

アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット

2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	1
2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.4 有効性の概括評価	30
2.5.5 安全性の概括評価	42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	96
2.5.7 参考文献	102

用語および略号一覧

用語および略号	内容あるいは日本語名称
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ASCO	米国臨床腫瘍学会
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC ₀₋₂₄	時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
BA	生物学的利用率, バイオアベイラビリティ
b.i.d	1 日 2 回
BUN	血中尿素窒素
Caco-2	ヒト大腸癌由来腸上皮細胞
CI	信頼区間
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CL/F	経口クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CR	Complete Response (嘔吐なし, かつ救済治療なし)
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
CYP	チトクローム P450
EC	Enterochromaffin
EE	エチニルエストラジオール
FAS	Full Analysis Set
FLIE	Functional Living Index-Emesis
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMR	幾何平均値の比
HEC	高度催吐性抗悪性腫瘍剤
5-HT	5-Hydroxytryptamine
INR	プロトロンビン時間の国際標準
ITT	Intention to treat
i.v., IV	静脈内投与
KB-V1	ヒト P-糖蛋白質過剰発現多剤耐性ヒト表皮がん細胞株
L-MDR1	ヒト MDR1 を形質導入した細胞株
L-754030	アプレピタント
L-758298	アプレピタントの静脈内投与プロドラッグ
MASCC	国際癌支持療法学会
MDR	多剤耐性
MEC	中等度催吐性抗悪性腫瘍剤
MITT	Modified intention to treat
NCCN	米国国立包括癌ネットワーク
NCI	米国国立癌研究所
NET	ノルエチステロン
NK	ニューロキニン
N.S.	有意差無し
PD	薬力学
PET	ポジトロン断層撮像法

用語および略号一覧

用語および略号	内容あるいは日本語名称
P-gp	P-糖蛋白質
PK	薬物動態
p.o., PO	経口投与
PONV	術後の悪心・嘔吐
PPK	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set
PSUR	Periodic Safety Update Report
QOL	Quality of Life
QTc	修正 QT 時間
$t_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
VAS	視覚アナログ尺度

(アルファベット順)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1-1 アプレピタントの薬理学的分類および抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する 本薬の試験を実施したことを支持する科学的背景

アプレピタントは、米国メルク社により創製された世界初の選択的非ペプチド性サブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK₁) 受容体拮抗薬である。

サブスタンス P/NK₁ 受容体は、延髄の最後野や弧束核に密に存在し、嘔吐に強く関与していると考えられている¹⁾。抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐 (CINV) は、延髄外側網様体に存在する嘔吐中枢が刺激を受けることにより発現する。すなわち、抗悪性腫瘍剤の投与により、消化管粘膜に存在する enterochromaffin (EC) 細胞からのセロトニン分泌が亢進し、セロトニンが消化管の 5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体を介して嘔吐中枢を直接刺激すること、または第 4 脳室最後野に存在する chemoreceptor trigger zone (CTZ) を介して嘔吐中枢を刺激することにより、悪心・嘔吐が発現する²⁾。また、サブスタンス P はセロトニンと同様に、消化管粘膜の EC 細胞内に存在し、抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進する。近年、サブスタンス P が中枢神経系の NK₁ 受容体に結合することにより嘔吐を誘発することが明らかにされ^{3)~5)}、制吐療法の新たなターゲットとして注目されている⁶⁾。

本薬は前臨床試験において、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐やモルヒネの中枢性嘔吐に対して強い制吐作用を示したことから (2.6.2.2.2.1 参照)、CINV に対する新規作用機序の治療薬として、米国メルク社により海外で先行して臨床試験が開始された。

本薬は高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした臨床試験において、急性期の悪心・嘔吐のみならず既存薬の課題であった遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示した。本薬は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、米国では 2003 年 3 月、また EU 諸国では 2003 年 11 月に承認された。なお、FDA は作用機序の新規性と医学的必要性から本薬を優先審査 (Priority Review) で審査・承認した。2009 年 3 月現在、本薬は米国、EU 諸国の他 43 カ国で承認され、これまでにのべ 1400 万人以上の患者に使用されている。その後、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国では 2005 年 4 月、また米国では 2005 年 10 月に効能・効果が追加承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 33 カ国で承認されている。さらに、「術後の悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国で 2006 年 5 月、米国で 2006 年 6 月に承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他、5 カ国で承認されている。

国内開発は、第 I 相試験を万有製薬株式会社が実施した後、小野薬品工業株式会社が開発権を継承して臨床開発を行った。今回、抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐) (遅発期を含む) の予防において、良好な成績が得られたため、承認申請を

行うものである。

2.5.1-2 海外の悪心・嘔吐の予防・治療薬のガイドラインにおける本薬の記載について

日本では CINV の予防に関するガイドラインはないが、海外では米国臨床腫瘍学会（ASCO : American Society of Clinical Oncology）、国際癌 支持療法学会（MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer）および米国国立包括癌ネットワーク（NCCN : National Comprehensive Cancer Network）等によりガイドラインが作成されている。

本薬は、2004 年に改訂された NCCN のガイドライン⁷⁾に掲載され、シスプラチン等の高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する使用が推奨された。なお、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対しては、2007 年版のガイドライン⁸⁾において、アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤およびシクロホスファミドを併用する患者およびその他の MEC を投与される特定の患者に対する使用が推奨された。また最新の 2009 年版の NCCN のガイドライン³⁴⁾では、アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤およびシクロホスファミドの併用は催吐性の分類が MEC から HEC に変更され、その他の MEC に対する使用に関しては 2007 年版のガイドラインと同様に MEC を投与される特定の患者に対する使用が推奨された。また、本薬は 2004 年に改訂された MASCC のガイドライン⁹⁾にも掲載され、HEC 投与に伴う悪心・嘔吐に対する使用が推奨された。さらに最新の 2008 年版のガイドライン³⁵⁾では、MEC 投与に伴う悪心・嘔吐の予防のうち、アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤およびシクロホスファミドを併用する女性患者に対する使用も推奨されている。ASCO のガイドライン¹⁰⁾には 2006 年の改訂時に掲載され、本薬は HEC 投与に伴う悪心・嘔吐に対しての使用が推奨され、MEC 投与に伴う悪心・嘔吐に対してはアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤およびシクロホスファミドを併用する場合に使用が推奨された。

