

<表 28 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象^{a)}>

有害事象 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (151 例)		本薬 40/25mg 群 (148 例)		本薬 125/80mg 群 (150 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	99.3%	150	99.3%	147	99.3%	149
白血球数減少	72.8%	110	75.5%	111/147 ^{b)}	70.7%	106
好中球数減少	70.2%	106	60.8%	90	62.0%	93
食欲不振	53.6%	81	59.5%	88	48.0%	72
しゃっくり	37.1%	56	33.1%	49	43.3%	65
ヘモグロビン減少	39.1%	59	36.7%	54/147 ^{b)}	41.3%	62
便秘	45.7%	69	42.6%	63	38.7%	58
赤血球数減少	28.5%	43	30.6%	45/147 ^{b)}	38.0%	57
ヘマトクリット減少	34.4%	52	32.0%	47/147 ^{b)}	37.3%	56
悪心	35.1%	53	41.9%	62	36.7%	55
血小板数減少	44.4%	67	36.7%	54/147 ^{b)}	32.7%	49
リンパ球数減少	26.5%	40	25.9%	38/147 ^{b)}	31.3%	47
倦怠感	17.9%	27	31.8%	47	25.3%	38
ALT 増加	15.2%	23	22.4%	33/147 ^{b)}	23.5%	35/149 ^{b)}
血中尿素増加	16.7%	25/150 ^{b)}	20.5%	30/146 ^{b)}	22.8%	34/149 ^{b)}
下痢	26.5%	40	26.4%	39	21.3%	32
タンパク尿	15.3%	23/150 ^{b)}	12.5%	18/144 ^{b)}	16.4%	24/146 ^{b)}
血中ナトリウム減少	11.9%	18	15.1%	22/146 ^{b)}	16.1%	24/149 ^{b)}
血中クレアチニン増加	13.9%	21	12.2%	18/147 ^{b)}	15.4%	23/149 ^{b)}
AST 増加	8.6%	13	11.6%	17/147 ^{b)}	14.8%	22/149 ^{b)}
嘔吐	19.2%	29	14.9%	22	14.7%	22
尿中ブドウ糖陽性	4.0%	6/150 ^{b)}	9.0%	13/144 ^{b)}	11.0%	16/146 ^{b)}
血中クロール減少	7.3%	11	14.4%	21/146 ^{b)}	10.7%	16/149 ^{b)}
発熱	13.9%	21	12.8%	19	9.3%	14
血中アルブミン減少	11.3%	17/150 ^{b)}	8.2%	12/146 ^{b)}	8.8%	13/148 ^{b)}
体重減少	9.3%	14	10.1%	15	6.0%	9
不眠症	10.6%	16	7.4%	11	4.7%	7

^{a)} 治験実施計画書で規定されていない臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

^{b)} 未測定例は評価例数から除外

<表 29 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用>

副作用 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (151 例)		本薬 40/25mg 群 (148 例)		本薬 125/80mg 群 (150 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	39.7%	60	39.9%	59	43.3%	65
しゃっくり	13.9%	21	10.1%	15	18.0%	27
ALT 増加	6.0%	9	11.6%	17/147 ^{a)}	11.4%	17/149 ^{a)}
便秘	10.6%	16	11.5%	17	9.3%	14

^{a)} 未測定例は評価例数から除外

死亡例は標準治療群（「発熱性好中球減少症・急性呼吸窮迫症候群・敗血症性ショック」）及び本薬 125/80mg 群（「心不全」）にそれぞれ 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は標準治療群 2.6% (4/151 例)、本薬 40/25mg 群 6.8% (10/148 例) 及び本薬 125/80mg 群 6.0% (9/150 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 30 に示した。本薬 40/25mg 群の腎不全、血中尿素増加、血中クレアチニン増加の各 1 件、本薬 125/80mg 群の血小板数減少及び白血球数減少の各 1 件については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<表 30 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象>

有害事象 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (151 例)		本薬 40/25mg 群 (148 例)		本薬 125/80mg 群 (150 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	2.6%	4	6.8%	10	6.0%	9
白血球数減少	1.3%	2	4.1%	6/147 ^{a)}	4.0%	6
好中球数減少	1.3%	2	4.7%	7	3.3%	5
血小板数減少	0.0%	0	0.7%	1/147 ^{a)}	1.3%	2
発熱性好中球減少症	0.7%	1	0.0%	0	1.3%	2

^{a)} 未測定例は評価例数から除外

(2) 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う急性・遅発性嘔吐の予防に対する海外第Ⅱ相臨床試験
(試験番号 P040C1 : 5.3.5.1-2<19■■年■■月~20■■年■■月>)

18 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固形悪性腫瘍患者 (目標症例数 第 1 部 800 例及び第 2 部 300 例) を対象に、本薬の臨床推奨用量を設定する目的で多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が、海外 50 施設で実施された。

試験は 2 部構成であり、第 1 部は最大 6 コースの同一のがん化学療法 (CDDP の減量は可) まで継続可能とされ、第 2 部は初回コースのみが対象とされ、用法・用量は表 31 のように設定された。1 日目は本薬を初日の CDDP 投与開始 1 時間前 (可能ならば朝食後) に、投与 2~5 日目は午前中 (午前 8 時から 10 時を目安、可能ならば朝食後) に経口投与することとされた。また、DEX 経口剤は初日の CDDP 投与開始 30 分前に、投与 2~5 日目は午前 8 時から 10 時を目安) に経口投与することとされ、OND は初日の CDDP 投与開始 30 分前に静脈内投与することとされた。

なお、第 1 部の途中で薬物動態試験 (P041) 成績が得られ、本薬 375/250mg 投与時の血漿中濃度が予測より高値であることが明らかとなったため、本薬 375/250mg 群への組入れが中止されたが、本薬 125/80mg 群及び標準治療群の組入れは継続され、合計約 200 例が組み入れられた時点で第 1 部は中止された。

<表 31 用法・用量>

		標準治療群	本薬 125/80mg 群	本薬 375/250mg 群
第 1 部	1 日目	プラセボ (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)	本薬 125mg (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)	本薬 375mg (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)
	2~5 日目	プラセボ (p.o.) DEX 8mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)	本薬 250mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)
		標準治療群	本薬 40/25mg 群	本薬 125/80mg 群
第 2 部	1 日目	プラセボ (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)	本薬 40mg (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)	本薬 125mg (p.o.) OND 32mg (i.v.) DEX 20mg (p.o.)
	2~5 日目	プラセボ (p.o.) DEX 8mg (p.o.)	本薬 25mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

第 1 部において、総投与症例 200 例 (標準治療群 86 例、本薬 125/80mg 群 80 例及び本薬 375/250mg 群 34 例) が安全性解析対象集団とされた。

第 2 部において、治験薬が投与された 380 例 (標準治療群 126 例、本薬 40/25mg 群 120 例及び本薬 125/80mg 群 134 例) が安全性解析対象集団とされ、有効性データのなかった患者の計 4 例を除く 376 例 (標準治療群 126 例、本薬 40/25mg 群 119 例及び本薬 125/80mg 群 131 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である第 2 部における 1 日目の CDDP 投与開始から 0~120 時間 (全期間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合は、標準治療群 43.7% (55/126 例)、本薬 40/25mg 群 58.8% (70/119 例) 及び本薬 125/80mg 群 71.0% (93/131 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 15.2% [2.8%, 27.5%]、本薬 125/80mg 群とは 27.3% [15.7%, 39.0%] で、本薬 40/25mg 群及び本薬 125/80mg 群ではいずれも標準治療群との間に有意な差が認められた (p=0.014 及び p<0.001)、ロジスティック回帰モデル (説明変数: 治療群、性別、中等度以上の催吐性抗

悪性腫瘍剤（CDDP を除く）の併用及び地域（米国、米国以外）における治療群の回帰係数の検定（Tukey-Ciminera-Heyse ステップダウン法）。

安全性について、第1部の初回コース時と第2部の併合（以下、初回コース）では、有害事象は、標準治療群 73.6%（156/212 例）、本薬 40/25mg 群 74.2%（89/120 例）、本薬 125/80mg 群 79.9%（171/214 例）及び本薬 375/250mg 群 85.3%（29/34 例）に認められ、副作用は標準治療群 52.8%（112/212 例）、本薬 40/25mg 群 55.8%（67/120 例）、本薬 125/80mg 群 58.9%（126/214 例）及び本薬 375/250mg 群 52.9%（18/34 例）に認められた。また、第1部の第2～6コース（以下、第2～6コース）における有害事象は、標準治療群 76.7%（46/60 例）、本薬 125/80mg 群 79.0%（49/62 例）及び本薬 375/250mg 群 73.9%（17/23 例）に認められ、副作用は標準治療群 51.7%（31/60 例）、本薬 125/80mg 群 58.1%（36/62 例）及び本薬 375/250mg 群 60.9%（14/23 例）に認められた。初回コース及び第2～6コースにおいて、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 32～表 35 に示した。

＜表 32 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象（第1部の初回コース及び第2部）^{a)}＞

