、T4 輸送酵素の種差からヒトへの外挿性に乏しいとされており (キャサレット&ドール トキシコロジー第 6 版 222-228, 2004 等)、ラットで認められた甲状腺の腫瘍性病変がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、本薬について PB と同程度の曝露量が得られれば、その肝酵素誘導能は PB を上回ると考えられるが、ラットに本薬高用量（1,500～2,000mg/kg/day）反復投与時の AUC は 31～39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で（TT#00-001-0、TT#00-001-1 及び TT#01-092-0）プラトーに達していることから、ラット生体内での肝酵素誘導能が PB を上回ることはないと考えられる。

一方、イヌではラットの約 50 倍の AUC が得られ、高用量投与（1,000mg/kg/day : AUC 1,620 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）時に肝重量増加がみられた以外、肝細胞傷害性の所見又は血液生化学的パラメータの変動は認められていない。

以上から、マウス及びラットががん原性試験で認められた肝臓及び甲状腺の腫瘍性病変は、イヌの反復投与試験成績を勘案すると、ヒトにおいて発現する可能性は低いと考える。本申請における本薬の適応は CINV に限定されており、かつ 1 コースの投与は最大 5 日に制限され、投与終了後 3 日目の血漿中ではほぼ消失すること（P067）等を考慮すると、肝臓及び甲状腺の腫瘍性病変の所見が認められていることを情報提供し注意喚起する必要があると考えられるが、申請者は適切に対応していたため、これを了承した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験には総て D 製剤（カプセル剤：5mg、25mg、40mg、80mg、125mg 及び 160mg）が用いられ、80mg 及び 125mg が申請製剤とされた。

なお、ヒト血漿中、尿中及び透析液中の本薬濃度は LC/MS/MS 法により測定された。

(1) *in vitro* 溶出性の検討（試験番号 社内資料及び P■QC016 : 3.2.P.5.4-1 及び 3.2.P.5.6-6）< 20■年 ■月～20■年 ■月>

国内臨床試験で用いられたカプセル剤（25mg、40mg、80mg 及び 125mg）の溶出挙動（日本薬局方 パドル法〈■使用〉）が比較され、そのプロファイルはほぼ同様であった。

また、本薬 80mg カプセル及び 125mg カプセル各 3 ロットの溶出挙動（日本薬局方 パドル法〈■使用〉）が比較され、そのプロファイルはほぼ同様であった。

(2) 国内第 I 相臨床試験（食事の影響）（試験番号 RC869A101 : 5.3.3.1-1）< 20■年 ■月～20■年 ■月>

「2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 国内第 I 相単回投与試験」の項参照

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験として評価資料 15 試験、参考資料 15 試験の計 30 試験が提出された（ヒト試験を用いた *in vitro* 試験を除く）。評価資料の概略は以下のとおりであるが、海外臨床薬理試験の安全性については、特段の事象が認められない限り、有害事象発現率、死亡例及び重篤な有害事象のみ記載することとした。なお、治験薬投与前に認められた有害事象については集計対象から除外した。

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 ② 血漿タンパク結合と血球移行性、及び (3) 代謝 ① 本薬の代謝物について、② 本薬の代謝に関与するヒト CYP 分子種、及び ③ 本薬及び代謝物の CYP 分子種に対する阻害作用」の項に記載した。

(2) 国内第 I 相単回投与試験 (試験番号 RC869A101 : 5.3.3.1-1) <20■■年■■月~20■■年■■月>

20~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 40mg、125mg、250mg、375mg 及び 500mg を空腹時又は食後に単回経口投与 (パネル A <40mg 及び 375mg>、パネル B <125mg 空腹時及び 125mg 食後> 及びパネル C <250mg 及び 500mg> (各用量ともプラセボ投与例 2 例を含む)) することとされた。なお、各パネルにおける投与間隔は 21 日間以上とされた。

総投与症例 31 例 (プラセボ 6 例 <延べ 12 例>、本薬投与 25 例 <40mg 8 例、125mg <空腹時> 8 例、250mg 8 例、375mg 8 例、500mg 8 例及び 125mg <食後> 7 例、延べ 47 例)) 全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 10 に示した。

<表 10 本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ>

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
40mg	829±136	3.0 (2.0, 4.0)	13.0±6.4	20.0±9.1	11.5±5.8
125mg (空腹時)	1,729±375	4.0 (3.0, 4.0)	35.4±7.5	22.9±2.7	10.5±1.9
250mg	2,604±613	3.0 (3.0, 4.0)	77.3±37.7	28.9±9.9	14.4±8.4
375mg	3,604±1,471	4.0 (3.0, 4.0)	90.9±37.3	31.5±12.3	16.3±9.6
500mg	4,211±1,114	4.0 (3.0, 24.0)	150±99	34.5±16.5	19.0±14.2
125mg (食後) ^{b)}	1,829±647	4.0 (4.0, 4.0)	45.6±14.3	25.0±2.4	11.6±1.6
幾何平均値比 ^{c)} [95%信頼区間]	1.08 [0.79, 1.48]	—	1.31 [0.97, 1.77]	—	—

平均値±標準偏差 (n=8)、—: 算出せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=7

c) 125mg 食後 / 125mg 空腹時

安全性について、有害事象はプラセボ投与時 8.3% (1/12 例)、40mg 投与時 37.5% (3/8 例)、125mg 投与時 (空腹時) 12.5% (1/8 例)、125mg 投与時 (食後) 28.6% (2/7 例)、250mg 投与時 50.0% (4/8 例)、375mg 投与時 37.5% (3/8 例) 及び 500mg 投与時 25.0% (2/8 例) に認められ、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) はプラセボ投与時 0.0% (0/12 例)、40mg 投与時 37.5% (3/8 例)、125mg 投与時 (空腹時) 12.5% (1/8 例)、125mg 投与時 (食後) 28.6% (2/7 例)、250mg 投与時 50.0% (4/8 例)、375mg 投与時 37.5% (3/8 例) 及び 500mg 投与時 25.0% (2/8 例) に認められた。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象は 40mg、250mg、375mg 及び 500mg 投与時に傾眠がそれぞれ 2 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 250mg 投与時に血気胸が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 国内第 I 相反復投与試験 (試験番号 RC869A102 : 5.3.3.1-3) <20■年 ■月~20■年 ■月>

20~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 39 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 部ではプラセボ、本薬 40mg、80mg 及び 160mg を朝食後に単回経口投与、第 2 部ではプラセボ、本薬 40mg、80mg 及び 160mg を 1 日 1 回朝食後に 28 日間反復経口投与することとされた。第 1 部と第 2 部の投与間隔は 1 週間以上とされた。

総投与症例 39 例 (プラセボ群 11 例、40mg 群 9 例、80mg 群 10 例及び 160mg 群 9 例) 全例が安全性解析対象とされ、本薬投与症例 28 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータ及び蓄積性を表 11 に示した。また、定常状態到達時間を推定するため、表 12 に反復経口投与時における各投与日の AUC₀₋₂₄ を比較した。