以上、本薬は海外の主要なガイドラインにおいて HEC 投与および MEC 投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対して使用が推奨されている。本薬の開発経緯と海外の主要なガイドラインの変遷について表 2.5.1-1 に示した。

2.5.1-3 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）を発現する患者数と治療薬に対する社会的ニーズ・患者ニーズ

国内の悪性腫瘍患者数は、年間約 140 万人（厚生労働省 2005 年 患者調査の概況）である。抗悪性腫瘍剤の投与を受ける患者にとって、CINV は最も苦痛で、恐怖を感じる副作用の一つである。この事実は 1980 年代に行われたアンケート調査で明らかとなり、5-HT₃ 受容体拮抗薬が導入された 1990 年代のアンケート調査においても、依然として主要な問題であることに変わりはない。さらに、CINV はその症状の激しさから患者を衰弱させ、QOL にも重大な支障を及ぼす¹¹⁾。強い悪心・嘔吐はしばしば食欲不振を伴い、また脱水、低栄養、電解質異常、不安、Mallory-Weiss 症候群を引き起こす¹²⁾。特に嘔吐が長引くことにより、最悪の場合、癌化学療法の継続に支障を来すこともある。このことから悪心・嘔吐をできる限り予防すること、あるいは症状の発現を最小限に食い止めることは、患者の QOL を維持するためにも、また癌化学療法を継続していく上でも極めて重要である¹¹⁾。

CINV は、抗悪性腫瘍剤投与により高頻度に発現する副作用であり、特にシスプラチンを代表とする高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時には 90% を越える患者に発現する^{13) 14)}。

CINV は、一般的に 5 日間程度持続すると考えられている¹⁵⁾。悪心・嘔吐の発現時期については、抗悪性腫瘍剤投与後 24 時間以内は急性期、それ以降は遅発期と定義される。最も催吐性の高い抗悪性腫瘍剤であるシスプラチンによる悪心・嘔吐の発現率は、予防治療なくシスプラチンを 50 mg/m² 以上投与した場合に、急性期で 98%、遅発期で 77% との報告がある¹⁶⁾。

現在、国内において、CINV に対する既存の標準的な制吐療法は、5-HT₃ 受容体拮抗薬とコルチコステロイドの併用療法である。これら既存の標準的な制吐療法を受けてもなお、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時には、急性期に約 25% の患者で、遅発期に約 50% の患者で CINV が発現する¹⁷⁾。さらに、標準的な制吐療法を受けた上で CINV を発現する患者は、癌化学療法の初回コースでは約 50% であるが、6 コース目には約 75% へと増加する^{18) 19)}。また、5-HT₃ 受容体拮抗薬とコルチコステロイドの併用で評価した複数の大規模臨床試験では、遅発期の CINV に対する有効性を示す結果が得られておらず^{15) 20)}、国内においては遅発期の悪心・嘔吐に対して確立された予防法がない状況であり、制吐療法は存在するものの、いまだ多くの患者が CINV に苦しんでいるのが現状である。

従って、国内においては、現在使用可能な既存の制吐療法の課題である遅発性の悪心・嘔吐に有効な薬剤、また癌化学療法の複数のコースにわたって効果が減弱しない薬剤が必要とされている。

2.5.1-4 臨床開発計画の簡潔的記述

臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.5.1-2 に示した。評価資料は、国内で実施した健康成人を対象にした第Ⅰ相試験 2 試験（RC869A101, RC869A102），高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与患者を対象にした第Ⅱ相試験（ONO-7436-01），悪性腫瘍患者を対象とした薬物動態試験（ONO-7436-02），および海外で実施された臨床試験のうち、本薬の薬物動態、薬物間相互作用、有効性および安全性を評価する上で重要な 16 試験（臨床薬理試験 12 試験（P041, P046, P047, P050, P051, P056, P057, P064, P067, P075, P083, P101），後期第Ⅱ相試験（P040C1），第Ⅲ相試験 3 試験（P052, P054, P071））とした。なお、国内および海外での臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）および ICH-GCP に基づき実施した。

表 2.5.1-2 臨床試験（評価資料）一覧表（その 1）

試験の種類	国内外の区分	試験番号	簡略化した試験名	アプレピタント 投与量（mg）	登録 例数	対象 患者	製剤
第Ⅲ相試験	海外	P052	海外第Ⅲ相試験（HEC）	125/80	536	悪性腫瘍患者	D 製剤
		P054	海外第Ⅲ相試験（HEC）	125/80	569		
		P071	海外第Ⅲ相試験（MEC）	125/80	866		
第Ⅱ相試験	国内	ONO-7436-01	国内第Ⅱ相試験（HEC）	125/80, 40/25	453	悪性腫瘍患者	D 製剤
	海外	P040C1	海外後期第Ⅱ相試験（HEC）	375/250, 125/80, 40/25	583		L-758298
		P004L1 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験（HEC）	60 (i.v), 100 (i.v)	53		L-758298 B 製剤
		P007L1 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験（HEC）	100 (i.v)/300 (p.o.), 100 (i.v)	177		A 製剤
		P007 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験（HEC）	400/300, 400	161		B 製剤
		P012 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験（HEC）	400/300	354		D 製剤
		P044 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験（MEC）	125/80, 375/250	55		
第Ⅰ相試験	国内	RC869A101	第Ⅰ相単回投与試験	40, 125, 250, 375, 500	31	健康な被験者	D 製剤
		RC869A102	第Ⅰ相反復投与試験	40, 80, 160	39		
悪性腫瘍患者 PK 試験	国内	ONO-7436-02	悪性腫瘍患者の PK 試験	40/25, 125/80	20	悪性腫瘍患者	D 製剤
民族間比較	海外	P083	民族間の比較 PK 試験	160	31	健康な被験者	D 製剤
特別な 集団	海外	P056	肝機能障害者の PK 試験	125/80	40	肝機能障害者	D 製剤
		P057	腎機能障害者の PK 試験	240	33	腎機能障害者	

L-758298（アプレピタントのプロドラッグ）の静脈内投与

HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍剤，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤

表 2.5.1-2 臨床試験（評価資料）一覧表（その2）

試験の種類	国内外の区分	試験番号	簡略化した試験名	アプレピタント 投与量 (mg)	登録 例数	対象 患者	製剤
薬物 相互 作用	海外	P041	デキサメタゾン， オンダンセトロン， ミダゾラムとの相互作用試験	40/25,125/80, 375/250	49	健康な 被験者	D 製剤
		P046	ケトコナゾール， リファンピシンとの相互作用試験	125, 375	25		
		P047	ジゴキシンとの相互作用試験	125/80	12		
		P050	グラニセトロンとの相互作用試験	125/80	18		
		P051	ドセタキセルとの相互作用試験	125/80	11	悪性腫瘍患者	
		P064	メチルプレドニゾロンとの相互作用試験	125/80	10	健康な 被験者	
		P067	ワルファリンとの相互作用試験	125/80	37	悪性腫瘍患者	
		P101	ビノレルビンとの相互作用試験	125/80	14		
PET 試験	海外	P075	PET 試験（日本人， 外国人）	15, 40, 80, 125, 160	19	健康な 被験者	D 製剤

2.5.1-4.1 臨床開発の経緯

2.5.1-4.1.1 海外における臨床開発の経緯

海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の適応取得を目的として前期第Ⅱ相試験 4 試験（P004L1, P007L1, P007, P012）、後期第Ⅱ相試験（P040C1）、第Ⅲ相試験 2 試験（P052, P054）の計 7 試験を実施した。また、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の適応取得を目的として前期第Ⅱ相試験（P044）、第Ⅲ相試験（P071）の計 2 試験を実施した。

なお、本薬の開発過程において 4 種類の経口製剤が開発された。A 製剤（錠剤）は開発初期の臨床薬理試験および前期第Ⅱ相試験（P007）、B 製剤（錠剤）は前期第Ⅱ相試験（P007L1, P012）および開発中期の臨床薬理試験、C 製剤（錠剤）は開発中期の臨床薬理試験、D 製剤（ナノ粒子カプセル剤、市販用製剤）は開発後期の臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験（P044）、後期第Ⅱ相試験（P040C1）および第Ⅲ相試験（P052, P054, P071）にそれぞれ用いられた。また、前期第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1）など、いくつかの試験では本薬の静脈内投与プロドラッグである L-758298 が用いられた。試験に用いられた製剤についての説明は **2.5.2-1 製剤開発過程および溶出試験結果** および **2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観** の項に示した。

1) 高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の適応取得を目的とした臨床開発

(1) 前期第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012）

前期第Ⅱ相試験は悪性腫瘍患者を対象として、L-758298（本薬の静脈内投与プロドラッグ）を使用した試験（P004L1：19■■年■■月～19■■年■■月）、L-758298 および B 製剤（錠剤）を使

用した試験（P007L1：19■■年■■月～19■■年■■月），A 製剤（錠剤）を使用した試験（P007：19■■年■■月～19■■年■■月），B 製剤（錠剤）を使用した試験（P012：19■■年■■月～19■■年■■月）の計 4 試験を実施した。

海外前期第Ⅱ相試験（P004L1）では，本薬の単独投与による CINV に対する有効性を，5-HT₃ 受容体拮抗薬を対照として検討した．その結果，急性期において本薬の有効性は認められたが，その有効性は 5-HT₃ 受容体拮抗薬が本薬を数値的に上回っており，遅発期では本薬が 5-HT₃ 受容体拮抗薬に比べて優れていた。

海外前期第Ⅱ相試験（P004L1）の結果をもとに，海外前期第Ⅱ相試験（P007L1, P007, P012）において，本薬の CINV に対する予防効果を最大化する併用療法の検討を行った．その結果，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 3 剤を併用投与が，デキサメタゾン，5-HT₃ 受容体拮抗薬の 2 剤併用に比べ，全期間，急性期および遅発期における CINV の予防に対する有効性が優れていることが示された．また，有効性において本薬は，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に単回投与するだけでなく，抗悪性腫瘍剤投与 2 日目以降も継続投与する用法が，遅発期の悪心・嘔吐を効果的に抑制することが示唆された．さらに，遅発期の嘔吐予防において本薬を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目から投与することが有効であること，遅発期の嘔吐予防効果は，抗悪性腫瘍剤投与前日に本薬を投与することで増強されないことが示された．

（2）後期第Ⅱ相試験（P040C1）

後期第Ⅱ相試験（P040C1：19■■年■■月～20■■年■■月）は，本薬の臨床推奨用量を検討することを目的として実施した．本試験開始当時の制吐治療ガイドラインであった 1998 年に発表された国際癌支持療法学会（MASCC）のガイドラインを踏まえ²¹⁾，5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法（1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾン，2～5 日目にデキサメタゾンを投与）に上乗せして，本薬を 1 日目に 125 mg，2～5 日目に 80 mg 投与（125/80 mg 群），1 日目に 40 mg，2～5 日目に 25 mg 投与（40/25 mg），および 1～5 日目にプラセボ投与（標準治療群）の 3 群での比較を行った．なお，本試験（P040C1）は，375/250 mg 群（1 日目 375 mg，2～5 日目 250 mg），125/80 mg 群，標準治療群の 3 群比較試験として開始された．試験実施中に薬物動態試験（P041）結果から，本薬をナノ粒子カプセル（製剤 D）として投与した際に，血漿中濃度が錠剤と比較して高くなることが判明したため，治験実施計画書を変更し，125/80 mg 群，40/25 mg 群，標準治療群の 3 群の比較試験として再開した．なお，本試験（P040C1）は，投与群変更後を有効性の主たる集団として解析を行った．その結果，本薬 125/80 mg の有効性は 375/250 mg と同程度であり，標準治療群，40/25 mg 群に比べて優れていた．また，本薬 125/80 mg 群の安全性は標準治療群および 40/25 mg 群と同程度であり，忍容性は良好であった．本試験の結果に基づき，125/80 mg 群を臨床推奨用量として選択した．

(3) 第Ⅲ相試験 (P052, P054)