有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (212 例)		本薬 40/25mg 群 (120 例)		本薬 125/80mg 群 (214 例)		本薬 375/250mg 群 (34 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	73.6%	156	74.2%	89	79.9%	171	85.3%	29
無力症	17.0%	36	15.0%	18	21.5%	46	20.6%	7
便秘	13.7%	29	14.2%	17	13.6%	29	14.7%	5
悪心	11.3%	24	11.7%	14	12.6%	27	20.6%	7
しゃっくり	9.0%	19	15.8%	19	12.1%	26	8.8%	3
食欲不振	9.9%	21	5.8%	7	11.2%	24	0.0%	0
下痢	12.3%	26	10.8%	13	10.7%	23	11.8%	4
消化不良	10.8%	23	7.5%	9	9.3%	20	11.8%	4
頭痛	10.4%	22	7.5%	9	8.4%	18	8.8%	3
好中球減少症	6.1%	13	1.7%	2	2.8%	6	11.8%	4

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

＜表 33 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用（第1部の初回コース及び第2部）^{a)}＞

副作用 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (212 例)		本薬 40/25mg 群 (120 例)		本薬 125/80mg 群 (214 例)		本薬 375/250mg 群 (34 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	52.8%	112	55.8%	67	58.9%	126	52.9%	18
無力症	9.9%	21	9.2%	11	11.2%	24	8.8%	3
しゃっくり	7.5%	16	12.5%	15	10.7%	23	5.9%	2
便秘	10.8%	23	10.8%	13	10.3%	22	5.9%	2

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

＜表 34 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象（第1部の第2～6コース）＞

有害事象 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (60 例)		本薬 125/80mg 群 (62 例)		本薬 375/250mg 群 (23 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	76.7%	46	79.0%	49	73.9%	17
下痢	13.3%	8	22.6%	14	8.7%	2
無力症	16.7%	10	17.7%	11	26.1%	6
悪心	13.3%	8	17.7%	11	17.4%	4
しゃっくり	8.3%	5	14.5%	9	8.7%	2
浮動性めまい	10.0%	6	12.9%	8	8.7%	2
脱水	10.0%	6	12.9%	8	0.0%	0
消化不良	11.7%	7	11.3%	7	8.7%	2
頭痛	15.0%	9	11.3%	7	4.3%	1
発熱性好中球減少症	1.7%	1	11.3%	7	0.0%	0
便秘	13.3%	8	9.7%	6	21.7%	5
血中クレアチニン増加	10.0%	6	8.9%	5/56 ^{a)}	0.0%	0/22 ^{a)}
血中尿素増加	10.0%	6	8.9%	5/56 ^{a)}	0.0%	0/22 ^{a)}
貧血	13.3%	8	6.5%	4	13.0%	3
味覚異常	6.7%	4	4.8%	3	17.4%	4

^{a)} 未測定例は評価例数から除外

<表 35 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用 (第 1 部の第 2~6 コース) >

副作用 (MedDRA ver. 9.1J)	標準治療群 (60 例)		本薬 125/80mg 群 (62 例)		本薬 375/250mg 群 (23 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	51.7%	31	58.1%	36	60.9%	14
下痢	11.7%	7	16.1%	10	4.3%	1
無力症	6.7%	4	14.5%	9	17.4%	4
しゃっくり	6.7%	4	12.9%	8	8.7%	2
便秘	10.0%	6	9.7%	6	17.4%	4
悪心	6.7%	4	8.1%	5	13.0%	3
消化不良	10.0%	6	8.1%	5	4.3%	1
頭痛	10.0%	6	6.5%	4	0.0%	0
味覚異常	1.7%	1	3.2%	2	13.0%	3

死亡例は、初回コースでは標準治療群 2 例、本薬 125/80mg 群 8 例及び本薬 375/250mg 群 1 例に認められ、本薬 125/80mg 群の「肺血栓症・呼吸不全」及び「呼吸不全」の 2 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。第 2~6 コースでは、標準治療群 3 例及び本薬 125/80mg 群 3 例に認められ、治験薬との因果関係は総て否定された。各群において認められた死亡に至った有害事象を表 36 に示した。

<表 36 各群において認められた死亡に至った有害事象>

	標準治療群	本薬 125/80mg 群	本薬 375/250mg 群
第 1 部の 初回コース 及び第 2 部	<ul style="list-style-type: none"> ・ 突然死 1 例 ・ 肺炎・肺膿瘍・敗血症 1 例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝不全・肝臓癌・腎不全 1 例 ・ 口腔癌・呼吸不全 1 例 ・ 肺血栓症・呼吸不全 1 例 ・ 心室細動・心停止 1 例 ・ 出血・循環血液量減少性ショック 1 例 ・ 呼吸不全 1 例 ・ 肺塞栓症 1 例 ・ 肺炎・呼吸不全 1 例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸不全 1 例
第 1 部の 第 2~6 コース	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心停止 2 例 ・ 転移及び呼吸不全 1 例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺非小細胞癌・呼吸不全 1 例 ・ 肺癌 1 例 ・ 咯血 1 例 	

重篤な有害事象は、初回コースでは標準治療群 12.3% (26/212 例)、本薬 40/25mg 群 16.7% (20/120 例)、本薬 125/80mg 群 21.5% (46/214 例) 及び本薬 375/250mg 群 20.6% (7/34 例) に認められ、第 2~6 コースでは標準治療群 15.0% (9/60 例)、本薬 125/80mg 群 27.4% (17/62 例) 及び本薬 375/250mg 群 8.7% (2/23 例) に認められた。初回コース及び第 2~6 コースにおいて、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 37 及び表 38 に示した。

<表 37 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (第 1 部の初回コース及び第 2 部) >

重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (212 例)		本薬 40/25mg 群 (120 例)		本薬 125/80mg 群 (214 例)		本薬 375/250mg 群 (34 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	12.3%	26	16.7%	20	21.5%	46	20.6%	7
発熱性好中球減少症	2.8%	6	5.8%	7	6.1%	13	5.9%	2
脱水	1.4%	3	3.3%	4	2.3%	5	2.9%	1
好中球減少症	0.5%	1	0.0%	0	1.9%	4	0.0%	0
腎不全	0.0%	0	0.0%	0	1.9%	4	0.0%	0
肺炎	0.9%	2	0.8%	1	1.4%	3	5.9%	2
無力症	0.0%	0	0.8%	1	1.4%	3	0.0%	0
食欲不振	0.0%	0	0.8%	1	1.4%	3	0.0%	0
粘膜の炎症	0.0%	0	0.0%	0	1.4%	3	0.0%	0
呼吸不全	0.0%	0	0.0%	0	0.9%	2	5.9%	2
低血圧	0.9%	2	0.0%	0	0.9%	2	0.0%	0
発熱	0.0%	0	0.8%	1	0.9%	2	0.0%	0
静脈血栓症	0.0%	0	0.0%	0	0.9%	2	0.0%	0
嘔吐	0.9%	2	0.8%	1	0.5%	1	0.0%	0
低ナトリウム血症	0.9%	2	0.8%	1	0.5%	1	0.0%	0
下痢	0.9%	2	0.0%	0	0.5%	1	0.0%	0
養腫	0.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中尿素増加	0.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中クレアチニン増加	0.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

<表 38 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（第 1 部の第 2～6 コース）>

重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (60 例)		本薬 125/80mg 群 (62 例)		本薬 375/250mg 群 (23 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	15.0%	9	27.4%	17	8.7%	2
発熱性好中球減少症	1.7%	1	9.7%	6	0.0%	0
肺炎	0.0%	0	4.8%	3	0.0%	0
発熱	0.0%	0	3.2%	2	0.0%	0
深部静脈血栓症	0.0%	0	3.2%	2	0.0%	0
喀血	0.0%	0	3.2%	2	0.0%	0
脱水	3.3%	2	1.6%	1	0.0%	0
貧血	3.3%	2	1.6%	1	0.0%	0
心肺停止	3.3%	2	0.0%	0	0.0%	0

(3) 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する海外第Ⅲ相臨床試験（試験番号 P052 : 5.3.5.1-3 及び 4.1<20 年 月～20 年 月^{§§§}>）

18 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固形癌患者（目標症例数 500 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が、海外 58 施設で実施された。

試験は 2 部構成であり、第 1 部は CDDP 70mg/m² 以上を含むがん化学療法により治療される初回コース、第 2 部は初回コースと同一のがん化学療法（CDDP の減量は可）により治療される第 2 コース以降が対象とされ（最大第 6 コースまで）、用法・用量は、表 39 のとおりとされた。本薬を 1 日目は CDDP 投与開始（可能であれば午前 11 時まで）の 1 時間前に、2～3 日目は午前 8 時から 10 時を目安に経口投与することとされた。また、DEX 経口剤は 1 日目の CDDP 投与開始 30 分前に、2～4 日目は午前 8 時から 10 時を目安に 1 日 1 回経口投与（本薬 125/80mg 群）、又は午前 8 時から 10 時及び午後 5 時から 8 時を目安に 1 日 2 回経口投与（標準治療群）することとされ、OND は 1 日目の CDDP 投与開始 30 分前に静脈内投与することとされた。

<表 39 用法・用量>

	標準治療群	本薬 125/80mg 群
1 日目	プラセボ (p.o.) OND 32mg (i.v.) ^{a)} DEX 20mg (p.o.)	本薬 125mg (p.o.) OND 32mg (i.v.) ^{a)} DEX 12mg (p.o.)
2～3 日目	プラセボ (p.o.) DEX 16mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)
4 日目	DEX 16mg (p.o.)	DEX 8mg (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

^{a)} 12 歳以上 18 歳未満で 40kg 以上の患者には 0.15mg/kg (i.v.) が CDDP 投与 30 分前、4 時間後及び 8 時間後に投与された