申請者は、表 12 の結果から、いずれの用量についても投与 14 日目では定常状態に達していないことが示唆されたと考察している。

<表 11 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ及び蓄積性>

投与量 (mg)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	蓄積性 ^{b)} [90%信頼区間]
40	単回	498.93±140.14	4.00 (3.00, 6.00)	6.34±1.39	10.27±0.97	—
	7 日目	644.35±184.98	4.00 (3.00, 6.00)	8.92±3.03	—	1.408 [1.198, 1.656]
	14 日目	542.02±137.78	4.00 (4.00, 8.00)	7.52±2.48	—	1.186 [1.035, 1.360]
	28 日目	513.86±97.47	4.00 (4.00, 6.00)	6.28±2.13	8.95±1.84	0.991 [0.823, 1.194]
80	単回	1,230.66±292.83	4.00 (4.00, 15.00)	17.33±3.25	8.22±1.37	—
	7 日目	1,749.44±889.03	4.00 (4.00, 6.00)	25.44±14.60	—	1.438 [1.085, 1.906] ^{c)}
	14 日目	1,447.78±734.56	4.00 (4.00, 6.00)	18.07±10.65	—	1.043 [0.780, 1.395] ^{c)}
	28 日目	1,131.05±573.27	4.00 (4.00, 6.00)	12.77±5.03	7.09±0.42	0.728 [0.586, 0.905] ^{c)}
160	単回	2,476.59±668.19	4.00 (4.00, 15.00)	37.25±8.79	9.63±2.99	—
	7 日目	6,722.16±2,597.69	4.00 (4.00, 15.00)	106.63±44.91	—	2.863 [2.327, 3.522]
	14 日目	5,190.20±2,314.87	4.00 (4.00, 8.00)	86.35±52.39	—	2.318 [1.738, 3.091]
	28 日目	4,067.65±2,514.50	4.00 (4.00, 8.00)	59.78±40.45	6.86±1.34	1.605 [1.205, 2.137]

幾何平均値±対数正規分布を仮定して計算した標準偏差 (n=9)、—: 算出せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 各投与日の AUC₀₋₂₄ (幾何平均値) / 単回投与時の AUC₀₋₂₄ (幾何平均値)

c) 単回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータを比較するため、単回又は反復投与のいずれかのみに参加した被験者を除いた (n=8)

<表 12 本薬反復経口投与時の各投与日の AUC₀₋₂₄ の比較>

投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ 比較対照群	幾何平均値比 [90%信頼区間]
40	14 日目/7 日目	0.842 [0.758, 0.936]
	28 日目/7 日目	0.704 [0.634, 0.782]
	28 日目/14 日目	0.836 [0.752, 0.928]
80	14 日目/7 日目	0.710 [0.640, 0.789]
	28 日目/7 日目	0.502 [0.452, 0.558]
	28 日目/14 日目	0.707 [0.636, 0.785]
160	14 日目/7 日目	0.810 [0.729, 0.900]
	28 日目/7 日目	0.561 [0.505, 0.623]
	28 日目/14 日目	0.692 [0.623, 0.769]

n=9

安全性について、有害事象はプラセボ群 27.3% (3/11 例)、40mg (単回) 群 0.0% (0/9 例)、40mg (反復) 群 22.2% (2/9 例)、80mg (単回) 群 11.1% (1/9 例)、80mg (反復) 群 11.1% (1/9 例)、160mg (単回) 群 0.0% (0/9 例) 及び 160mg (反復) 群 22.2% (2/9 例) に認められ、副作用はプラセボ群 18.2% (2/11 例)、40mg (単回) 群 0.0% (0/9 例)、

40mg（反復）群 11.1%（1/9 例）、80mg（単回）群 11.1%（1/9 例）、80mg（反復）群 11.1%（1/9 例）、160mg（単回）群 0.0%（0/9 例）及び 160mg（反復）群 22.2%（2/9 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は 160mg（反復）群に ALT 増加 2 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者における国内薬物動態試験（試験番号 ONO-7436-02 : 5.3.3.2-1）<20■年■月～20■年■月>

20～74 歳で中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（催吐性レベル 3 以上、National Comprehensive Cancer Network（以下、「NCCN」）ガイドライン〈Antiemesis V.1, 2004〉）が投与され、かつ複数コースにわたって同一の抗悪性腫瘍剤を投与される予定の日本人悪性腫瘍患者を対象（目標症例数 20 例）に、本薬及び DEX の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 13 のとおりとされた。本薬を抗悪性腫瘍剤投与 1 時間 30 分前に、DEX リン酸エステルナトリウム及びグラニセトロン塩酸塩（以下、「GRN」）を抗悪性腫瘍剤投与 30 分前に投与することとされた。2 日目以降は本薬を朝食後に、DEX リン酸エステルナトリウムを本薬投与 1 時間後に投与することとされた。

<表 13 用法・用量>

投与群	治験薬	投与経路	1 日目	2～3 日目	4～5 日目
40/25mg 群	本薬	経口	40mg	25mg	25mg
	DEX リン酸エステルナトリウム	静脈内	8mg	6mg	—
	GRN	静脈内	40µg/kg	—	—
125/80mg 群	本薬	経口	125mg	80mg	80mg
	DEX リン酸エステルナトリウム	静脈内	6mg	4mg	—
	GRN	静脈内	40µg/kg	—	—

総投与症例 20 例（本薬 40/25mg 群 10 例及び本薬 125/80mg 群 10 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬及び DEX の薬物動態パラメータを表 14 に示した。また、悪性腫瘍患者における DEX リン酸エステルナトリウム併用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} について、外国人[§]に対する日本人の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.09 [0.79, 1.52] 及び 1.12 [0.87, 1.45] であり、体重 1kg あたりの投与量で補正した場合、それぞれ 0.87 [0.66, 1.13] 及び 0.89 [0.73, 1.08] であった。

<表 14 本薬及び DEX の薬物動態パラメータ>

投与群	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h)	V_{ss} (L)
本薬 40/25mg	1 日目	536±105	3.0 (2.0, 9.0)	6,360±1,350	—	—
	5 日目	453±109	3.0 (2.0, 3.0)	5,420±1,680	—	—
本薬 125/80mg	1 日目	2,210±870	7.0 (3.0, 9.0)	30,000±8,700	—	—
	5 日目	3,070±850	3.0 (2.0, 9.0)	46,000±17,100	—	—
DEX リン酸エステルナトリウム 8mg (40/25mg 群)	147±27	—	899±287 ^{b)}	5.7±1.4	10.0±4.1	65.5±11.7
DEX リン酸エステルナトリウム 6mg (125/80mg 群)	121±17	—	1,020±300 ^{b)}	9.6±2.4	6.5±2.5	74.6±14.3

平均値±標準偏差 (n=10)、—: 算出せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) $AUC_{0-\infty}$

[§] ドセタキセルとの海外薬物相互作用試験 (P051) の外国人悪性腫瘍患者における C_{max} 及び AUC_{0-24} を用いた

安全性について、初回コースにおける有害事象は 40/25mg 群 100.0% (10/10 例) 及び 125/80mg 群 100.0% (10/10 例) に認められ、副作用は 40/25mg 群 30.0% (3/10 例) 及び 125/80mg 群 80.0% (8/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 15 に示した。