第Ⅲ相試験 2 試験 (P052 : 2000 年 11 月～2001 年 12 月, P054 : 2001 年 4 月～2002 年 2 月) は, シスプラチン 70 mg/m² 以上の単回投与を含む癌化学療法で治療するシスプラチン投与未経験患者を対象に, 本薬 125/80 mg の有効性および安全性を検証することを目的に実施した. 前期第Ⅱ相試験において, 本薬の単回投与による有効性が 2 日間程度持続すること, 後期第Ⅱ相試験 (P040C1) において, いずれの投与群においてもほとんどの症例で最初の嘔吐が 3 日目までに発現していたことなどから, 本薬は 3 日間投与により 5 日間投与と同程度の予防効果が得られると考えられ, 第Ⅲ相試験 (P052, P054, P071) では 3 日間投与とした. また, 本試験開始当時のガイドライン (1999 年に発表された米国臨床腫瘍学会 (ASCO : American Society of Clinical Oncology) のガイドライン¹⁷⁾と 1998 年に発表された MASCC のガイドライン²¹⁾) を踏まえて設定した 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法 (1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを投与し, 2～4 日目にデキサメタゾンを投与) に上乗せして, 本薬を 1 日目に 125 mg, 2～3 日目に 80 mg 投与 (125/80 mg 群), および 1～3 日目にプラセボ投与 (標準治療群) の 2 群での比較を行った. なお, デキサメタゾンとの薬物間相互作用試験 (P041) の結果を踏まえ, 本薬の CYP3A4 阻害作用によるデキサメタゾンの代謝阻害を考慮し, 投与群間でデキサメタゾンの曝露量を同程度にするため, 125/80 mg 群のデキサメタゾンの用量を減量調整した. その結果, 2 試験ともに 125/80 mg 群の有効性は標準治療群に比べ優れており, 125/80 mg 群の安全性は標準治療群と差異はなかった.

2) 中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の適応取得を目的とした臨床開発

(1) 前期第Ⅱ相試験 (P044)

前期第Ⅱ相試験 (P044 : 19■■年■■月～20■■年■■月) は, シスプラチン以外の中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤で治療される悪性腫瘍患者を対象にした小規模探索試験であり, 本薬 125/80 mg の有効性および忍容性の評価を目的に実施した. その結果, 本薬の有効性を確認することはできなかった. 本試験において本薬の有効性が確認できなかった理由として, 本試験の試験規模が小さかったことが推察され, 中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防効果を確認するためには, より大規模な試験を実施する必要があると考えられた.

(2) 第Ⅲ相試験 (P071)

第Ⅲ相試験 (P071 : 2002 年 10 月～2004 年 2 月) は, シスプラチン以外の中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤 (「シクロホスファミド静脈内投与 750～1500 mg/m² (±5%)」, 「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m² (±5%) + ドキソルビシン静脈内投与 60 mg/m² 以下 (±5%)」, あるいは「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m² (±5%) + エピルビシン静脈内投与 100 mg/m² 以下 (±5%)」のいずれかと定義) で治療される乳癌患者を対

象に、125/80 mg の有効性および安全性を検討することを目的に実施した。1998 年に発表された MASCC のガイドライン²¹⁾ および 1999 年に発表された ASCO のガイドライン¹⁷⁾ を踏まえ、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法（1～3 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を投与し、1 日目のみにデキサメタゾンを投与）を標準治療群とした。125/80 mg 群については、1 日目に本薬 125 mg と 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを併用し、2～3 日目は本薬 80 mg のみを投与する方法を選択した。125/80 mg 群で、2～3 日目は 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用しなかった理由は、これまでの臨床成績から、本薬を 5-HT₃ 受容体拮抗薬と置き換えても、十分に臨床的有用性を示すことができると判断したためである。なお、HEC 投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした臨床試験（P012）では、1 日目に本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用した場合に、急性期における上乗せ効果が認められたことから、MEC 投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした本試験（P071）においても 1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を投与することとした。その結果、125/80 mg 群の MEC 投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する有効性および安全性が確認された。

2.5.1-4.1.2 国内における臨床開発の経緯

国内では第 I 相試験 2 試験（単回投与試験：RC869A101、反復投与試験：RC869A102）、悪性腫瘍患者を対象とした薬物動態試験（ONO-7436-02）、第 II 相試験（ONO-7436-01）の計 4 試験を実施した。なお、製剤はすべて最終製剤であるナノ粒子カプセル剤（製剤 D）を使用した。

1) 第 I 相試験（RC869A101, RC869A102）

第 I 相単回投与試験（RC869A101：20██年██月～20██年██月）は、健康成人男性に本薬 40～500 mg を単回経口投与したときの安全性、薬物動態の検討ならびに 125 mg を単回経口投与したときの食事の影響の検討を目的として実施した。第 I 相反復投与試験（RC869A102：20██年██月～20██年██月）は、健康成人男性に本薬 40～160 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態の検討を目的として実施した。その結果、本薬 40～500 mg の単回経口投与、および本薬 40～160 mg の 28 日間反復経口投与の日本人での忍容性が確認された。

2) 第 II 相試験（ONO-7436-01）

第 II 相試験（ONO-7436-01：2005 年 8 月～20██年██月）は、シスプラチン 70 mg/m² 以上を含む癌化学療法で治療する悪性腫瘍患者を対象として、本薬 125/80 mg、40/25 mg およびプラセボを用いて、本薬のプラセボに対する優越性、至適用量および安全性を検討することを目的として実施した。試験デザインについては、国内外の医療環境の相違点などを考慮しながら、可能な限り海外後期第 II 相試験（P040C1）および第 III 相試験（P052, P054）のデザイ

ンに合わせた。標準治療については、国内で制吐治療に関するガイドラインがないため、厚生労働省の抗がん剤併用療法検討会において、デキサメタゾン 4～20 mg の 1 日 1～2 回投与が推奨されていたことを参考に²²⁾、臨床専門医の意見や臨床現場での使用状況を考慮して、標準治療に用いるリン酸デキサメタゾンナトリウムの用法・用量を 1 日目：12 mg、2～3 日目：8 mg の 1 日 1 回、計 3 日間投与とした。海外におけるデキサメタゾンとの薬物間相互作用試験（P041）の結果を踏まえ、本薬がデキサメタゾンの AUC を 125/80 mg では 2.17～2.20 倍、40/25 mg では 1.21～1.45 倍に増大させることが判明していたため²³⁾、各投与群のリン酸デキサメタゾンナトリウムの曝露量が同程度になるように用量調節を行った。その結果、本薬 125/80 mg、40/25 mg の有効性は標準治療に比べ優れており、125/80 mg の有効性は 40/25 mg を上回っていた。また、本薬 125/80 mg、40/25 mg の安全性については標準治療と大きな差違はなかった。

3) 臨床薬理試験（ONO-7436-02）

臨床薬理試験（ONO-7436-02：20■年■月～20■年■月）は、日本人の悪性腫瘍患者を対象に、本薬 125/80 mg、40/25 mg のいずれかを 5 日間投与したときの薬物動態の検討、ならびに複数のコースにわたり本薬を投与した際の安全性の確認を目的として実施した。標準治療は、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と同様とした。その結果、悪性腫瘍患者における本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないことが確認された。また、外国人と同様に、日本人においても複数のコースで本薬を反復投与した際の忍容性が確認された。