総投与症例 530 例（標準治療群 267 例及び本薬 125/80mg 群 263 例、うち、小児患者計 4 例^{††††}を含む〈標準治療群 2 例及び本薬 125/80mg 群 2 例〉）が安全性解析対象とされ、CDDP が投与されなかった患者、有効性評価のためのデータがなかった患者の計 5 例を除く 525 例（標準治療群 263 例及び本薬 125/80mg 群 262 例、うち、小児患者計 4 例を含む〈標準治療群 2 例及び本薬 125/80mg 群 2 例〉）が modified ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である初回コースにおける成人患者の 1 日目の CDDP 投与開始から 0～120 時間（全期間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療な

^{§§§} 初回コースの試験期間

^{****} 1 施設のみ 12 歳以上 18 歳未満で体重 40kg 以上の患者も組入れ可能とされた

^{††††} 最終的に 6 例組入れられているが、2 例については有効性データは収集されていない

し)の患者割合は、標準治療群 52.3% (136/260^{****}例) 及び本薬 125/80mg 群 72.7% (189/260 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 20.4% [12.2%, 28.5%] で、本薬 125/80mg 群と標準治療群との間に有意な差が認められた。(p<0.001、ロジスティック回帰モデル(説明変数:治療群、性別、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤(CDDPを除く)の併用及び地域(米国、米国以外))における治療群の回帰係数の検定)。小児患者の CDDP 投与開始から 0~120 時間(全期間)における Complete Response(嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者割合は標準治療群 50.0% (1/2 例) 及び本薬 125/80mg 群 100.0% (2/2 例) であった。

第一部の安全性について、成人の初回コースでは、有害事象は標準治療群 65.7% (174/265 例) 及び本薬 125/80mg 群 67.0% (175/261 例) に認められ、副作用は標準治療群 35.1% (93/265 例) 及び 125/80mg 群 36.0% (94/261 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を表 40 に示したが、いずれかの群で 10.0%以上 に認められた副作用^{§§§§}は認められなかった。

<表 40 いずれかの群で 10.0%以上 に認められた有害事象(成人の初回コース)>

有害事象	標準治療群 (265 例)		本薬 125/80mg 群 (261 例)		有害事象	標準治療群 (265 例)		本薬 125/80mg 群 (261 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	65.7%	174	67.0%	175	悪心	8.7%	23	10.7%	28
無力症	9.1%	24	15.7%	41	便秘	13.2%	35	8.4%	22
しゃっくり	6.8%	18	13.8%	36					

MedDRA ver.9.1J

死亡例は標準治療群 3.8% (10/265 例) 及び本薬 125/80mg 群 2.7% (7/261 例) に認められ、標準治療群の「心肺不全」2 例、「心停止・食道癌・出血」1 例、「口内炎・尿毒症・心肺不全」1 例及び「心肺停止・呼吸不全・腎不全」、並びに、本薬 125/80mg 群の「心筋梗塞」1 例、「心停止」1 例、「低カリウム血症・汎血球減少症」1 例及び「肺炎・発熱性好中球減少症・壊死性腸炎・血小板減少症」1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は標準治療群 17.7% (47/265 例) 及び本薬 125/80mg 群 16.1% (42/261 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 41 に示した。

<表 41 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象(成人の初回コース)>

重篤な有害事象	標準治療群 (265 例)		本薬 125/80mg 群 (261 例)		重篤な有害事象	標準治療群 (265 例)		本薬 125/80mg 群 (261 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	17.7%	47	16.1%	42	急性腎不全	0.0%	0	0.8%	2
好中球減少症	0.0%	0	2.7%	7	心肺不全	1.1%	3	0.4%	1
発熱性好中球減少症	1.9%	5	2.3%	6	汎血球減少症	1.1%	3	0.4%	1
脱水	1.1%	3	1.5%	4	白血球減少症	0.8%	2	0.4%	1
血小板減少症	0.0%	0	1.5%	4	低ナトリウム血症	0.8%	2	0.4%	1
深部静脈血栓症	0.0%	0	1.1%	3	腎不全	0.8%	2	0.4%	1
心筋梗塞	0.0%	0	1.1%	3	口内炎	0.8%	2	0.0%	0
発熱	0.8%	2	0.8%	2	吐血	0.8%	2	0.0%	0
肺塞栓症	0.8%	2	0.8%	2	四肢痛	0.8%	2	0.0%	0
失神	0.4%	1	0.8%	2	肺の悪性新生物	0.8%	2	0.0%	0
感染	0.0%	0	0.8%	2	胸水	0.8%	2	0.0%	0
敗血症	0.0%	0	0.8%	2	尿路感染	0.8%	2	0.0%	0

MedDRA ver.9.1J

また、第二部(成人の第 2~6 コース)における安全性については、P054 試験と併合して検討されているため、「(4) 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する

**** Complete Response (全期間) のデータが欠測のため、modified ITT から 1 例除外された

§§§§ 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

海外第Ⅲ相臨床試験（P054）」の項に記載する。

小児における初回コースの有害事象は標準治療群 66.7%（2/3 例）及び本薬 125/80mg 群 66.7%（2/3 例）に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は標準治療群に「直腸膿瘍・嘔吐・血小板減少症」1 例及び本薬 125/80mg 群に「発熱」1 例が認められた。なお、小児患者について、標準治療群の 3 例はそれぞれ初回コース、第 2 コース及び第 4 コース終了時に治験を終了し、また、本薬 125/80mg 群の 3 例のうち 2 例は第 2 コース終了時に治験を終了したが、1 例は第 6 コースを完遂した。第 2～6 コースにおいて有害事象は認められなかった。

(4) 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する海外第Ⅲ相臨床試験（試験番号 P054 : 5.3.5.1-4 及び 4.1<20 年 月～20 年 月***>）**

18 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固形癌患者（目標症例数 500 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が、海外 18 施設で実施された。

P052 試験と同様に第 1 部及び第 2 部から構成され、用法・用量は P052 試験と同様とされた（表 39 参照）。

総投与症例 568 例（標準治療群 285 例及び本薬 125/80mg 群 283 例）が安全性解析対象集団とされ、CDDP が投与されなかった患者、有効性評価のためのデータが不十分な患者の計 43 例を除く 525 例（標準治療群 263 例及び本薬 125/80mg 群 262 例）が modified ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた初回コースの 1 日目の CDDP 投与開始から 0～120 時間（全期間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合は、標準治療群 43.3%（114/263 例）及び本薬 125/80mg 群 62.7%（163/260^{††††}例）であり、群間差 [95%信頼区間] は 19.3% [11.0, 27.7%] で、本薬 125/80mg 群と標準治療群との間に有意な差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデル〈説明変数：治療群、性別及び中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を除く）の併用〉における治療群の回帰係数の検定）。

第一部の安全性について、初回コースでは有害事象は標準治療群 78.9%（225/285 例）及び本薬 125/80mg 群 80.9%（229/283 例）に認められ、副作用は標準治療群 53.0%（151/285 例）及び本薬 125/80mg 群 59.7%（169/283 例）に認められた。いずれかの投与群で 10.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 42 及び表 43 に示した。

<表 42 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象（初回コース）>

有害事象	標準治療群 (285 例)		本薬 125/80mg 群 (283 例)		有害事象	標準治療群 (285 例)		本薬 125/80mg 群 (283 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	78.9%	225	80.9%	229	下痢	10.9%	31	12.0%	34
無力症	15.8%	45	20.8%	59	頭痛	11.6%	33	10.2%	29
食欲不振	14.4%	41	15.2%	43	嘔吐	12.6%	36	8.8%	25
悪心	14.7%	42	14.5%	41	尿中タンパク陽性	8.9%	25/280 ^{*)}	11.8%	33/280 ^{*)}
便秘	12.3%	35	13.1%	37	ALT 増加	6.0%	17/281 ^{*)}	10.0%	28/280 ^{*)}

MedDRA ver.9.1J

^{*)} 未測定例は評価例数から除外

***** 初回コースの試験期間

†††† Complete Response（全期間）のデータが欠測のため、modified ITT から 2 例除外された

<表 43 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用（初回コース）^{a)}>

副作用 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (285 例)		本薬 125/80mg 群 (283 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	53.0%	151	59.7%	169
無力症	11.6%	33	15.9%	45
便秘	8.8%	25	10.2%	29

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

死亡例は標準治療群 3.9% (11/285 例) 及び本薬 125/80mg 群 4.6% (13/283 例) に認められたが、標準治療群の「気道閉塞症」1 例、「呼吸困難」1 例、「心停止」1 例、「肺出血」1 例、「死因不明の死亡」1 例、「呼吸不全」1 例、「白血球減少症・好中球減少症・敗血症性ショック」1 例及び「敗血症性ショック」1 例、並びに本薬 125/80mg 群の「敗血症性ショック」1 例、「死因不明の死亡」1 例、「呼吸困難・肺非小細胞癌」1 例及び「悪性新生物」1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は標準治療群 9.8% (28/285 例) 及び本薬 125/80mg 群 11.0% (31/283 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 44 に示した。