<表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	40/25mg 群 (10 例)		125/80mg 群 (10 例)		有害事象	40/25mg 群 (10 例)		125/80mg 群 (10 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	10	100.0%	10	血中ブドウ糖増加	20.0%	2	40.0%	4
白血球数減少	70.0%	7	90.0%	9	γ -GTP 増加	10.0%	1	40.0%	4
食欲不振	90.0%	9	80.0%	8	赤血球数減少	70.0%	7	30.0%	3
疲労	90.0%	9	70.0%	7	血中クレアチニン増加	40.0%	4	30.0%	3
悪心	70.0%	7	70.0%	7	好中球数増加	30.0%	3	30.0%	3
血中尿素増加	100.0%	10	60.0%	6	不眠症	20.0%	2	30.0%	3
便秘	60.0%	6	60.0%	6	リンパ球数減少	50.0%	5	20.0%	2
しゃっくり	60.0%	6	60.0%	6	浮腫	30.0%	3	20.0%	2
ヘモグロビン減少	80.0%	8	50.0%	5	下痢	30.0%	3	20.0%	2
好中球数減少	60.0%	6	50.0%	5	発熱	20.0%	2	20.0%	2
血小板数減少	60.0%	6	50.0%	5	発疹	20.0%	2	20.0%	2
ヘマトクリット減少	80.0%	8	40.0%	4	体重増加	0.0%	0	20.0%	2
血中ナトリウム減少	60.0%	6	40.0%	4	湿性咳嗽	0.0%	0	20.0%	2
タンパク尿	60.0%	6	40.0%	4	尿中ブドウ糖陽性	20.0%	2	10.0%	1
血中クロール減少	50.0%	5	40.0%	4	頭痛	20.0%	2	10.0%	1
ALT 増加	20.0%	2	40.0%	4	嘔吐	20.0%	2	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 40/25mg 群で「血小板減少」及び「洞性徐脈」が各 1 例、125/80mg 群で「血小板減少」が 1 例認められ、40/25mg 群の洞性徐脈は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 肝機能障害者における海外薬物動態試験 (試験番号 P056 : 5.3.3.3-2) <20■年■月～20■年■月>

18 歳以上で軽度 (Child-Pugh scale 5～6) 及び中等度 (Child-Pugh scale 7～9) の慢性肝機能障害患者、並びに健康成人を対象 (目標症例数 40 例) に、本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目に本薬 125mg、2 及び 3 日目に本薬 80mg を朝食後に経口投与することとされた。

総投与症例 40 例 (軽度肝機能障害患者 10 例、中等度肝機能障害患者 10 例及び健康成人 20 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、健康成人に対する軽度又は中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、表 16 のとおりであった。申請者は、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考察している。

<表 16 健康成人に対する肝機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値比>

	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (ng·h/mL)	
	投与 1 日目	投与 3 日目	投与 1 日目	投与 3 日目
軽度肝機能障害患者	2,115	1,950	30,248	32,604
健康成人	2,282	3,135	33,934	50,834
幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{a)}	0.85 [0.68, 1.07]	0.62 [0.48, 0.80]	0.89 [0.74, 1.08]	0.64 [0.50, 0.83]
中等度肝機能障害患者	2,223	2,775	29,800	47,199
健康成人	2,129	2,656	27,708	41,825
幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{b)}	1.04 [0.81, 1.34]	1.05 [0.83, 1.32]	1.08 [0.92, 1.26]	1.13 [0.94, 1.35]

幾何平均値 (n=10)

^{a)} 軽度肝機能障害者の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-24}

^{b)} 中等度肝機能障害者の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-24}

安全性について、有害事象は軽度肝機能障害患者 50.0% (5/10 例)、中等度肝機能障害患者 70.0% (7/10 例) 及び健康成人 60.0% (12/20 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(6) 腎機能障害者における海外薬物動態試験 (試験番号 P057 : 5.3.3.3-3) <20■年■月～20■年■月>

18～75 歳で腎機能障害者 (クレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m² 未満 (以下、「SRI」 : severe renal insufficiency)、血液透析を必要とする腎機能障害者 (以下、「ESRD」 : end-stage renal disease) 及び健康成人 (クレアチニンクリアランスが 80mL/min/1.73m² 超) を対象 (目標症例数 32 例) に、本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 部の第 1 期では ESRD 患者 (本薬投与 48 時間後に血液透析を開始) 及び健康成人に、第 2 期では第 1 期と同一の ESRD 患者 (本薬投与 4 時間後に血液透析を開始) に本薬 240mg を食後に単回経口投与することとされ、第 2 部では SRI 患者及び健康成人に本薬 240mg を食後に単回経口投与することとされた。第 1 部の第 1 期と第 2 期の間には 7 日間以上の休薬期間が設定された。

総組入れ症例 33 例 (ESRD 患者 8 例、SRI 患者 9 例及び健康成人 16 例) 全例が安全性解析対象とされ、治験薬投与前に痛風のため中止された 1 例を除く 32 例 (ESRD 患者 8 例、SRI 患者 8 例及び健康成人 16 例) が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、健康成人に対する ESRD 又は SRI 患者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値比 [90%信頼区間]、及び本薬の薬物動態に及ぼす血液透析の影響を表 17 に示した。申請者は、健康成人と比較して ESRD 又は SRI 患者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は低下傾向にあるが、血漿中タンパク非結合型未変化体 (血漿中タンパク非結合率及び血漿中の本薬の AUC_{0-∞} から算出) の AUC_{0-∞} は同程度であったため、臨床上重要な影響を及ぼす可能性は少ないと考察している。

<表 17 健康成人に対する腎機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値比及び血液透析が本薬の薬物動態に与える影響>

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
ESRD 患者 (投与 48 時間後に血液透析開始)	2,004.7 [1,736.0, 2,315.0]	42,072.4 [35,326.8, 50,106.0]
健康成人 (ESRD 患者対照)	2,967.0 [2,569.3, 3,426.2]	72,992.8 [61,289.7, 86,930.6]
幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{a)}	0.68 [0.55, 0.83]	0.58 [0.45, 0.74]
SRI 患者	2,561.1 [1,970.4, 3,328.9]	77,206.2 [60,923.9, 97,840.1]
健康成人 (SRI 患者対照)	3,778.3 [2,906.9, 4,911.0]	97,986.7 [77,321.9, 124,174.2]
幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{b)}	0.68 [0.47, 0.98]	0.79 [0.56, 1.10]
ESRD 患者 (投与 4 時間後に血液透析開始)	2,575.2 [2,092.4, 3,169.4]	41,125.1 [37,968.9, 44,543.7]
幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{c)}	1.28 [0.96, 1.72]	0.98 [0.87, 1.09]

幾何平均値 [90%信頼区間] (n=8)

^{a)} ESRD 患者 / 健康成人

^{b)} SRI 患者 / 健康成人

^{c)} 投与 4 時間後に血液透析開始 / 投与 48 時間後に血液透析開始

安全性について、有害事象は ESRD 患者 87.5% (7/8 例)、SRI 患者 100.0% (8/8^{**}例) 及び健康成人 37.5% (6/16 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

^{**} 安全性解析対象から投与前に 1 例脱落した 1 例が除外された

(7) 国内外の薬物動態比較試験（試験番号 P083 : 5.3.3.3-4）＜20■■年■■月～20■■年■■月＞

18 歳以上 45 歳以下の日本人及び外国人の健康成人（目標症例数 32 例）を対象に、本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 160mg を 1 日 1 回夕食後に 42 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 31 例（日本人：プラセボ群 2 例及び本薬群 14 例、外国人：プラセボ群 2 例及び本薬群 13 例）全例が安全性解析対象とされ、被験者の都合により投与 1 日目に中止された 1 例を除く本薬群 26 例（日本人 14 例及び外国人 12 例）が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータ及び外国人に対する日本人の薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] を表 18 に示した。