2.5.1-4.2 各臨床試験の主なデザイン

高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）および海外第Ⅲ相試験（P052、P054）ならびに中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（P071）はいずれも多施設共同二重盲検下での無作為化並行群間比較試験として実施した。対照群はプラセボとし、現行の標準的な制吐療法である 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを標準治療として、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（P071）を除き、本薬による上乗せ効果を評価するデザインで実施した。

高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する患者を対象に実施した主たる試験である、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）および海外第Ⅲ試験（P052、P054）は類似の選択基準・除外基準で実施した。また、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は、性別、シスプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無、シスプラチンの投与経験の有無、施設を因子として動的割付を行い、海外試験（P040C1、P052、P054）は、性別、シスプラチンに追加投与される催吐性抗悪性腫瘍剤を因子として層別割付けを行った。

中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する患者を対象に実施した海外第Ⅲ試験（P071）は、中

等度催吐性抗悪性腫瘍剤（「シクロホスファミド静脈内投与 750～1500 mg/m²（±5%）」，「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m²（±5%）＋ドキソルビシン静脈内投与 60 mg/m²以下（±5%）」，あるいは「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m²（±5%）＋エピルビシン静脈内投与 100 mg/m²以下（±5%）」のいずれかと定義）を投与する乳癌患者を対象に実施した。

2.5.1-4.3 承認申請における海外臨床試験成績の利用について

臨床データパッケージ（評価資料）の概略を図 2.5.1-1 に示した。

CINV を対象とした海外試験成績を評価資料として利用するに際し，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）で日本人と外国人の比較可能性を検討した。また，薬物動態の観点からも日本人と外国人の比較可能性を検討するため，日本人と外国人の健康成人の薬物動態を海外薬物動態試験（P083）で比較検討し，日本人と外国人の悪性腫瘍患者の薬物動態を国内薬物動態試験（ONO-7436-02）と海外薬物動態試験（P051）で比較検討した。検討内容の概略を以下に示した。

1) 試験デザインの比較

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る。しかしながら，いずれの試験も主要評価項目は抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間（全期間）の Complete Response とし，類似の選択・除外基準で選択した症例に対して，本薬 125/80 mg，40/25 mg あるいはプラセボを標準治療に上乗せして 5 日間投与することにより評価を行っており，主な試験デザインは類似していると考えられた（2.7.3.1 背景および概観参照）。試験成績に影響を与える可能性があると考えられる試験デザインの相違点は，標準治療の内容（デキサメタゾンの用法・用量（投与経路，投与期間，用量調節の有無），5-HT₃ 受容体拮抗薬の種類）であった。2.7.3.3.2-1 の項に示したように，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）とのデキサメタゾンおよび 5-HT₃ 受容体拮抗薬の違いについて，それぞれの臨床試験成績の報告内容を踏まえた検討の結果，有効性の結果を比較する上で与える影響は少ないと考察した。

2) 患者背景の比較

2.7.3.3.1 試験対象集団の項に示したように，CINV に対しての影響が危惧される背景因子のうち，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は，海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）に比べて，女性の割合が少なく，平均年齢が高く，シスプラチンの平均投与量が低かった。これらの背景因子の違いについては，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）に比べて CINV の発現リスクが低い患者が若干多く組み入れられている可能性が考えられた。一方，海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）には組み入れられず，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）

で組み入れられたシスプラチンの投与経験がある患者は、すべてシスプラチン投与による嘔吐の既往がある患者であり、シスプラチンに対する感受性が高いと考えられる。この点において、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）は海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）に比べて嘔吐の発現リスクが高い患者が若干多く組み入れられている可能性が考えられた。

その他、「癌腫」の違いによる「シスプラチンと併用した抗悪性腫瘍剤」の催吐性の違いが有効性評価へ及ぼす影響が考えられた。試験間で「癌腫」に違いはあるものの、**2.7.3.3.1 試験対象集団**の項で示すように中等度以上の抗悪性腫瘍剤の使用頻度については同程度であることより、「癌腫」は結果に影響を及ぼすものではないと考えた。

以上のように、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の患者背景因子の分布について、若干の違いが認められたが、それぞれの背景因子における嘔吐リスクの高い集団が一方の試験に偏っているわけではなかった。有効性の結果の比較に与える背景因子の影響については、4) 試験成績の比較（2）調整解析の項で検討した。

3) 薬物動態の比較

2.7.2 臨床薬理の概要の項に示したように、日本人と外国人の薬物動態を、健康成人および悪性腫瘍患者それぞれについて比較した。健康成人については、160 mg の用量で 42 日間食後反復経口投与したときの投与 7 日目および 42 日目の C_{max} および AUC_{0-24} を比較した。外国人に対する日本人の C_{max} および AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、投与 7 日目で 0.96 および 1.16、投与 42 日目で 0.94 および 1.06 であった。このことから、健康成人における薬物動態は、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた。

さらに、悪性腫瘍患者においては、125 mg の用量で食後に単回経口投与したときの C_{max} および AUC_{0-24} を比較した。外国人に対する日本人の C_{max} および AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.09 および 1.12 であった。このことから、悪性腫瘍患者における薬物動態も、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた。

4) 試験成績の比較

(1) 視察的な比較

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の有効性の類似性を示すために、主評価項目である Complete Response（全期間）の投与群毎の患者割合を視察的に検討した。また、副次的な評価項目である Complete Response（急性期，遅発期），Complete Protection，Total Control，嘔吐なし，有意な悪心なし，悪心なし，および救済治療なしの患者割合についても同様の確認を行った（**2.7.3.3.2-1** 参照）。

その結果、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）と国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の両試験は、主要評価項目である Complete Response（全期間）および Complete Response（遅発期）の患者割合において、いずれの投与群も患者割合の推定値および 95%信頼区間は重なっており用量

ー反応の位置関係は 2 試験間で類似していた。また、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）における主要評価項目の全期間の Complete Response の患者割合は、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）と同様に 125/80 mg 群が標準治療群に比べて有意に優れていた。副次的な評価項目においても有意に優れた結果を示した評価項目があった。さらに、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）のすべての有効性評価項目の全期間における結果において、125/80 mg 群は 40/25 mg 群に比べて数値的に上回る有効性を示した。一方、125/80 mg および 40/25 mg 群の安全性に特に問題はなく、高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する悪性腫瘍患者における本薬 125/80 mg 投与までの忍容性が確認された。従って、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の結果からも海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）と同様に、125/80 mg が臨床推奨用量であると判断した。