<表 44 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（初回コース）>

重篤な有害事象	標準治療群 (285 例)		本薬 125/80mg 群 (283 例)		重篤な有害事象	標準治療群 (285 例)		本薬 125/80mg 群 (283 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	9.8%	28	11.0%	31	悪性新生物	0.0%	0	0.7%	2
好中球減少症	2.1%	6	1.8%	5	転移性肺癌	0.0%	0	0.7%	2
脱水	0.7%	2	1.8%	5	肺非小細胞癌	0.0%	0	0.7%	2
呼吸不全	0.4%	1	1.8%	5	腎不全	0.0%	0	0.7%	2
敗血症性ショック	0.7%	2	1.1%	3	発熱性好中球減少症	0.7%	2	0.4%	1
呼吸困難	0.7%	2	1.1%	3	深部静脈血栓症	0.7%	2	0.0%	0
肺炎	0.4%	1	0.7%	2	嘔吐	0.7%	2	0.0%	0
肺塞栓症	0.4%	1	0.7%	2	白血球減少症	0.7%	2	0.0%	0
下痢	0.4%	1	0.7%	2					

MedDRA ver.9.1J

第二部の安全性について、P052 試験及び P054 試験の第 2～6 コースにおける成人の試験成績を併合して安全性の評価が行われた。第 2～6 コースの有害事象は、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象及び因果関係の否定できない有害事象⁺⁺⁺⁺のみ報告する規定とされた。

副作用^{sssss}は標準治療群 11.4% (50/438 例) 及び本薬 125/80mg 群 11.6% (48/413 例) に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用は認められなかった。

死亡例は標準治療群 5.3% (23/438 例) 及び本薬 125/80mg 群 6.8% (28/413 例) に認められ、標準治療群の「敗血症性ショック」2 例、「肺炎」1 例、「嚥下性肺炎」1 例、「肺の悪性新生物」1 例、「腎不全」1 例、「脳血管障害」1 例、「肺塞栓症」1 例、「肺非小細胞癌・心内膜液滲出」1 例、及び「死因不明の死亡」1 例、並びに本薬 125/80mg 群の「腸閉塞」1 例、「血小板減少症・心肺不全」1 例、「心血管の奇形・電解質異常・悪性新生物・肺塞栓症」1 例、「肺炎・心停止・敗血症性ショック」1 例、「敗血症性ショック」1 例、「呼吸困難」1 例、「肉腫」1 例、「死因不明の死亡」1 例、「穿孔性十二指腸潰瘍」1 例及び「不全麻痺」1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は標準治療群 18.5% (81/438 例) 及び本薬 125/80mg 群 19.1% (79/413

++++ 治験責任医師等により possibly、probably 又は definitely と判断された有害事象

sssss 治験責任医師等により possibly、probably 又は definitely と判断された有害事象

例)に認められた。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象を表45に示した。

<表45 いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象(成人の第2~6コース)>

重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (438例)		本薬 125/80mg 群 (413例)		重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (438例)		本薬 125/80mg 群 (413例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	18.5%	81	19.1%	79	無力症	0.7%	3	0.7%	3
好中球減少症	1.4%	6	2.4%	10	高血糖	0.0%	0	0.7%	3
下痢	0.2%	1	2.2%	9	好中球数減少	0.0%	0/414 ^{a)}	0.5%	2/383 ^{a)}
肺炎	0.7%	3	1.9%	8	脳血管発作	0.5%	2	0.5%	2
脱水	1.6%	7	1.5%	6	嘔吐	0.5%	2	0.5%	2
呼吸不全	0.9%	4	1.5%	6	感染	0.2%	1	0.5%	2
敗血症性ショック	0.5%	2	1.5%	6	呼吸困難	0.2%	1	0.5%	2
発熱	0.9%	4	1.2%	5	汎血球減少症	0.0%	0	0.5%	2
貧血	0.5%	2	1.2%	5	腸管閉塞	0.0%	0	0.5%	2
発熱性好中球減少症	1.4%	6	1.0%	4	粘膜の炎症	0.0%	0	0.5%	2
肺非小細胞癌	0.9%	4	1.0%	4	気管支肺炎	0.7%	3	0.2%	1
敗血症	0.7%	3	1.0%	4	尿路感染	0.7%	3	0.2%	1
深部静脈血栓症	0.2%	1	1.0%	4	静脈血栓症	0.5%	2	0.2%	1
血小板減少症	0.0%	0	1.0%	4	膀胱癌	0.5%	2	0.0%	0
痙攣	0.0%	0	1.0%	4	肺の悪性新生物	0.5%	2	0.0%	0
肺塞栓症	1.1%	5	0.7%	3	心嚢液貯留	0.5%	2	0.0%	0
胸水	0.7%	3	0.7%	3	慢性閉塞性肺疾患	0.5%	2	0.0%	0

^{a)} 未測定例は評価例数から除外

(5) 中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する海外第Ⅲ相臨床試験(試験番号 P071 : 5.3.5.1-5、5.1 及び 5.2<20■年■月~20■年■月*****>)

18歳以上で CDDP 以外の中等度以上の催吐性を有するがん化学療法で治療される乳癌患者(目標症例数 820 例)を対象に、本薬の有効性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が海外 109 施設で実施された。

試験は2部構成であり、第1部は中等度催吐性がん化学療法により治療される初回コース、第2部は初回コースと同一のがん化学療法(用量変更は可)により治療される第2コース以降が対象とされ(最大7コースまで)、用法・用量は、表46のとおりとされた(第5~7コースは本薬 125/80mg 群のみ)。本薬は1日目の中等度催吐性がん化学療法の1時間前に、2~3日目は1日1回経口投与することとされた。また、DEX 経口剤は1日目の中等度催吐性がん化学療法の30分前に経口投与することとされ、OND は1日目の中等度催吐性がん化学療法の30~60分前に、2~3日目は12時間毎に1日2回経口投与することとされた。

<表46 用法・用量>

	標準治療群	本薬 125/80mg 群
1日目	本薬のプラセボ (p.o.) OND16mg (p.o.) DEX 20mg (p.o.)	本薬 125mg (p.o.) OND 16mg (p.o.) DEX 12mg (p.o.)
2~3日目	本薬のプラセボ (p.o.) OND 16mg (p.o.)	本薬 80mg (p.o.) OND のプラセボ (p.o.)

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与

総投与症例 866 例(標準治療群 428 例及び本薬 125/80mg 群 438 例)全例が安全性解析対象集団とされ、中等度催吐性がん化学療法が行われなかった患者、有効性評価のためのデータが不十分な患者の計 9 例を除く 857 例(標準治療群 424 例及び本薬 125/80mg 群 433 例)が modified ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である初回コースの1日目のがん化学療法投与開始から0~120時間(全期間)における Complete Response(嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者割

***** 初回コース及び第2~第4コースの試験期間

合は標準治療群 42.5% (180/424 例) 及び本薬 125/80mg 群 50.8% (220/433 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 8.4% [1.7%, 15.0%] で、本薬 125/80mg 群と標準治療群との間に有意な差が認められた (p=0.015、ロジスティック回帰モデル (説明変数: 治療群、年齢 (55 歳未満、55 歳以上) 及び治験実施グループ (米国東部、米国中西部、米国以外)) における治療群の回帰係数の検定)。

安全性について、初回コースでは、有害事象は標準治療群 78.5% (336/428 例) 及び本薬 125/80mg 群 77.4% (339/438 例) に認められ、副作用は標準治療群 51.9% (222/428 例) 及び本薬 125/80mg 群 54.3% (238/438 例) に認められた。第 2~4 コースでは、有害事象は標準治療群 78.0% (280/359 例) 及び本薬 125/80mg 群 84.9% (327/385 例) に認められ、副作用は標準治療群 48.5% (174/359 例) 及び本薬 125/80mg 群 51.9% (200/385 例) に認められた。第 5~7 コースでは、有害事象は本薬 125/80mg 群 54.7% (41/75 例) に認められ、副作用は本薬 125/80mg 群 22.7% (17/75 例) に認められた。初回コース及び第 2~4 コースにおいて、いずれかの投与群で 10.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 47~表 50 に示したが、第 5~7 コースにおいて、10.0%以上に認められた有害事象⁺⁺⁺⁺⁺は悪心 22.7% (17/75 例) であり、10.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表 47 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (初回コース) ^{a)}>

有害事象	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)		有害事象	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	78.5%	336	77.4%	339	頭痛	16.4%	70	16.4%	72
脱毛症	22.2%	95	24.0%	105	便秘	18.0%	77	12.3%	54
疲労	21.5%	92	21.9%	96					

MedDRA ver.9.1J

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

<表 48 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用 (初回コース) >

副作用	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)		副作用	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	51.9%	222	54.3%	238	頭痛	14.3%	61	13.9%	61
疲労	13.3%	57	14.2%	62	便秘	15.9%	68	10.0%	44

MedDRA ver.9.1J

<表 49 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (第 2~4 コース) ^{a)}>

有害事象	標準治療群 (359 例)		本薬 125/80mg 群 (385 例)		有害事象	標準治療群 (359 例)		本薬 125/80mg 群 (385 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	78.0%	280	84.9%	327	悪心	11.4%	41	11.9%	46
疲労	17.8%	64	21.8%	84	便秘	13.6%	49	10.4%	40
脱毛症	17.8%	64	17.1%	66	消化不良	7.5%	27	10.1%	39

MedDRA ver.9.1J

^{a)} 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

<表 50 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用 (第 2~4 コース) >

副作用 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (359 例)		本薬 125/80mg 群 (385 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	48.5%	174	51.9%	200
疲労	13.6%	49	14.0%	54
便秘	12.0%	43	8.1%	31

死亡例は初回コース及び第 5~7 コースでは認められず、第 2~4 コースの本薬 125/80mg 群に「感染」1 例が認められたが (第 3 コースの追跡期)、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、初回コースで標準治療群 4.2% (18/428 例) 及び本薬 125/80mg 群