＜表 18 本薬を 1 日 1 回夕食後に 42 日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ＞

投与量 (160mg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
	7 日目	42 日目	7 日目	42 日目	7 日目	42 日目
日本人	5,694.7	2,759.2	4.0 (2.0, 8.0)	3.5 (3.0, 8.0)	87,341.6	39,921.6
外国人 ^{b)}	5,910.9	2,923.7	4.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 8.0)	75,294.8	37,502.9
幾何平均値比 (日本人/外国人) [90%信頼区間]	0.96 [0.72, 1.30]	0.94 [0.72, 1.24]	—	—	1.16 [0.84, 1.59]	1.06 [0.78, 1.45]

幾何平均値、—：算出せず、n=14

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=12

安全性について、有害事象は本薬群で日本人 85.7% (12/14 例) 及び外国人 84.6% (11/13 例) 及びプラセボ群で日本人 50.0% (1/2 例) 及び外国人 100.0% (2/2 例) に認められ、副作用は本薬群で日本人 85.7% (12/14 例) 及び外国人 69.2% (9/13 例) 及びプラセボ群で日本人 50.0% (1/2 例) 及び外国人 100.0% (2/2 例) に認められた。本薬群で 10.0%以上に認められた有害事象は、頭痛（本薬群の日本人 57.1% (8/14 例)、本薬群の外国人 23.1% (3/13 例)、プラセボ群の日本人 50.0% (1/2 例) 及びプラセボ群の外国人 100.0% (2/2 例)）、疲労（本薬群の日本人 35.7% (5/14 例)、本薬群の外国人 23.1% (3/13 例) 及びプラセボ群の外国人 50.0% (1/2 例)）、鼻咽頭炎（本薬群の外国人 15.4% (2/13 例) 及びプラセボ群の外国人 50.0% (1/2 例)）、浮動性めまい（本薬群の日本人 7.1% (1/14 例) 本薬群の外国人 15.4% (2/13 例) 及びプラセボ群の外国人 50.0% (1/2 例)）、傾眠（本薬群の日本人 14.3% (2/14 例)、本薬群の外国人 7.7% (1/13 例) 及びプラセボ群の外国人 50.0% (1/2 例)）、上腹部痛（本薬群の日本人 14.3% (2/14 例)）、食欲増進（本薬群の外国人 15.4% (2/13 例)）、日焼け（本薬群の外国人 15.4% (2/13 例)）及び背部痛（本薬群の外国人 15.4% (2/13 例)）であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(8) DEX、OND及びミダゾラム併用時の海外薬物相互作用試験（試験番号 P041 : 5.3.3.4-4）＜19■■年■■月～20■■年■■月＞

18 歳以上 45 歳以下の健康成人（目標症例数 51 例）を対象に、① 本薬と制吐療法の標準治療（DEX 及びオンダンセトロン塩酸塩（以下、「OND」：ondansetron hydrochloride））における薬物相互作用、② 本薬が DEX の血漿中濃度に与える影響、③ 本薬がミダゾラムの血漿中濃度に与える影響を検討する目的で、① 非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験、②

非盲検無作為化 5 群 3 期クロスオーバー試験、③ 非盲検無作為化並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 19 のとおりとされた。A、F、G 及び H 群について、1 日目は本薬投与 30 分後に DEX 及び OND を、2 日目～5 日目は本薬投与直後に DEX を投与することとされ、B 及び E 群の 1 日目における DEX 及び OND はほぼ同時に投与することとされた。また、I 及び J 群について、1 及び 5 日目は本薬投与 60 分後にミダゾラムを投与することとされた。なお、各群とも朝食後に投与することとされ、①及び②の各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間が設定された。

<表 19 用法・用量>

	投与群	1 日目	2 日目～5 日目
①	A 群	本薬 375mg (p.o.)、DEX 20mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	本薬 250mg (p.o.)、DEX 8mg (p.o.)
	B 群	DEX 20mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	DEX 8mg (p.o.)
	C 群	本薬 375mg (p.o.)	本薬 250mg (p.o.)
②	D 群	本薬 125mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)
	E 群	DEX 20mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	DEX 8mg (p.o.)
	F 群	本薬 125mg (p.o.)、DEX 20mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	本薬 80mg (p.o.)、DEX 8mg (p.o.)
	G 群	本薬 125mg (p.o.)、DEX 12mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	本薬 80mg (p.o.)、DEX 4mg (p.o.)
③	H 群	本薬 40mg (p.o.)、DEX 20mg (p.o.)、OND 32mg (i.v.)	本薬 25mg (p.o.)、DEX 8mg (p.o.)
	I 群 ^{a)}	本薬 125mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)
	J 群 ^{a)}	本薬 40mg (p.o.)	本薬 25mg (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

^{a)} 本薬投与 1 日目の 3～7 日前、投与 1 日目及び 5 日目の本薬投与 1 時間後にミダゾラム 2mg を単回経口投与することとされた。

総投与症例 49 例^{††} (① 19 例、② 20 例及び③ 16 例) が安全性解析対象とされ、①において治験を完了できなかった 4 例を除く 45 例 (① 15 例、② 20 例、③ 16 例) が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬又は各併用薬の AUC に及ぼす影響を表 20～表 23 に示した。

<表 20 本薬の AUC₀₋₂₄ への影響>

	投与日	本薬と標準療法併用時における 本薬の AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	本薬単独投与時における 本薬の AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	幾何平均値比 [90%信頼区間]
①	1 日目	63,512.3 (A 群)	56,941.0 (C 群)	1.12 [1.01, 1.24] (A 群/C 群)
		24,309.0 (F 群)		1.30 [1.15, 1.46] (F 群/D 群)
②	1 日目	22,934.3 (G 群)	18,714.5 (D 群)	1.23 [1.09, 1.38] (G 群/D 群)
		22,531.3 (F 群)		0.98 [0.85, 1.14] (F 群/D 群)
	5 日目	19,488.2 (G 群)	23,004.8 (D 群)	0.85 [0.73, 0.98] (G 群/D 群)

幾何平均値

<表 21 DEX の AUC₀₋₂₄ への影響>

	投与日	本薬と標準療法併用時における DEX の AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	標準療法投与時における DEX の AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	幾何平均値比 [90%信頼区間]
①	1 日目	2,305.4 (A 群)	899.0 (B 群)	2.56 [2.21, 2.97] (A 群/B 群)
		1,943.0 (F 群)		2.17 [1.95, 2.40] (F 群/E 群)
②	1 日目	1,160.4 (G 群)	896.7 (E 群)	1.29 [1.17, 1.44] (G 群/E 群)
		1,300.3 (H 群)		1.45 [1.31, 1.61] (H 群/E 群)
		641.8 (F 群)		2.20 [1.89, 2.55] (F 群/E 群)
		302.5 (G 群)		1.03 [0.89, 1.20] (G 群/E 群)
	5 日目	355.1 (H 群)	292.4 (E 群)	1.21 [1.05, 1.41] (H 群/E 群)

幾何平均値

<表 22 OND の AUC_{0-∞} への影響>

	投与日	本薬と標準療法併用時における OND の AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	標準療法投与時における OND の AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値比 [90%信頼区間]
①	1 日目	1,456.5 (A 群)	1,268.3 (B 群)	1.15 [1.05, 1.26] (A 群/B 群)

幾何平均値

^{††} ① に参加した 6 例が ② 及び ③ に再度登録された

<表 23 ミダゾラムの AUC_{0-∞}への影響>

	投与日	本薬とミダゾラム併用時における ミダゾラムの AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	ミダゾラム単独投与時における ミダゾラムの AUC _{0-∞} (ng・h/mL) ^{a)}	幾何平均値比 [95%信頼区間] ^{b)}
③	1 日目	52.1 (I 群)	23.0	2.27 [1.64, 3.14]
		37.7 (J 群)	30.8	1.22 [0.93, 1.61]
	5 日目	75.7 (I 群)	23.0	3.30 [2.39, 4.56]
		31.4 (J 群)	30.8	1.02 [0.77, 1.35]