以上の結果から、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の試験成績に大きな差はないと考えられ、本薬 125/80 mg は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対して、日本人、外国人いずれにおいても同様の有効性を示すものと考えられた。

（2）調整解析

各背景因子の分布の違いが試験間の有効性の結果へ及ぼす影響を視察的に検討するため、ロジスティックモデルにおける予測確率を算出した。解析モデルには、目的変数として Complete Response（全期間、急性期、遅発期）をそれぞれ採用し、説明変数として試験、投与群、予後因子をモデルに含めた。解析の際には、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）と国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）のデータを併合した。その際、95%信頼区間は正規近似を仮定した。なお、上記モデルに試験×投与群の交互作用項を含めた解析において、いずれの場合も交互作用項に有意差（有意水準 0.10）は認められなかった。よって、本調整解析では交互作用項をモデルに含めず、併合データでの解析を実施した（2.7.3.3.2-1 参照）。

調整解析の結果、主評価項目である Complete Response（全期間）について、CINV の発現率に影響があると考えられる背景因子に関して、単独あるいはすべての背景因子で調整した割合と 95%信頼区間は、いずれの場合も国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）で重なっていた。また、背景因子の調整無しの結果に比較すると試験ごとに結果が極端に変動することではなく、若干ではあるが用量－反応の位置関係の一致性が向上する傾向が認められた。また、Complete Response（急性期・遅発期）についても、同様に背景因子で調整することにより、試験間の用量－反応の位置関係の一致性が向上する傾向が伺えた。

以上、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）および海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）は類似したデザインで実施しており、患者背景に若干の違いがあったが、日本人と外国人で血漿中曝露量に大きな差はなく、また主要評価項目の Complete Response（全期間）が類似していること

が確認された。さらに、患者背景の若干の違いについての主評価項目への影響も少なく、Complete Response（急性期、遅発期）についても全期間と同様に試験間に類似性がみられ、主要評価項目の頑健性も示された。

一方、安全性については、**2.7.4.2.1 有害事象の解析**の項において、国内外の安全性に関する成績を示し検討した。本薬は、国内および海外の CINV を対象とした臨床試験をはじめとして、健康成人を対象とした第 I 相試験・臨床薬理試験および CINV 以外の対象疾患（大うつ病、術後の悪心・嘔吐、過活動膀胱など）での臨床試験において、全般的に良好な忍容性を示した。CINV を対象とした臨床試験で認められた有害事象のほとんどは、癌化学療法を受けている悪性腫瘍患者に特有の事象、もしくは併用薬である 5-HT₃ 受容体拮抗薬、コルチコステロイドで報告されている事象であり、国内外共に本薬群と標準治療群の発現傾向に臨床使用上問題となるような違いは認められなかった。

これらの成績から、日本人の安全性上で特別に留意すべき点は認められず、外国人と同様に、本薬の臨床使用における主な留意点は本薬と他の薬剤との薬物間相互作用となる。薬物間相互作用については、添付文書（案）の使用上の注意の併用注意の項において注意喚起した（**1.8** 参照）。

これらの成績を踏まえ、海外臨床試験成績を利用した承認申請は可能と考え、
終了後の 20 年 月 日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構
と 相談を実施した（**5.4-1** 対面助言議事録参照）。 相談において、
，ならびに
ことについて
相談した。 相談における総合機構の見解を踏まえ、今般、アプレピタントカプセルであるイメンドカプセル 125mg、イメンドカプセル 80mg、イメンドカプセルセットの製造販売承認申請を行うに至った。

	国内試験	海外試験
忍容性・薬物動態試験 (健康成人)	試験 RC869A101 対象症例：健康成人男性 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 40, 125, 250, 375, 500 mg, 1 日 1 回, 単回経口投与 デザイン：二重盲検試験	試験 P083 対象症例：健康成人 (日本人, 外国人) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 160mg, 1 日 1 回, 42 日間反復経口投与 デザイン：二重盲検試験
	試験 RC869A102 対象症例：健康成人男性 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 40, 80, 160 mg, 1 日 1 回, 28 日間反復経口投与 デザイン：二重盲検試験	
薬物動態検討試験 (悪性腫瘍患者)	試験 ONO-7436-02 対象症例：悪性腫瘍患者 用法用量：40/25 ^{a)} , 125/80 ^{b)} mg, 5 日間投与 デザイン：オープン試験	試験 P051 対象症例：悪性腫瘍患者 用法用量：125/80 ^{b)} mg, 3 日間投与 デザイン：オープン試験
薬物間相互作用試験		薬物間相互作用試験 (試験 P041, P046, P047, P050, P051, P064, P067, P101)
特別な患者集団における 薬物動態試験		試験 P056 肝障害患者 PK 試験 試験 P057 腎障害患者 PK 試験
薬力学的試験		試験 P075 PET 試験 (日本人/外国人)
用量反応試験		試験 P040C1 対象症例：悪性腫瘍患者 (HEC ^{d)}) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 40/25 ^{a)} , 125/80 ^{b)} , 375/250 ^{c)} mg, 5 日間投与 デザイン：二重盲検試験
検証的試験	試験 ONO-7436-01 対象症例：悪性腫瘍患者 (HEC ^{d)}) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 40/25 ^{a)} , 125/80 ^{b)} mg, 5 日間投与 デザイン：二重盲検試験	試験 P052 対象症例：悪性腫瘍患者 (HEC ^{d)}) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 125/80 ^{b)} mg, 3 日間投与 デザイン：二重盲検試験 試験 P054 対象症例：悪性腫瘍患者 (HEC ^{d)}) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 125/80 ^{b)} mg, 3 日間投与 デザイン：二重盲検試験 試験 P071 対象症例：悪性腫瘍患者 (MEC ^{e)}) 用法用量：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, 125/80 ^{b)} mg, 3 日間投与 デザイン：二重盲検試験

a) : 1 日目に 40 mg, 2 日目以降に 25 mg のアプレピタントを 1 日 1 回経口投与

b) : 1 日目に 125 mg, 2 日目以降に 80 mg のアプレピタントを 1 日 1 回経口投与

c) : 1 日目に 375 mg, 2 日目以降に 250 mg のアプレピタントを 1 日 1 回経口投与

d) : 高度催吐性の抗悪性腫瘍剤

e) : 中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤

図 2.5.1-1 臨床データパッケージ (評価資料) の概略

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2-1 製剤開発過程および溶出試験結果

申請する製剤は、原薬をナノ粒子化（平均粒子径 $\blacksquare$ nm 未満）し、アプレピタントの $\blacksquare$ への $\blacksquare$ を $\blacksquare$ に制御したカプセル剤であり、1 カプセル中にアプレピタントを 80 mg または 125 mg 含有する。80 mg カプセル、125 mg カプセルは同一処方の顆粒を充てんしたカプセル剤であり、充てんした顆粒の質量に比例した薬物含量を示す。