⁺⁺⁺⁺⁺ 治験実施計画書で規定されていなかった臨床検査項目の測定記録が少ない場合は、10.0%以上の発現率であっても除外

3.4% (15/438 例) に認められ、第 2～4 コースで標準治療群 3.9% (14/359 例) 及び本薬 125/80mg 群 4.7% (18/385 例) に認められ、第 5～7 コースで本薬 125/80mg 群 1.3% (1/75 例) に認められた。初回コース及び第 2～4 コースにおいて、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 51 及び表 52 に示した。

＜表 51 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（初回コース）＞

重篤な有害事象	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)		重篤な有害事象	標準治療群 (428 例)		本薬 125/80mg 群 (438 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	4.2%	18	3.4%	15	嘔吐	0.0%	0	0.5%	2
発熱性好中球減少症	1.9%	8	1.6%	7	背部痛	0.5%	2	0.0%	0
好中球減少症	0.7%	3	0.5%	2	深部静脈血栓症	0.5%	2	0.0%	0
腹痛	0.5%	2	0.2%	1					

MedDRA ver.9.1J

＜表 52 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（第 2～4 コース）＞

重篤な有害事象 (MedDRA ver.9.1J)	標準治療群 (359 例)		本薬 125/80mg 群 (385 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	3.9%	14	4.7%	18
発熱性好中球減少症	1.4%	5	1.8%	7
好中球減少症	0.6%	2	0.3%	1

＜機構における審査の概略＞

(1) 申請資料の臨床データパッケージ及び評価資料について

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明した。

日本人と外国人の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性における類似性を検討し、海外後期第 II 相試験 (P040C1) と同様のデザインで実施した国内第 II 相試験 (ONO-7436-01) において有効性及び安全性の類似性が確認されたため、海外第 III 相試験 (P052、P054 及び P071) を国内の申請に係る主な臨床データパッケージに利用することは可能と考え、海外第 III 相試験等を利用するブリッジング戦略に基づいて臨床データパッケージを構成した。

国内第 II 相試験 (ONO-7436-01) と海外後期第 II 相試験 (P040C1) の試験デザインにはいくつかの相違点があり、このうち標準治療の内容の差異 (DEX の用法・用量〈投与経路、投与期間及び用量調節の有無〉及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類、表 53) については、試験成績に影響を与える可能性があると考えられた。しかし、① DEX の急性期及び遅発期の嘔吐に対する有効性には明確な用量相関性が認められないこと (J Clin Oncol 18: 3409-3422, 2000)、② OND と GRN の急性期及び遅発期の嘔吐に対する有効性は類似していたこと (Cancer 89: 2301-2308, 2000) が、いずれもメタアナリシスの結果として報告されていることから、標準治療の内容の差異が有効性評価に及ぼす影響は少ないと考えた。また、国内外の第 II 相試験の患者背景因子 (性別、年齢、CDDP の投与量、CDDP の投与経験及び癌腫) に差異が認められたが、各背景因子 (年齢、性別、CDDP の投与量、及び CDDP と併用する中等度以上の催吐性化学療法) の分布の違いが各試験の有効性に及ぼす影響を検討するため、ロジスティック回帰モデル (目的変数として、Complete Response [全期間、急性期、遅発期]、説明変数として、試験、投与群、予後因子) における予測確率を算出して考察した結果、主要評価項目である Complete Response (全期間) の成績が類似していたこと等から、有効性を比較する上で各背景因子の差異が及ぼす影響は小さく、海外の臨床試験成績を国内の申請パッケージに含めて評価することは可能であると判断した。

<表 53 標準治療の比較>

	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01)	海外後期第Ⅱ相試験 (P040C1)
DEX	DEX リン酸エステルナトリウム (i.v.) ・1日1回 ・計3日間 (1日目 12mg、2～3日目 8mg) ・用量調節あり	DEX (p.o.) ・1日1回 ・計5日間 (1日目 20mg、2～5日目 8mg) ・用量調節なし
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	GRN (i.v.) ・1日1回 ・1日目のみ (40μg/kg)	OND (i.v.) ・1日1回 ・1日目のみ (32 mg/body)

なお、安全性については、国内外の健康成人及び海外の抗悪性腫瘍剤投与患者、並びにその他の疾患患者を対象とした試験成績も含めて広く確認する必要があると考え、国内外の77試験（国内試験4試験及び海外試験73試験）の成績を取りまとめた。

機構は、国内外の両第Ⅱ相試験ともに本薬を標準治療に上乘せする試験デザインではあるものの、標準治療の内容及び選択・除外基準に多くの差異が認められているにもかかわらず、試験結果の類似性を基に両試験をブリッジング試験と位置付けて説明することは不適切であることから、ブリッジング戦略として構成されたパッケージとは見なせないと判断した。

一方、がん化学療法が実施される患者の70～80%は悪心及び嘔吐、又はそのいずれかを経験し (Br Med J 1: 1323-1324, 1979)、CINVはがん化学療法による有害事象のうちでも最も重篤で厄介な事象のひとつとされており (DeVita, Hellman, and Rosenberg's CANCER: Principles & Practice of Oncology 8th ed., 2008)、CINVは患者のQOLに影響を及ぼし、コンプライアンス不良によるがん化学療法の継続に支障をもたらすとされている (NCCN ガイドライン Antiemesis V.3, 2009)。このように、CINVをコントロールすることはがん化学療法を遂行し、がん治療の成績を向上させることに重要な役割を果たすが、現時点の制吐対策は必ずしも十分な治療効果を上げているとはいえないと考えられる。機構は、本薬が既存の制吐剤とは異なる作用機序 (NK₁ 受容体拮抗作用) を有していることも踏まえると、本薬を制吐の治療戦略の選択肢の一つとして本邦においても臨床使用を可能とすることは重要と判断し、提出された臨床試験成績において以下の①～③については確認されていることから、提出された資料に基づき審査を行うこととした。

- ① 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) では、海外第Ⅲ相試験成績を基に立てられた仮説に対し、日本人における本薬の有効性が検証されていること
 - ② 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) のいずれにおいても標準治療群に対する本薬併用時の効果が認められていること
 - ③ 国内外の臨床試験において、日本人に特有の有害事象は認められていないと考えること
- 以上を考慮し、国内第Ⅱ相試験成績では用法・用量等に関する情報が不十分である点是否めないが、国内第Ⅱ相試験成績から日本人に対する本薬の有効性及び安全性を評価し、さらに海外第Ⅲ相試験成績も考慮しながら本薬の有効性及び安全性、効能・効果並びに用法・用量を検討することは差し支えないと、機構は考える。

以上の点については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、海外における CINV に関するガイドラインのうち、Multinational Association of Supportive Care in Cancer (以下、「MASCC」) ガイドライン (<http://www.mascc.org/mc/>)

page.do?sitePageId=88041、2009年5月現在）、米国臨床腫瘍学会（以下、「ASCO」：American Society of Clinical Oncology）ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）及びNCCNガイドライン（Antiemesis V.2, 2009）において、CINVに対する推奨薬物療法を表54のように確認した。

<表 54 海外ガイドラインにおける中等度催吐性以上のがん化学療法によるCINVに対する推奨薬物療法>

	MASCCガイドライン	ASCOガイドライン	NCCNガイドライン
高度催吐性 （急性嘔吐 発現割合 90%以上）	本薬（又はホスアプレピタント）、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用 【遅発性CINV】 本薬及びDEXの2剤併用	本薬、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用	本薬（又はホスアプレピタント）、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用（場合によりロラゼパム、H ₂ 受容体拮抗剤又はPPIの併用） 【遅発性CINV】 本薬及びDEXの2剤併用
中等度催吐性 （急性嘔吐 発現割合 30～90%）	【アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（ADR又はエピルピシン塩酸塩）及びCYを併用する女性の場合（AC療法）】 本薬（又はホスアプレピタント）、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用 【上記以外】 5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの2剤併用	【アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（ADR又はエピルピシン塩酸塩）及びCYを併用する場合（AC療法）】 本薬、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用 【AC療法以外】 5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの2剤併用	【CBDCA、CDDP（<50mg/m ² ）、ADR、エピルピシン塩酸塩、イホスファミド、CPT-11及びMTX（250～1,000mg/m ² ）等（催吐性作用が強い）が使用される場合】 本薬（又はホスアプレピタント）、5-HT ₃ 受容体拮抗剤及びDEXの3剤併用（場合によりロラゼパム、H ₂ 受容体拮抗剤又はPPIの併用）

ADR：ドキシソルピシン塩酸塩、CBDCA：カルボプラチン、CDDP：シスプラチン、CPT-11：イリノテカン、CY：シクロホスファミド、DEX：デキサメタゾン、MTX：メトトレキサート、PPI：プロトンポンプ阻害剤

また、米国国立がん研究所（National Cancer Institute）のPhysician Data Query（NCI-PDQ[®]）には、ASCO及びNCCNのガイドラインの要旨が記載されており、本邦では「新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために」（日本臨床腫瘍学会編集 南江堂、2006）にもNCCNのガイドラインの要旨が記載されている。

機構は、提出された臨床試験成績（ONO-7436-01、P052、P054及びP071）において標準治療に対する本薬併用時の効果が検証されていることを踏まえると（「(3)有効性について」の項参照）、本邦においても、催吐性が中等度以上のCINVの治療には、本薬の投与が必要とされる患者を適切に選択した上で標準治療に本薬を併用投与することが推奨されると考える。