幾何平均値

^{a)} 本薬投与 1 日目の 3~7 日前投与時

^{b)} (I 群又は J 群の本薬投与 1 又は 5 日目) / (I 群又は J 群の本薬投与の 7 又は 3 日前 (ミダゾラム投与開始 1 又は 5 日目))

安全性について、有害事象^{††}は A 群 75.0% (12/16 例)、B 群 77.8% (14/18 例)、C 群 52.9% (9/17 例)、D 群 33.3% (4/12 例)、E 群 66.7% (8/12 例)、F 群 83.3% (10/12 例)、G 群 75.0% (9/12 例)、H 群 41.7% (5/12 例)、I 群 12.5% (1/8 例) 及び J 群 25.0% (2/8 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(9) ケトコナゾール及びリファンピシンの海外薬物相互作用試験 (試験番号 P046 : 5.3.3.4-5) <19■年■月~20■年■月>

18 歳以上 55 歳以下の健康成人を対象 (目標症例数 24 例) に、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン及び CYP3A4 阻害作用を示すケトコナゾールと本薬の併用時における薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検無作為化 4 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

リファンピシンの影響を検討した第 1 部 (A 群及び B 群) 及びケトコナゾールの影響を検討した第 2 部 (C 群及び D 群) から構成された。

用法・用量は、総て朝食後に経口投与され、A 群では本薬 375mg を単回投与、B 群ではリファンピシン 600mg を 14 日間反復投与後、9 日目に本薬 375mg を単回投与、C 群では本薬 125mg を単回投与、D 群ではケトコナゾール 400mg を 10 日間反復投与後、5 日目に本薬 125mg を単回投与することとされた。A 群と B 群、C 群と D 群の間には 21 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 24 例 (第 1 部 12 例及び第 2 部 12 例) が安全性解析対象とされ、A 群の投与が中止された 1 例及び C 群の血漿中薬物濃度が検出されなかった 1 例を除く 22 例 (第 1 部 11 例及び第 2 部 11 例) が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬単独投与時 (A 群及び C 群) に対するリファンピシン又はケトコナゾール併用時 (B 群及び D 群) の本薬の薬物動態パラメータの幾何平均値比 [95%信頼区間] は、リファンピシン併用時で C_{max} 0.38 [0.30, 0.47] 及び AUC_{0-∞} 0.09 [0.07, 0.12]、ケトコナゾール併用時で C_{max} 1.52 [1.28, 1.81] 及び AUC_{0-∞} 4.78 [3.80, 6.00] であった。

安全性について、有害事象は A 群 8.3% (1/12 例)、B 群 25.0% (3/12 例)、C 群 0.0% (0/12 例) 及び D 群 16.7% (2/12 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(10) ジゴキシンの海外薬物相互作用試験 (試験番号 P047 : 5.3.3.4-6) <20■年■月~20■年■月>

^{††} A~C 群では安全性解析対象から治験薬投与前に脱落した被験者 (A 群 3 例、B 群 1 例及び C 群 2 例) が除外され、D~H 群では 5 群 3 期クロスオーバー試験のため、各群あたり 12 例ずつ投与された

18 歳以上 45 歳以下の健康成人を対象（目標症例数 12 例）に、本薬がジゴキシンの血漿中濃度及び尿中排泄に及ぼす影響、本薬とジゴキシンの併用時の安全性及び忍容性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ジゴキシシン 0.25mg が朝食後に 13 日間反復経口投与され、A 群はジゴキシシン投与 7 日目に本薬 125mg、8～11 日目に本薬 80mg が朝食後に経口投与することとされ、B 群はジゴキシシン投与 7～11 日目にプラセボが朝食後に経口投与することとされた。各投与期の間には 14 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象とされ、CYP3A4 阻害剤であるシプロフロキサシンが併用投与された 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬非併用時（B 群）に対する本薬併用時（A 群）のジゴキシシンの薬物動態パラメータの幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、ジゴキシシン投与 7 日目（本薬又はプラセボ投与 1 日目）で C_{max} 1.04 [0.89, 1.23]、 AUC_{0-24} 0.99 [0.91, 1.09] 及び投与 24 時間後までの尿中排泄量（以下、「 $U_{e, 0-24}$ 」）0.91 [0.80, 1.04]、ジゴキシシン投与 11 日目（本薬又はプラセボ投与 5 日目）で C_{max} 1.02 [0.92, 1.14]、 AUC_{0-24} 0.93 [0.83, 1.05] 及び $U_{e, 0-24}$ 1.00 [0.91, 1.09] であった。

安全性について、有害事象は A 群 41.7%（5/12 例）及び B 群 50.0%（6/12 例）に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(11) GRN との海外薬物相互作用試験（試験番号 P050 : 5.3.3.4-7）<20■■年■■月～20■■年■■月>

18 歳以上 45 歳以下の健康成人を対象（目標症例数 18 例）に、本薬が GRN の薬物動態に及ぼす影響、本薬及び GRN 併用投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、投与群 A では本薬 125mg 及び GRN 2mg を朝食後に経口投与し、投与 24 時間後及び 48 時間後に、本薬 80mg を朝食後に経口投与することとされた。投与群 B では GRN 2mg のみ朝食後に単回経口投与することとされた。各投与期の間には 14 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 18 例全例が安全性解析対象とされ、A 群の血漿中濃度が定量限界未満であった 1 例を除く 17 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬非併用時（B 群）に対する本薬併用時（A 群）の GRN の薬物動態パラメータの幾何平均値比〔90%信頼区間〕は C_{max} 1.00 [0.87, 1.13] 及び $AUC_{0-\infty}$ 1.10 [0.96, 1.26] であった。

安全性について、有害事象は A 群 22.2%（4/18 例）及び B 群 16.7%（3/18 例）に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(12) ドセタキセルとの海外薬物相互作用試験（試験番号 P051 : 5.3.3.4-8）<20■■年■■月～20■■年■■月>

19歳以上でドセタキセル（以下、DTX）60～100mg/m²の単剤による化学療法を2コース実施する予定の固形悪性腫瘍患者を対象（目標症例数20例）に、本薬がDTXの薬物動態に及ぼす影響、本薬とDTX併用時の忍容性を検討する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が海外3施設で実施された。

用法・用量は、A群では1日目にDTX（60～100mg/m²）を1時間以上かけて静脈内投与することとされ、B群では1日目に本薬125mgを経口投与、本薬投与1時間後にDTX（60～100 mg/m²）を1時間以上かけて静脈内投与、2日目及び3日目に本薬80mgが朝食後に経口投与することとされた。

総投与症例11例全例が安全性解析対象とされ、肝機能が安定せず、薬物動態の結果に影響を及ぼす可能性のある併用薬が使用された1例を除く10例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬非併用時（A群）に対する本薬併用時（B群）のDTXの薬物動態パラメータの幾何平均値比〔90%信頼区間〕はC_{max} 0.95〔0.84, 1.09〕及びAUC_{0-∞} 0.96〔0.84, 1.10〕であった。

安全性について、有害事象はA群90.0%（9/10^{§§}例）及びB群100.0%（11/11例）に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はA群で「発熱性好中球減少症」が1例認められたが、本薬との因果関係は否定された。