本薬の開発過程では、A 製剤（錠剤）、B 製剤（錠剤）、C 製剤（錠剤）および D 製剤（カプセル剤）と称する 4 種の経口固形製剤を開発した。原薬の結晶形は、A 製剤では Form II を用いたが、B 製剤および C 製剤以後ではより安定な Form I に変更した。B 製剤および C 製剤は、平均粒子径約 $\blacksquare$ μ m の原薬を用いて調製した錠剤であり、空腹時投与において低い BA を示すとともに、100 mg 以上の投与量では食事の影響を大きく受ける製剤であった。そこで、BA を向上させ、食事の影響を大幅に軽減させた D 製剤（原薬をナノ粒子化し、平均粒子径を $\blacksquare$ nm 未満にしたカプセル剤）を開発した。

本薬の開発において、国内で実施した第 I 相試験 2 試験（RC869A101, RC869A102）、第 II 相試験（ONO-7436-01）および悪性腫瘍患者を対象とした PK 試験（ONO-7436-02）で使用した 80 mg カプセル、125 mg カプセルの処方、海外で実施した後期第 II 相試験（P040C1）および第 III 相試験 3 試験（P052, P054, P071）で使用した 80 mg カプセル、125 mg カプセルと同一であり、申請する 80 mg カプセル、125 mg カプセルと同一である。国内で実施した臨床試験 4 試験で使用した製剤は、パドル法、 $\blacksquare$ 溶液 $\blacksquare$ mL、毎分 $\blacksquare$ 回転において、いずれも $\blacksquare$ 分で $\blacksquare$ %以上溶出し、製剤の溶出規格に適合した（2.7.1.1.5 参照）。

2.5.2-2 バイオアベイラビリティ試験結果

2.5.2-2.1 絶対 BA 試験

外国人の健康成人男女にアプレピタントの申請製剤 80 mg または 125 mg を空腹時に単回経口投与したときの絶対 BA は、80 mg 投与時に 67%、125 mg 投与時に 59%であった（2.7.2.2.1.2.6 参照）。

2.5.2-2.2 相対 BA 試験・食事の影響

日本人の健康成人男性を対象に申請製剤 125 mg を空腹時および食後（標準的朝食摂取後）に単回経口投与し、アプレピタントの PK に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.31 (0.97, 1.77) および 1.08 (0.79, 1.48) であった（2.7.1.2.1.3.1 参照）。また、外国人の健康成人男女を対象に申請製剤 80 mg および 125 mg を空腹時および食後（高脂肪食摂取後）に単回経口投与し、アプレピタントの PK に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、空腹時投与に対

する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の GMR (90%CI) は、80 mg で 1.09 (1.00, 1.18) および 1.14 (1.01, 1.28) , 125 mg で 1.20 (1.10, 1.30) および 1.25 (1.11, 1.41) であった (2.7.1.2.1.3.2 参照) .

以上のことから、申請製剤 80 mg および 125 mg を投与したときのアプレピタントの PK に食事の摂取および種類は大きな影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.2-3 生物薬剤学に関する概括

国内で実施した臨床試験4試験で使用した製剤は、パドル法、XXXXXXXXXX 溶液 XXXX mL, 毎分 XXXX 回転において、いずれも XXXX 分で XXXX %以上溶出し、製剤の溶出規格に適合した。また、本薬は原薬の粒子径が製剤品質に影響を与えることから、XXXXXXXXXX の原薬 XXXXXX を管理項目に設定している。国内の臨床試験で使用した 80 mg カプセルおよび 125 mg カプセルは、申請する 80 mg カプセルおよび 125 mg カプセルと同一処方である。また、海外で実施した後期第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験で使用した製剤とも同一処方であり、既に比較 BA 試験において開発過程における製剤間の BA が確認された処方である。

従って、申請する製剤の国内における生物学的同等性については、*in vitro* 溶出試験における溶出の同等性のみを確認し、ヒトによる生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3-1 アプレピタントの臨床薬理試験：概論

ヒトにおけるアプレピタントの薬物動態 (PK) および薬力学 (PD) を評価するため、健康成人を対象とした単回・反復投与試験、患者を対象とした反復投与試験、特別な集団を対象とした試験、薬物間相互作用に関する試験およびポジトロン断層撮像法 (PET) 試験を実施した。

国内において、健康成人を対象とした単回および反復投与試験 (RC869A101, RC869A102)、悪性腫瘍患者を対象とした薬物動態試験 (ONO-7436-02) を実施した。また、アプレピタントの PK に及ぼす内因性および外因性要因を検討するため、母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。さらに、PK パラメータの用量比例性を検討するため、併合解析を実施した。

一方、海外では、健康成人を対象とした L-758298 (アプレピタントの静脈内投与プロドラッグ) の単回静脈内投与試験 (P001L1) および単回・反復静脈内投与試験 (P009L1)、アプレピタントの反復経口投与試験 (P043)、健康成人および患者 (高血圧症患者および悪性腫瘍患者) を対象とした薬物間相互作用試験 15 試験 (P011, P016, P021, P041, P046, P047, P050, P051, P064, P067, P076, P081, P098, P101, P108)、マスバランス試験 (P013C1)、絶対バイオアベイラビリティ (BA) 試験 (P049) を実施した。また、特別な集団として、高齢者 (P048)、肝機能障害者 (P056)、腎機能障害者 (P057) における PK を検討した。

さらに、日本人と外国人の比較PK試験 (P083) を実施した。また、血漿中アプレピタント濃度とNK₁受容体占有率の関係を評価するため、PET試験を外国人の健康成人を対象に 2 試験 (P027, P045)、日本人および外国人の健康成人を対象に 1 試験 (P075) の計 3 試験実施した。