(3) 有効性について

機構は、以下の検討結果より、臨床試験（ONO-7436-01、P052、P054及びP071）において、催吐性が中等度以上のCINVに対し標準治療（5-HT₃受容体拮抗剤及びDEXの2剤併用投与）に対する本薬併用時の制吐効果は示されているため、本薬について一定の有効性は示されていると判断した。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 本薬群と標準治療群のDEX用量の差異について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054及びP071）では、本薬群と標準治療群におけるDEXの用量が異なっていた。申請者はこの理由について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（P052及びP054）におけるDEXの投与方法は、1998年に発表されたMASCCのガイドラインに加え、1999年のASCOガイドライン（J Clin Oncol 17: 2971-2994, 1999）に準拠して4日間とし、標準治療群における投与量は1日目に20mgを1回経口投

与し、2～4日目に8mgを1日2回経口投与することとした。また、本薬125/80mg群におけるDEXの投与量は、本薬とDEXとの薬物間相互作用試験(P041)の結果を考慮し、1日目に12mgを1回経口投与し、2～4日目に8mgを1日1回経口投与することとした(P041試験において、DEX〈1日目20mg、2～5日目8mg〉経口投与時に対するDEX〈1日目12mg、2～5日目4mg〉と本薬〈1日目125mg、2～5日目80mg〉併用経口投与時のDEXのAUC₀₋₂₄の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、投与1日目1.29〔1.17, 1.44〕及び5日目1.03〔0.89, 1.20〕であった(「2)臨床薬理試験成績の概要〈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」の項参照)。

また、海外第Ⅲ相試験(P071)の標準治療群におけるDEXの投与量は1999年のASCOガイドラインに準じて設定し、本薬125/80mg群におけるDEXの投与量は海外第Ⅲ相試験(P052及びP054)と同様の考察に基づき減量することとした。

国内第Ⅱ相試験(ONO-7436-01)の標準治療群におけるDEXの投与量は、厚生労働省の抗がん剤併用療法に関する検討会の報告書において推奨されている用法・用量である4～20mgの1日1～2回経口又は静脈内投与(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5t.html>, 2009年5月現在)、並びに臨床専門医の意見及び臨床現場での使用状況を踏まえ、DEXリン酸エステルナトリウムとして1日目12mg、2～3日目8mgで1日1回静脈内投与と設定した。本薬群におけるDEXの投与量は海外第Ⅲ相試験と同様に薬物間相互作用試験(P041)の結果を考慮し、本薬125/80mg群ではDEXを約50%減量(1日目6mg、2～3日目4mg)、本薬40/25mg群では約25%減量(1日目8mg、2～3日目6mg)することとした。

なお、本薬とDEXとの薬物相互作用試験(P041)において、本薬(1日目125mg、2～5日目80mg)とDEX(1日目20mg、2～5日目8mg)の併用によりDEX経口投与時のAUC₀₋₂₄の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は1日目2.17〔1.95, 2.40〕及び5日目2.20〔1.89, 2.55〕に上昇したが、DEXは本薬のAUC₀₋₂₄に临床上重要な影響を及ぼさなかったことから(投与1日目及び5日目におけるAUC₀₋₂₄の幾何平均値比は0.85～1.30の範囲)、本薬の用量調節は必要ないと判断した。

機構は、以下のように考える。

CINVに対するDEXのランダム化比較試験において、CDDP 50mg/m²以上が投与される患者にDEX 4mg、8mg、12mg及び20mgを単回経口投与した結果、急性期悪心のComplete Protectionはそれぞれ60.9%、61.0%、66.9%及び71.0%、急性期嘔吐のComplete Protectionはそれぞれ69.2%、69.1%、78.5%及び83.2%であり、20mg投与群では、4mg群、8mg群及び12mg群に比べて高い有効性が認められたことが報告されている(J Clin Oncol 16: 2937-2942, 1998)。また、CDDP以外の抗悪性腫瘍剤投与(アントラサイクリン系、カルボプラチン〈CBDCA〉及びCY)に対するDEXのランダム化比較試験では、DEX 24mg単回投与、8mg単回投与、8mg+6時間毎に4mgを4回投与する3群間で、急性及び遅発期のComplete Protectionに差は認められておらず(J Clin Oncol 22: 725-729, 2004)、当該対象におけるDEX投与は8mgの単回投与が推奨されると結論づけられている(第7回抗がん剤併用療法に関する検討会における「抗がん剤報告書: デキサメタゾン」〈<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5t.html>, 2009年5月現在)参照)。

ただし、1966年～1999年に報告された高度及び中等度催吐性のがん化学療法に伴う悪

心・嘔吐に対する DEX の臨床試験についてのメタアナリシスの報告（32 試験、計 5,613 例）（J Clin Oncol 18: 3409-3422, 2000）では、i) DEX は急性期及び遅発期の嘔吐に対し有効性を示すこと、ii) 20mg 未満では明確な用量相関が認められないものの少量でも有効性が示され、20mg 以上では DEX 受容体が飽和すること、が記載されている。

以上の DEX に係る公表論文での知見、及び薬物相互作用試験（P041）成績を踏まえると、DEX の用量として 20mg までの範囲内であれば、群間での DEX の用法・用量の違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないと考えられ、本薬群で DEX の用法・用量を調節したことは受け入れ可能と考えた。なお、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）における投与群間の DEX の用法・用量の違いに関して、ダブルダミー法により二重盲検性が確保されていたことを確認した。

② 主要評価項目である「Complete Response」について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）では、「全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合」が主要評価項目とされた。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）における「全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合」は表 55 及び表 56 のとおりであり、いずれの試験においても、標準治療群と本薬群間に有意な差が認められた。

<表 55 国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）における全期間における Complete Response の患者割合>

	Complete Response の患者割合	標準治療群との群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
標準治療群	50.3% (75/149 例)	—	標準治療群 vs. 本薬 40/25mg 群、p=0.0053 標準治療群 vs. 本薬 125/80mg 群、p=0.0004
本薬 40/25mg 群	66.4% (95/143 例)	16.1% [4.9%, 27.2%]	
本薬 125/80mg 群	70.5% (103/146 例)	20.2% [9.3%, 31.1%]	

^{a)} χ^2 検定（閉検定手順）

<表 56 海外第Ⅲ相試験における全期間における Complete Response の患者割合>

試験番号	Complete Response の患者割合		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
	標準治療群	本薬 125/80mg 群		
P052	52.3% (136/260 例) ^{b)}	72.7% (189/260 例)	20.4% [12.2%, 28.5%]	p<0.001 ^{c)}
P054	43.3% (114/263 例)	62.7% (163/260 例) ^{d)}	19.3% [11.0%, 27.7%]	p<0.001 ^{e)}
P071	42.5% (180/424 例)	50.8% (220/433 例)	8.4% [1.7%, 15.0%]	p=0.015 ^{f)}

^{a)} ロジスティック回帰モデルにおける治療群の回帰係数の検定

^{b)} Complete Response（全期間）のデータが欠測のため、modified ITT から 1 例除外

^{c)} 回帰モデルの説明変数：治療群、性別、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を除く）の併用及び地域（米国、米国以外）

^{d)} Complete Response（全期間）のデータが欠測のため、modified ITT から 2 例除外

^{e)} 回帰モデルの説明変数：治療群、性別及び中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（CDDP を除く）の併用

^{f)} 回帰モデルの説明変数：治療群、年齢（55 歳未満、55 歳以上）及び治験実施グループ（米国東部、米国中西部、米国以外）

機構は、以下のように考える。

Complete Response は、嘔吐の完全抑制、かつ発現した悪心に対する救済治療未施行の患者を評価する、悪心・嘔吐の総合的評価指標であること、CINV は急性期（24 時間以内）だけでなく遅発期（2 日目以降 5 日間まで）にも発現することから、急性期及び遅発期を通じて CINV の抑制作用を評価するために「全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合」を主要評価項目とすることは適切

であると考え。また、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）で、標準治療群に対して本薬 125/80mg 群の有効性が一貫して認められたため、機構は、本薬の一定の有効性は示されていると考えた。

③ 副次評価項目について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）で副次評価項目とされた「Complete Protection」（嘔吐なし、救済治療なし、かつ最大悪心が Visual Analog Scale（以下、「VAS」）<25mm）、「Total Control」（嘔吐なし、救済治療なし、かつ最大悪心が VAS<5mm）、「嘔吐なし」及び「救済治療なし」の結果は表 57 及び表 58 のとおりであり、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の急性期の「救済治療なし」以外では、各試験、各評価期間のいずれにおいても、本薬 125/80mg 群では標準治療群を上回る効果が得られていたことを、機構は確認した。なお、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の急性期の「救済治療なし」については、本薬 125/80mg 群で標準治療群に対して大きく劣る結果は認められていないことを確認した。

④ 中等度催吐性抗悪性腫瘍剤による CINV に対する有効性について

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外第Ⅲ相試験（P052 及び P054）は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与される患者を対象に実施されているが、海外第Ⅲ相試験（P071）は CDDP 以外の中重度以上の催吐性の抗悪性腫瘍剤を投与される患者を対象に実施されている。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（P071）における対象患者について、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（P071）では、全体の 90%以上はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「ADR」）やエピルビシン塩酸塩）と CY が併用投与されており（以下、「AC 療法」）（表 59）、また、全体の約 30%は AC 療法に加え軽度催吐性剤（DTX、フルオロウラシル、パクリタキセル（以下、「PTX」））が併用されていた。このため、P071 試験の対象患者は中等度催吐性及び軽度催吐性の抗悪性腫瘍剤の組合せの中でも比較的高頻度に悪心・嘔吐が発現すると考えられる抗悪性腫瘍剤投与を受けた患者であったと考える。