(13) メチルプレドニゾンとの海外薬物相互作用試験（試験番号 P064 : 5.3.3.4-9） <20■年■月～20■年■月>

18歳以上45歳以下の健康成人を対象（目標症例数10例）に、本薬がメチルプレドニゾン（以下、mPSL : methylprednisolone）の薬物動態に及ぼす影響、本薬とmPSL併用時の安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検2群2期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、A群では1日目に本薬125mg、2及び3日目に本薬80mgが朝食後に経口投与され、1日目は本薬投与30分後にmPSL 125mgが静脈内投与され、2及び3日目は本薬投与と同時にmPSL 40mgが経口投与され、B群ではA群の本薬の代わりにプラセボが投与された。各投与期の間には12日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例10例全例が安全性及びmPSL経口投与時の薬物動態解析対象とされ、mPSL静脈内投与時に異常な血漿中濃度推移を示した2例を除く8例がmPSL静脈内投与時の薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬非併用時（B群）に対する本薬併用時（A群）のmPSLの薬物動態パラメータの幾何平均値比〔95%信頼区間〕はmPSL静脈内投与時（1日目）で静脈内投与直後の血漿中濃度（C_{coi}）0.78〔0.64, 0.94〕及びAUC₀₋₂₄ 1.34〔1.17, 1.52〕、mPSL経口投与時（3日目）でC_{max} 1.46〔1.31, 1.63〕及びAUC₀₋₂₄ 2.46〔2.24, 2.72〕であった。

安全性について、有害事象は、A群40.0%（4/10例）及びB群40.0%（4/10例）に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

^{§§} 治験薬の投与が中止された1例が除外された

(14) ワルファリンとの海外薬物相互作用試験（試験番号 P067：5.3.3.4-10）＜20■年■月～20■年■月＞

18歳以上45歳以下（第2部では55歳以下）の健康成人を対象（目標症例数：第1部26例及び第2部12例）に、第1部では本薬がワルファリンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響、本薬とワルファリン併用時の安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が、第2部ではCINVに対する3日間の本薬治療レジメンにおける本薬の薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、第1部の第1期ではワルファリン5mg/日が1日目から4日目まで経口投与され、その後、プロトロンビン時間の国際標準比（以下、「INR」：international normalized ratio）1.3～1.8が得られるようにワルファリンの用量が調節された。プロトロンビン時間のINRが4日間連続目標範囲内で安定時のワルファリンの用量で10～12日間反復経口投与され、第2期に移行することとされた。第2期では、1日目に本薬125mg、2及び3日目に本薬80mgを朝食後に経口投与することとされ、維持用量のワルファリンを7日目まで投与することとされ（本薬群）、また、本薬の代わりにプラセボを投与することとされた（プラセボ群）。

第2部では、1日目に本薬125mg、2及び3日目に本薬80mgを朝食後に経口投与することとされた。

第1部の第1期に組み入れられた25例全例が安全性解析対象とされ、有害事象のため第2期へ移行しなかった2例を除く23例（プラセボ群12例及び本薬群11例）が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。第2部の総投与症例12例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

第1部の薬物動態について、本薬非併用時（プラセボ群）に対する本薬併用時（本薬群）のワルファリン（S体及びR体）の薬物動態パラメータのベースラインとの比の幾何平均値比〔90%信頼区間〕はワルファリン（S体）で C_{max} 0.96〔0.90, 1.04〕及び AUC_{0-24} 0.96〔0.92, 1.01〕、ワルファリン（R体）で C_{max} 1.05〔0.98, 1.12〕及び AUC_{0-24} 1.04〔1.00, 1.08〕であった。

薬学的作用について、本薬非併用時（プラセボ群）に対する本薬併用時（本薬群）のプロトロンビン時間のINRのベースラインとの比の幾何平均値比〔95%信頼区間〕は3日目1.00〔0.95, 1.06〕及び8日目0.89〔0.82, 0.97〕であった。

第2部の薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表24に示した。

＜表24 健康成人における本薬投与時（1日目125mg、2及び3日目80mg）の薬物動態パラメータ＞

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}
投与1日目	1,539	19,455	4.0	—
投与3日目	1,356	20,149	4.0	8.63
幾何平均値比〔95%信頼区間〕 ^{c)}	—	1.04〔0.84, 1.28〕	—	—

幾何平均値、—：算出せず

a) 中央値

b) 調和平均値

c) 投与3日目 / 投与1日目

安全性について、有害事象は第1部の第1期72.0%（18/25例）、第2期プラセボ群50.0%（6/12例）及び第2期本薬群9.1%（1/11例）に認められ、第2部では91.7%（11/12

例)に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(15) ビノレルビンとの海外薬物相互作用試験 (試験番号 P101 : 5.3.3.4-14) <20■年■月～20■年■月>

18歳以上でビノレルビン(25～30mg/m²)によるがん化学療法を2コース以上受ける予定の悪性腫瘍患者を対象(目標症例数12例)に、本薬、DEX及びONDの併用投与がビノレルビンの薬物動態に及ぼす影響、併用投与時の忍容性を検討する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、ビノレルビン25～30mg/m²を3回(1日目、8日目及び15日目)静脈内投与することとされた(非併用群)。また、ビノレルビンに、本薬、DEX及びONDを併用投与することとされ(併用群)、1日目に本薬125mg及びDEX12mgを朝食後(ビノレルビン投与1時間前)に経口投与、OND32mgを本薬及びDEX投与30分後に静脈内投与することとされ、2及び3日目に本薬80mg及びDEX8mgを朝食後に経口投与、4日目にDEX8mgを朝食後に経口投与することとされた。ビノレルビンによるがん化学療法は1コース28日間であるため、各投与期の投与間隔は28日間以上とされた。

総投与症例14例全例が安全性解析対象とされ、有害事象により投与中止された2例を除く12例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、非併用群に対する併用群のビノレルビンの薬物動態パラメータ(幾何平均値比[90%信頼区間])は投与1日目でC_{coi}1.16[1.01, 1.33]及びAUC_{0-∞}1.01[0.93, 1.10]、投与8日目でC_{coi}1.18[1.03, 1.36]及びAUC_{0-∞}1.00[0.92, 1.08]であった。

安全性について、有害事象は非併用群85.7%(12/14例)及び併用群100.0%(13/13例)に認められた。

死亡例は非併用群に「上部消化管出血」による1例が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は非併用群で「上大静脈閉塞」が1例、併用群で「尿路感染」が2例、「肝機能異常」が1例認められ、尿路感染及び肝機能異常の各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(16) ヒト脳内NK₁受容体占有率試験 (試験番号 P075 : 5.3.4.1-4) <20■年■月～20■年■月>

18歳以上55歳以下の健康成人男性を対象(目標症例数24例)に、陽電子放射断層撮影(以下、「PET」: Positron Emission Tomography)を用いて本薬の脳内NK₁受容体占有率と血漿中濃度との関係、本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化非盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、第1部は本薬15mg、40mg又は160mgを朝食後に42～46日間反復経口投与することとされ、第2部は本薬80mg又は125mgを朝食後に41～47日間反復経口投与することとされた。

総投与症例19例(日本人8例及び外国人11例)全例が安全性解析対象とされ、2回目のPETが実施できなかった外国人1例を除く18例がPET及び薬物動態解析対象とされた。