<表 57 国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の有効性の副次評価項目について>

	評価期間	標準治療群	本薬 40/25mg 群	本薬 125/80mg 群
Complete Response	全期間	50.3% (75/149 例)	66.4% (95/143 例)	70.5% (103/146 例)
	急性期	83.3% (125/150 例)	90.2% (129/143 例)	87.0% (127/146 例)
	遅発期	51.7% (77/149 例)	69.9% (100/143 例)	72.6% (106/146 例)
Complete Protection	全期間	43.0% (64/149 例)	53.1% (76/143 例)	61.6% (90/146 例)
	急性期	82.0% (123/150 例)	80.4% (115/143 例)	83.6% (122/146 例)
	遅発期	44.3% (66/149 例)	55.2% (79/143 例)	65.1% (95/146 例)
Total Control	全期間	24.2% (36/149 例)	28.0% (40/143 例)	33.6% (49/146 例)
	急性期	64.7% (97/150 例)	63.6% (91/143 例)	66.4% (97/146 例)
	遅発期	26.2% (39/149 例)	30.1% (43/143 例)	34.2% (50/146 例)
嘔吐なし	全期間	51.0% (76/149 例)	74.1% (106/143 例)	76.7% (112/146 例)
	急性期	83.3% (125/150 例)	90.2% (129/143 例)	89.7% (131/146 例)
	遅発期	53.0% (79/149 例)	77.6% (111/143 例)	78.8% (115/146 例)
救済治療なし	全期間	79.2% (118/149 例)	80.4% (115/143 例)	80.8% (118/146 例)
	急性期	96.0% (144/150 例)	98.6% (141/143 例)	95.2% (139/146 例)
	遅発期	79.9% (119/149 例)	81.1% (116/143 例)	82.2% (120/146 例)

全期間：CDDP 投与開始から 0～120 時間、急性期：CDDP 投与開始から 0～24 時間、遅発期：CDDP 投与開始から 24～120 時間

<表 58 海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) の有効性の副次評価項目について>

	評価期間	投与群	P052 試験	P054 試験	P071 試験
Complete Response	全期間	本薬 125/80mg 群	72.7% (189/260 例)	62.7% (163/260 例)	50.8% (220/433 例)
		標準治療群	52.3% (136/260 例)	43.3% (114/263 例)	42.5% (180/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	20.4% [12.2%, 28.5%]	19.3% [11.0%, 27.7%]	8.4% [1.7%, 15.0%]
	急性期	本薬 125/80mg 群	89.2% (231/259 例)	82.8% (216/261 例)	75.7% (327/432 例)
		標準治療群	78.1% (203/260 例)	68.4% (180/263 例)	69.0% (292/423 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	11.1% [4.8%, 17.4%]	14.3% [7.1%, 21.6%]	6.7% [0.7%, 12.6%]
	遅発期	本薬 125/80mg 群	75.4% (196/260 例)	67.7% (176/260 例)	55.4% (240/433 例)
		標準治療群	55.8% (145/260 例)	46.8% (123/263 例)	49.1% (208/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	19.6% [11.6%, 27.6%]	20.9% [12.6%, 29.2%]	6.4% [-0.3%, 13.0%]
Complete Protection	全期間	本薬 125/80mg 群	63.4% (163/257 例)	55.6% (145/261 例)	42.5% (184/433 例)
		標準治療群	49.2% (128/260 例)	40.7% (107/263 例)	36.8% (156/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	14.2% [5.7%, 22.7%]	14.9% [6.4%, 23.3%]	5.7% [-0.8%, 12.2%]
	急性期	本薬 125/80mg 群	84.8% (217/256 例)	80.0% (208/260 例)	68.7% (296/431 例)
		標準治療群	74.6% (194/260 例)	64.6% (170/263 例)	64.3% (272/423 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	10.2% [3.3%, 17.0%]	15.4% [7.8%, 22.9%]	4.4% [-2.0%, 10.7%]
	遅発期	本薬 125/80mg 群	66.4% (172/259 例)	60.9% (159/261 例)	46.9% (203/433 例)
		標準治療群	51.5% (134/260 例)	44.1% (116/263 例)	42.5% (180/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	14.9% [6.5%, 23.2%]	16.8% [8.4%, 25.2%]	4.4% [-2.2%, 11.1%]
Total Control	全期間	本薬 125/80mg 群	45.5% (117/257 例)	44.4% (116/261 例)	28.9% (125/433 例)
		標準治療群	40.0% (104/260 例)	31.9% (84/263 例)	27.1% (115/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	5.5% [-3.0%, 14.0%]	12.5% [4.3%, 20.8%]	1.7% [-4.3%, 7.8%]
	急性期	本薬 125/80mg 群	70.7% (181/256 例)	63.6% (166/261 例)	55.9% (241/431 例)
		標準治療群	64.2% (167/260 例)	56.7% (149/263 例)	52.5% (222/423 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	6.5% [-1.6%, 14.5%]	6.9% [-1.4%, 15.3%]	3.4% [-3.2%, 10.1%]
	遅発期	本薬 125/80mg 群	49.0% (127/259 例)	49.8% (130/261 例)	32.1% (139/433 例)
		標準治療群	42.7% (111/260 例)	33.8% (89/263 例)	31.1% (132/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	6.3% [-2.2%, 14.9%]	16.0% [7.6%, 24.3%]	1.0% [-5.3%, 7.2%]
嘔吐なし	全期間	本薬 125/80mg 群	77.7% (202/260 例)	66.2% (172/260 例)	75.7% (327/432 例)
		標準治療群	55.0% (143/260 例)	44.5% (117/263 例)	58.7% (249/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	22.7% [14.8%, 30.6%]	21.7% [13.4%, 30.0%]	17.0% [10.8%, 23.2%]
	急性期	本薬 125/80mg 群	90.0% (234/260 例)	83.5% (218/261 例)	87.5% (378/432 例)
		標準治療群	79.3% (207/261 例)	68.8% (181/263 例)	77.3% (327/423 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	10.7% [4.6%, 16.8%]	14.7% [7.5%, 21.9%]	10.2% [5.1%, 15.3%]
	遅発期	本薬 125/80mg 群	80.8% (210/260 例)	71.5% (186/260 例)	80.8% (349/432 例)
		標準治療群	58.8% (153/260 例)	48.3% (127/263 例)	69.1% (293/424 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	21.9% [14.3%, 29.6%]	23.2% [15.1%, 31.4%]	11.7% [5.9%, 17.4%]
救済治療なし	全期間	本薬 125/80mg 群	80.8% (210/260 例)	82.3% (214/260 例)	58.7% (253/431 例)
		標準治療群	70.8% (184/260 例)	72.6% (191/263 例)	56.2% (237/422 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	10.0% [2.7%, 17.3%]	9.7% [2.6%, 16.8%]	2.5% [-4.1%, 9.2%]
	急性期	本薬 125/80mg 群	94.2% (244/259 例)	96.2% (251/261 例)	82.8% (355/429 例)
		標準治療群	88.8% (231/260 例)	89.7% (236/263 例)	80.0% (336/420 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	5.4% [0.6%, 10.1%]	6.4% [2.1%, 10.8%]	2.8% [-2.5%, 8.0%]
	遅発期	本薬 125/80mg 群	81.2% (211/260 例)	83.1% (216/260 例)	62.7% (271/432 例)
		標準治療群	73.5% (191/260 例)	74.1% (195/263 例)	59.8% (253/423 例)
		割合の差 [95%信頼区間]	7.7% [0.5%, 14.9%]	8.9% [1.9%, 15.9%]	2.9% [-3.6%, 9.4%]

全期間：CDDP 投与開始から 0~120 時間、急性期：CDDP 投与開始から 0~24 時間、遅発期：CDDP 投与開始から 24~120 時間

<表 59 海外第Ⅲ相試験 (P071) における投与群別化学療法の内訳>

	本薬群 (438 例)	標準治療群 (428 例)
静注化学療法	437 例 (99.8%)	428 例 (100%)
CY/DTX/ADR	2 例 (0.5%)	4 例 (0.9%)
CY/ADR	267 例 (61.0%)	258 例 (60.3%)
CY/ADR/フルオロウラシル	34 例 (7.8%)	30 例 (7.0%)
CY/ADR/PTX	2 例 (0.5%)	0 例 (0%)
CY/エピルピシン塩酸塩	35 例 (8.0%)	36 例 (8.4%)
CY/エピルピシン塩酸塩/フルオロウラシル	91 例 (20.8%)	96 例 (22.4%)
CY/MTX/フルオロウラシル	6 例 (1.4%)	4 例 (0.9%)

機構は、海外第Ⅲ相試験（P071）の対象患者及び試験デザインについて以下のように考
える。

海外第Ⅲ相試験（P071）において全体の 90%以上で使用された AC 療法の催吐性強度分
類はガイドラインによって異なり、NCCN ガイドライン（Antiemesis V.1, 2004）では高度
催吐性には分類されていないが、NCCN ガイドライン（Antiemesis V.2, 2009）では高度催
吐性に分類されている。一方、ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）及び
MASCC ガイドライン（Ann Oncol 17: 20-28, 2006）では、使用されたいずれの薬剤も中等
度催吐性の抗悪性腫瘍剤に分類されるため中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法
の項に分類されている。催吐作用に対する強度の判定については、今後新たに得られる知
見及び科学の進歩によるガイドラインの変遷や判定基準に影響を受けるため、一概に判断
することは困難である。