本薬の脳内 NK₁ 受容体占有率***と血漿中濃度との関係について、本薬最終投与 24 時間後の線条体中 NK₁ 受容体占有率は、本薬 15mg 投与時は外国人で低めに推移しているものの、本薬 40mg 以上の投与時で約 80%以上の占有率を示した。また、本薬の血漿中濃度と線条体中 NK₁ 受容体占有率の関係を Hill 式に当てはめて解析すると、線条体の NK₁ 受容体を 90% 占有する際の本薬の血漿中濃度の推定値 [95%信頼区間] は日本人 502.8ng/mL [15.8ng/mL, 989.8ng/mL] と外国人 284.6ng/mL [148.5ng/mL, 420.6ng/mL] で有意な差は認められなかった。

安全性について、有害事象は日本人 100.0% (8/8 例) 及び外国人 72.7% (8/11 例) に認められ、副作用は日本人 100.0% (8/8 例) 及び外国人 72.7% (8/11 例) に認められた。日本人又は外国人のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は、ALT 増加 (日本人 4 例及び外国人 2 例)、頭痛 (日本人 4 例及び外国人 1 例)、下痢 NOS (日本人 2 例)、疲労 (日本人 1 例及び外国人 2 例) 及び鼻咽頭炎 (外国人 5 例) であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 日本人と外国人の薬物動態について

相談者は、健康成人及び悪性腫瘍患者における日本人と外国人での本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

健康成人における本薬の薬物動態について、体重補正後の日本人及び外国人での薬物動態パラメータ及びその幾何平均値比は表 25 のとおりである (体重補正前の試験成績については、「<提出された資料の概略> (7) 国内外の薬物動態比較試験 (P083)」の項参照)。

<表 25 本薬を 1 日 1 回夕食後に 42 日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ (体重補正後) >

投与量 (160mg)	C _{max} (kg/L)		AUC ₀₋₂₄ (kg·h/L)	
	7 日目	42 日目	7 日目	42 日目
日本人	2.41	1.17	36.9	16.9
外国人 ^{a)}	2.73	1.35	34.8	17.3
幾何平均値比 (日本人/外国人) [90%信頼区間]	0.88 [0.65, 1.20]	0.86 [0.63, 1.18]	1.06 [0.74, 1.51]	0.97 [0.68, 1.38]

幾何平均値、n=14

^{a)} n=12

また、悪性腫瘍患者における、体重補正後の日本人及び外国人の薬物動態パラメータ及びその幾何平均値比は表 26 のとおりである (体重補正前の試験成績については、「<提出された資料の概略> (4) 催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者における国内薬物動態試験 (ONO-7436-02)」の項参照)。

<表 26 本薬 125mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ (体重補正後) >

投与量 (125mg)	C _{max} (kg/L)	AUC ₀₋₂₄ (kg·h/L)
日本人 ^{a)}	0.950±0.283	13.1±3.3
外国人 ^{b)}	1.12±0.41	14.5±2.8
幾何平均値比 (日本人/外国人) [90%信頼区間]	0.87 [0.66, 1.13]	0.89 [0.73, 1.08]

算術平均値±標準偏差、n=10

^{a)} DEX、GRN 及び抗悪性腫瘍剤併用時のデータ

^{b)} DTX 併用時のデータ

*** 線条体における特異的な ¹⁸F-L-829165 の取込みを NK₁ 受容体への結合の指標とし、測定された

以上から、健康成人及び悪性腫瘍患者のいずれにおいても本薬の薬物動態に日本人と外国人で大きな差はないと考えられ、本薬の有効性及び安全性に及ぼす薬物動態の影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

悪性腫瘍患者における薬物動態（表 26）について、日本人のデータは DEX、GRN 及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤併用時のデータであり、一方で外国人のデータは DTX 併用時のデータであり、患者背景が均一とは判断できないことから、本薬の薬物動態について日本人と外国人での差異を論じることは困難と考える。

一方、健康成人では、臨床予定用法・用量（1 日日本薬 125mg、2 日目以降 80mg）とは異なる本薬 160mg 反復経口投与時では、バラツキは大きいものの本薬の薬物動態パラメータについて体重補正の有無にかかわらず国内外で大きな差異は認められないことは示唆される（表 18〈「提出された資料の概略」(7) 国内外の薬物動態比較試験（P083）」の項〉及び表 25 参照）。

以上より、臨床予定用法・用量（1 日日本薬 125mg、2 日目以降 80mg）及び悪性腫瘍患者における本薬の薬物動態の国内外差については十分な比較評価が困難であるが、健康成人における本薬単独投与時の薬物動態に国内外で大きな差異は認められていないことは示唆されたと考える。

(2) 併用薬との薬物相互作用について

非臨床薬物動態試験から、本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが、CYP3A4 阻害作用も有することが示唆された（「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要〈提出された資料の概略〉(3) 代謝」の項参照）。

申請者は、ヒトの代謝過程における薬物間相互作用について、以下のように検討した。

① 代表的な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との相互作用について

CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール及び CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの相互作用を検討したところ、ケトコナゾールとの併用により本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は上昇し、一方、リファンピシンとの併用により本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低下した（〈提出された資料の概略〉(9) ケトコナゾール及びリファンピシンとの海外薬物相互作用試験（P046）」の項参照）。

したがって、本薬投与予定の患者が CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール等）を服用中の場合には慎重な対応が必要である。また、本薬投与予定の患者が CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン等）を併用する場合は、本薬の作用の減弱に注意する必要がある。

② 本薬の CYP 阻害作用に基づく薬物相互作用について

代表的な CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの相互作用を検討したところ、本薬 125mg（1 日目）及び 80mg（2～5 日目）投与によりミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ は上昇した（〈提出された資料の概略〉(8) DEX、OND 及びミダゾラム併用時の海外薬物相互作用試験（P041）」の項参照）。

したがって、主に CYP3A4 で代謝される薬剤と本薬を併用する場合、本薬が併用薬の血漿中濃度を上昇させる可能性が示唆されるため、十分な注意が必要であると考えられる。

③ 本薬の CYP 誘導作用に基づく薬物相互作用について

CYP2C9 の基質であるワルファリンとの相互作用を検討したところ、本薬 125mg (1 日目) 及び 80mg (2 及び 3 日目) 投与により、投与 3 日目のワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} には大きな影響を及ぼさなかったものの、本薬投与開始 4 日目以降、特に S(-)-ワルファリンの血漿中トラフ濃度が徐々に低下した (P067)。

したがって、本薬は CYP2C9 を誘導する可能性が示唆され、主に CYP2C9 により代謝される薬剤との併用には注意が必要であり、特に長期に亘りワルファリンが投与されている患者に本薬を投与する場合には、本薬投与終了後にプロトロンビン時間のモニタリングと、それに伴うワルファリンの用量調節が必要と考える。

また、CYP3A4 の誘導作用については、本薬 125mg (1 日目) 及び 80mg (2 及び 3 日目) がミダゾラムの薬物動態へ及ぼす影響を検討した海外薬物相互作用試験 (P076: 参考資料)、並びに本薬、DEX 及び OND の 3 剤併用がミダゾラムの薬物動態へ及ぼす影響を検討した海外薬物相互作用試験 (P098: 参考資料) によって検討され、臨床的に問題となる程度の CYP3A4 の誘導作用は認められなかった。

④ コルチコステロイド (DEX 及び mPSL) との相互作用

制吐剤として使用されるコルチコステロイドの DEX 及び mPSL と本薬との相互作用を検討したところ、本薬 125mg (1 日目) 及び 80mg (2~5 日目) と DEX (経口投与) の併用により、DEX の AUC_{0-24} が上昇し、本薬 125mg (1 日目) 及び 80mg (2 及び 3 日目) と mPSL (経口及び静脈内投与) の併用により、mPSL の AUC_{0-24} も上昇した (「<提出された資料の概略> (8) DEX、OND 及びミダゾラム併用時の海外薬物相互作用試験 (P041) 及び (13) メチルプレドニゾロンとの海外薬物相互作用試験 (P064)」の項参照)。

したがって、本薬とコルチコステロイドを併用する際には適宜用量を調節する必要があると考える (「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (6) 用法・用量について」の項参照)。

また、DEX は CYP3A4 の誘導作用も有することから、DEX が本薬の薬物動態に及ぼす影響についても検討したが、本薬の AUC_{0-24} に対して大きな影響を及ぼさなかった (「<提出された資料の概略> (8) DEX、OND 及びミダゾラム併用時の海外薬物相互作用試験 (P041)」の項参照)。

⑤ 5-HT₃ 受容体拮抗剤 (OND 及び GRN) との相互作用

本薬と標準治療として併用される可能性がある 5-HT₃ 受容体拮抗剤である OND 及び GRN との相互作用を検討したところ、OND 及び GRN の薬物動態に大きな影響は及ぼさなかった (「<提出された資料の概略> (8) DEX、OND 及びミダゾラム併用時の海外薬物相互作用試験 (P041) 及び (11) GRN との海外薬物相互作用試験 (P050)」の項参照)。

⑥ 各種抗悪性腫瘍剤との相互作用

CYP3A4 により代謝される抗悪性腫瘍剤である DTX 及びビノレルビンとの相互作用を検討したところ、本薬 125mg (1 日目) 及び 80mg (2 及び 3 日目) 投与は、DTX の薬物動態に大きな影響は及ぼさなかった。また、本薬、DEX 及び OND の 3 剤併用は、ビノレルビンの薬物動態に大きな影響は及ぼさなかった (「<提出された資料の概略> (12) ドセタキセルとの海外薬物相互作用試験 (P051) 及び (15) ビノレルビンとの海外薬物相互作用試験 (P101)」の項参照)。

以上から、本薬と主に CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤 (ビンカアルカロイド系 (ビンブラスチン、ビנקリスチン及びビンデシン等)、エトポシド、ゲフィチニブ、イリノテカン (以下、「CPT-11」)、シクロホスファミド (以下、「CY」) 及びチオテパ等) との併用には十分な注意が必要と考えるものの、臨床上重大な問題が生じるほどではないと考えられた。

なお、CY については、現在海外で医師主導による本薬との薬物相互作用試験が進行中である。

機構は、①～⑥を踏まえ、代謝過程における併用薬との薬物相互作用について、以下のよう考える。

本薬は CYP3A4 の基質であり、一方で CYP3A4 を阻害すること、さらには CYP2C9 を誘導することが示唆されている。本薬の投与対象となる患者は CINV に対する標準治療として併用されるコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤のみでなく、抗悪性腫瘍剤をはじめとする様々な薬剤が併用されることが想定されることから、本薬投与時には、特に代謝過程における薬物動態学的相互作用による本薬又は併用薬の効果増強/減弱、及び安全性への影響について、十分な注意が必要と考える。

したがって、現時点で得られている情報については、添付文書及び資材等を用いて医療現場に適切に情報提供・注意喚起する必要があり、また、製造販売後には併用薬の種類、用量、投与期間等の情報についても調査するとともに、本薬又は併用薬の効果増強/減弱、及び本薬又は併用薬の安全性等について十分に考察し、必要に応じて情報提供する必要があると考える (「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (8) 製造販売後調査等について」の項参照)。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅱ相試験 1 試験 (ONO-7436-01)、海外第Ⅱ相試験 1 試験 (P040C1) 及び海外第Ⅲ相試験 3 試験 (P052、P054 及び P071) の計 5 試験が評価資料として提出された。なお、以下に示した各試験の有害事象名は、MedDRA ver.9.1J で読み替えを行ったものを示した^{†††}。

(1) CINV の予防に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (試験番号 ONO-7436-01 : 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-1.1<20■■年■■月～20■■年■■月>)

20 歳以上で CDDP 70mg/m² 以上を含むがん化学療法の施行が予定されている悪性腫瘍患者 (目標症例数 390～420 例) を対象に、CINV の予防効果における本薬群の標準治療群に

^{†††} 死亡に至った有害事象名は MedDRA ver9.1J で読み替えを行っていない

対する優越性、至適用量及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 127 施設で実施された。

用法・用量は表 27 のとおりとされた。本薬は、1 日目には、最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を含む）の投与開始 1 時間 30 分前に、投与 2～5 日目には午前中（午前 8 時から 10 時を目安にし、可能ならば朝食後）に経口投与することとされた。また、DEX 注射剤（DEX リン酸エステルナトリウム）は、1 日目には最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を含む）の投与開始 30 分前に、投与 2～3 日目には本薬投与 1 時間後に静脈内投与することとされ、GRN は、1 日目にのみ、最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を含む）の投与開始 30 分前に静脈内投与することとされた。

<表 27 用法・用量>

治療群	標準治療群	本薬 40/25mg 群	本薬 125/80mg 群
1 日目	プラセボ (p.o.)	本薬 40mg (p.o.)	本薬 125mg (p.o.)
	DEX * 12mg (i.v.)	DEX * 8mg (i.v.)	DEX * 6mg (i.v.)
	GRN 40µg/kg (i.v.)	GRN 40µg/kg (i.v.)	GRN 40µg/kg (i.v.)
2～3 日目	プラセボ (p.o.)	本薬 25mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)
	DEX * 8mg (i.v.)	DEX * 6mg (i.v.)	DEX * 4mg (i.v.)
4～5 日目	プラセボ (p.o.)	本薬 25mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

* リン酸エステルナトリウム

総投与症例 449 例（標準治療群 151 例、本薬 40/25mg 群 148 例及び本薬 125/80mg 群 150 例）全例が安全性解析対象集団とされ、選択・除外基準違反の患者、併用薬が投与されなかった患者及び有効性評価データが未記載の患者の計 10 例を除く 439 例（標準治療群 150 例、本薬 40/25mg 群 143 例及び本薬 125/80mg 群 146 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を含む）の開始から 0～120 時間（全期間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済的治療なし）の患者割合とされ、標準治療群 50.3%（75/149^{***}例）、本薬 40/25mg 群 66.4%（95/143 例）、本薬 125/80mg 群 70.5%（103/146 例）であり、標準治療群と本薬 40/25mg 群の群間差 [95%信頼区間] は 16.1% [4.9%, 27.2%]、本薬 125/80mg 群とは 20.2% [9.3%, 31.1%] で本薬 40/25mg 群及び本薬 125/80mg 群はいずれも標準治療群との間に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.0053$ 及び $p=0.0004$ 、 χ^2 検定（閉検定手順））。

安全性について、有害事象は標準治療群 99.3%（150/151 例）、本薬 40/25mg 群 99.3%（147/148 例）及び本薬 125/80mg 群 99.3%（149/150 例）に認められ、副作用は、標準治療群 39.7%（60/151 例）、本薬 40/25mg 群 39.9%（59/148 例）及び本薬 125/80mg 群 43.3%（65/150 例）に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 28 及び表 29 に示した。

^{***} 3 日目以降の嘔吐の有無及び救済的治療の有無のデータが不明であり、かつ、2 日目までの嘔吐の発現及び救済的治療の実施は認められなかったため、FAS から 1 例除外された