したがって、海外第Ⅲ相試験（P071）の対象患者及びガイドライン上での催吐性分類の
取扱い等を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（P071）の結果から一概に中等度催吐性抗悪性腫
瘍剤全般に対する本剤の有効性が検証された試験成績とまで評価することは適切ではない
と考えるが、現時点における中等度以上の催吐性のがん化学療法を対象に 3 剤併用投与の
有効性を検討した試験として評価することが適切と考えた。

なお、海外第Ⅲ相試験（P071）では、併用する OND が標準治療群にのみ第 2 日目及び
第 3 日目にも投与されており、単純に本薬の上乗せ効果が確認できる試験デザインとはな
っていないが、本薬群に対し有利に働く設定ではなく、当該試験の主要評価項目において
標準治療群に対する本薬 125/80mg 群の優越性が認められていることから、特に問題はない
と考えた。

⑤ 反復投与時の有効性について

がん化学療法における抗悪性腫瘍剤の投与は、複数のコースに亘り間歇的に行われる。
CINV は、5-HT₃ 受容体拮抗剤等による治療を行っていても、がん化学療法のコースを重ね、
抗悪性腫瘍剤の投与を繰り返す度に、次第に重症化することが知られている（Br J Cancer
77: 1487-1491, 1998; J Clin Oncol 14: 644-651, 1996）。

海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）では、がん化学療法の初回コースが主要な有効
性評価の対象とされていたが、探索的にその後の複数コースにおける有効性（「嘔吐な
し」及び「最大悪心が VAS<25mm」の患者割合）が評価されていた。なお、評価に用いら
れたデータは、総ての患者の初回コース終了後の総括報告書作成時点までのものとなっ
ている（P052：20 年 月まで、P054：20 年 月まで、及び P071：20 年 月まで）。

海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）における「嘔吐なし」の患者割合は、各コース
とも標準治療群に比べ本薬 125/80mg 群で一貫して高く推移し（表 60）、「最大悪心が
VAS<25mm」の患者割合についても、群間差は小さくなるものの、同様の傾向が認められ
ていた。

以上から、機構は、検討された範囲（最大 6 コース）において、がん化学療法が複数の
コースに亘り実施された場合においても、各コースにおける本薬の効果は期待できると考
えた。ただし、本邦では複数のコースに亘りがん化学療法が実施された場合の有効性及び
安全性を確認する試験は実施されていないため、製造販売後調査において確認する必要が

あると考える（「(8) 製造販売後調査等について」の項参照）。

＜表 60 複数のコースにおける嘔吐なしの患者割合の推移＞

	コース	1	2	3	4	5	6
		P052					
標準治療群	症例数 (at risk 数)	260	104	66	32	17	12
	嘔吐ありの症例数	117	7	7	1	2	1
	次コースへの組入れ中止症例数	39	31	27	14	3	11
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	55.0%	51.3%	45.9%	44.4%	39.2%	35.9%
本薬 125/80mg 群	症例数 (at risk 数)	260	132	101	61	42	31
	嘔吐ありの症例数	58	6	8	0	2	0
	次コースへの組入れ中止症例数	70	25	32	19	9	31
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	77.7%	74.2%	68.3%	68.3%	65.0%	65.0%
P054							
標準治療群	症例数 (at risk 数)	263	97	65	48	29	17
	嘔吐ありの症例数	146	17	6	4	1	1
	次コースへの組入れ中止症例数	20	15	11	15	11	16
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	44.5%	36.7%	33.3%	30.5%	29.5%	27.7%
本薬 125/80mg 群	症例数 (at risk 数)	260	124	84	58	28	20
	嘔吐ありの症例数	88	15	6	8	1	1
	次コースへの組入れ中止症例数	48	25	20	22	7	19
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	66.2%	58.2%	54.0%	46.5%	44.9%	42.6%
P071							
標準治療群	症例数 (at risk 数)	424	224	168	139	-	-
	嘔吐ありの症例数	175	47	20	12	-	-
	次コースへの組入れ中止症例数	25	9	9	127	-	-
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	58.7%	47.6%	42.3%	38.8%	-	-
本薬 125/80mg 群	症例数 (at risk 数)	432	296	258	234	-	-
	嘔吐ありの症例数	105	23	14	14	-	-
	次コースへの組入れ中止症例数	31	15	10	220	-	-
	Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの患者割合	75.7%	70.4%	66.8%	62.9%	-	-

(4) 安全性について

機構は、①～⑦より、標準治療に本薬を併用することによる安全性上の特段の問題は認められず、本薬の安全性には現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 本薬又は本薬のプロドラッグの単剤投与時（5-HT₃ 受容体拮抗剤及びコルチコステロイド非併用時）の安全性について

抗悪性腫瘍剤投与患者に対し本薬又は本薬のプロドラッグであるホスアプレピタントを単剤投与する試験として、CDDP 50～100mg/m² の単回静脈内投与が予定された悪性腫瘍患者を対象に、ホスアプレピタント 60mg 又は 100mg の単剤静脈内投与時と OND 32mg の単剤静脈内投与時の安全性等を比較した無作為化二重盲検並行群間試験（P004L1：参考資料）（ホスアプレピタント群 30 例及び OND 群 23 例）が実施された。P004L1 試験においていずれかの群で 15.0%以上に認められた有害事象を表 61 に示した。

重篤な有害事象は、ホスアプレピタント群 2 例（「肺塞栓症」及び「脳梗塞」）、OND 群 4 例（「食欲不振・脱水・血清クレアチニン増加」、「呼吸困難・呼吸器感染」、「食欲不振・胃腸出血・状態悪化」及び「呼吸器感染・静脈炎」）に認められ、ホスアプレピタント群で「肺塞栓症」の有害事象が認められた患者は死亡に至った。ホスアプレピタントで認められた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

<表 61 P004L1 試験のいずれかの群で 15.0%以上に認められた有害事象>

	ホスアプレピタント 60mg (14 例)		ホスアプレピタント 100mg (16 例)		OND 32mg (23 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象 (臨床所見)	14.3%	2	0.0%	0	17.4%	4
重篤な有害事象 (臨床検査値)	0.0%	0	0.0%	0	4.3%	1
有害事象 (臨床所見)	100.0%	14	93.8%	15	100.0%	23
有害事象 (臨床検査値)	85.7%	12	43.8%	7	69.6%	16
下痢	50.0%	7	62.5%	10	17.4%	4
頭痛	57.1%	8	43.8%	7	39.1%	9
無力症/疲労	50.0%	7	43.8%	7	34.8%	8
便秘	42.9%	6	31.3%	5	39.1%	9
白血球数減少	50.0%	7	25.0%	4	30.4%	7
ALT 増加	35.7%	5	25.0%	4	17.4%	4
食欲の変化	21.4%	3	25.0%	4	21.7%	5
AST 増加	28.6%	4	18.8%	3	8.7%	2
血小板数減少	28.6%	4	18.8%	3	8.7%	2
ヘモグロビン減少	42.9%	6	12.5%	2	43.5%	10
腹痛	28.6%	4	12.5%	2	17.4%	4
口内乾燥	28.6%	4	12.5%	2	4.3%	1
ヘマトクリット減少	35.7%	5	6.3%	1	30.4%	7
食欲不振	28.6%	4	6.3%	1	17.4%	4
味覚異常	28.6%	4	6.3%	1	13.0%	3

申請者は、① ホスアプレピタント群に比べ OND 群の下痢の発現率が低かった原因として、下痢は CDDP の副作用として高頻度に発現するが、5-HT₃ 受容体拮抗剤は下痢の発現率を低下させることが知られているためであること、② AST 増加、ALT 増加及び血小板数減少については、ホスアプレピタントの用量と相関しておらず、臨床検査値のベースラインからの変化量にも群間差は認められていないため、ホスアプレピタントの関与を示唆する結果でないこと、③ その他の有害事象発現率はホスアプレピタント群と OND 群とでほぼ同等であると考察している。

また、DTX (60~100mg/m²) 化学療法 2 コースが予定されている悪性腫瘍患者を対象に、本薬併用時と非併用時を比較した海外非盲検 2 期クロスオーバー試験 (P051) では、有害事象の発現に大きな差異は認められなかった (「2) 臨床薬理試験成績の概要 <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)」の項参照)。

以上、機構は、現時点では本薬又はホスアプレピタントの単剤投与により認められた重篤な有害事象の因果関係が否定されなかったものの、OND 群と比較して、本薬を併用することによる重篤な有害事象の発現頻度が大きく増加する傾向は認められないため、特段の問題はないと判断した。

② 本薬を含む 3 剤併用投与下での有害事象について

本薬と DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤との 3 剤併用で実施された臨床試験のうち、国内第 II 相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第 III 相試験 (P052、P054 及び P071) の初回コースに認められた有害事象について、標準治療群と本薬群とを比較検討した。

各試験で認められた有害事象については、各試験の概要の項に記載したとおりであり (表 28、表 40、表 42 及び表 47)、各試験において標準治療群と本薬群間に特段の差異は認められなかった。同様の試験デザインで実施された海外第 III 相試験 (P052 及び P054) の成績を併合し、いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 62 に示した。