2.5.3-2 アプレピタントの薬物動態の概略

本薬の推奨用量 (80 mg, 125 mg) をヒトに経口投与したときの絶対 BA は 59~67% であった。また、本薬は肝代謝型の薬剤であり、経口投与後の尿中に未変化体はほとんど排泄されなかった。本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与し、ヒトにおける代謝物として 7 種が経口投与後の血漿中に認められた。これら血漿中に認められた代謝物の NK₁ 受容体に対する結合親和性、血漿中濃度および動物における脳内移行性から、本薬投与後の NK₁ 受容体拮抗作用は主としてアプレピタントによるものであると考えられた。アプレピタントのヒト血漿中蛋白結合率は 99.6~99.7% であり、主な結合タンパクはアルブミンと考えられた。また、アプレピタントを静脈内投与したときの分布容積は 66.1 L であり、比較的高分布性の特徴を示した。さらに、アプレピタントは中程度の CYP3A4 阻害作用を示すとともに、CYP3A4 および CYP2C9 を誘導することが示唆された。

2.5.3-3 健康成人における薬物動態

日本人の健康成人男性に、アプレピタントを 40, 125, 250, 375 および 500 mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき、最高血漿中濃度到達時間 ($t_{\max}$) は 3.0~4.0 時間、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 10.0~13.5 時間であった。AUC_{0-∞} は投与量の増加にほぼ比例して上昇し、C_{max} は投与量の増加とともに上昇したものの、その上昇は投与量比より低かった。投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は 0.0197% 以下と低かった (2.7.2.2.2.1.1.1 参照)。

日本人の健康成人男性に、アプレピタントを 40, 80 および 160 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間食後反復経口投与したとき、反復投与 28 日目の AUC₀₋₂₄ は、14 日目の AUC₀₋₂₄ より低値を示し、14 日目では定常状態に達していないことが示唆された。一方、血漿中濃度のトラフ値は、反復投与 4 日目から 7 日目で最大となり、反復投与 18 日目から 25 日目ではほぼ定常状態となった。このことから、アプレピタントは反復投与 18~25 日目ではほぼ定常状態に達すると推察された (2.7.2.2.2.1.1.2 参照)。

2.5.3-4 悪性腫瘍患者における薬物動態

日本人の悪性腫瘍患者に、抗悪性腫瘍剤および CINV に対する標準療法としてデキサメタゾン、グラニセトロンの投与に加え、アプレピタントを 1 日目に 40 mg, 2~5 日目に 25 mg の用量 (40/25 mg) または 1 日目に 125 mg, 2~5 日目に 80 mg の用量 (125/80 mg) で経口投与したとき、アプレピタントの血漿中濃度のトラフ値の平均値は、40/25 mg 投与群で 110~150 ng/mL, 125/80 mg 投与群で 1020~1410 ng/mL であった。このことから、アプレピタントをこれらの用法・用量で悪性腫瘍患者に投与することで安定した血漿中濃度を維持できることが示唆された (2.7.2.2.2.2.1 参照)。

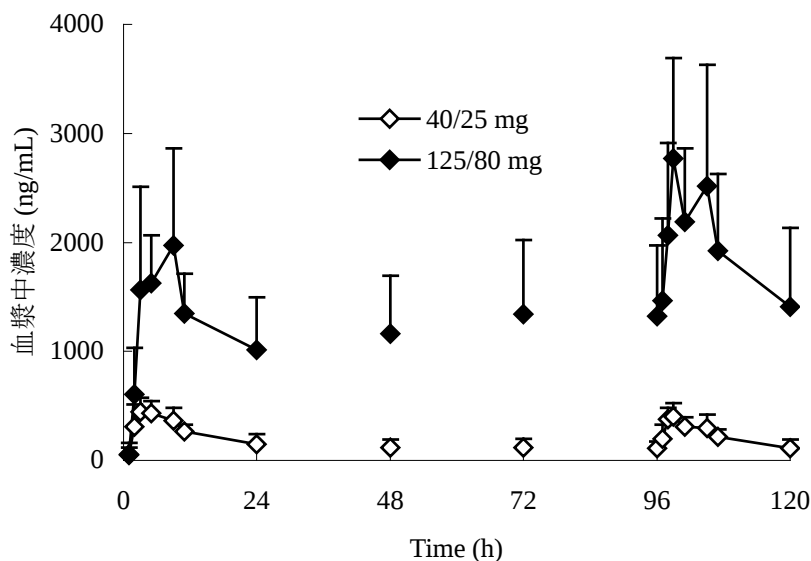


図 2.5.3-1 日本人の悪性腫瘍患者にアプレピタント 40/25 mg または 125/80 mg を抗悪性腫瘍剤、デキサメタゾンおよびグラニセトロンと併用投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移

算術平均値 + 標準偏差 (n=10)

2.5.3-5 日本人および外国人における薬物動態の比較

日本人と外国人における PK の民族差については、日本人および外国人における PK パラメータの用量比例性の比較結果、健康成人および悪性腫瘍患者における日本人と外国人の PK 比較結果より考察した。

PK パラメータの用量比例性の比較の結果、投与量と C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の関係に日本人と外国人で大きな違いは認められなかったが、日本人の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は外国人のそれらに比べ、高い傾向が認められた (2.7.2.3.8 参照)。しかし、同一プロトコールで被験者背景を揃えて実施した健康成人における日本人と外国人の PK の比較では、160 mg の用量で 42 日間食後反復経口投与したときの外国人に対する日本人の C_{max} および AUC_{0-24} の幾何平均値の比 (GMR) は、投与 7 日目で 0.96 および 1.16、投与 42 日目で 0.94 および 1.06 であった。このことから、健康成人における PK は、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた (2.7.2.2.3.4 参照)。さらに、悪性腫瘍患者における PK の比較では、125 mg の用量で食後単回経口投与したときの外国人に対する日本人の C_{max} および AUC_{0-24} の GMR は、それぞれ 1.09 および 1.12 であった。また、体重補正した場合の外国人に対する日本人の C_{max} および AUC_{0-24} の GMR は、それぞれ 0.87 および 0.89 であった。このことから、悪性腫瘍患者における PK も、日本人と外国人で大きな差はないと考えられた (2.7.2.3.3 参照)。

以上、健康成人および悪性腫瘍患者のいずれにおいても、アプレピタントの PK に日本人と外国人で大きな差はないと考えられた。

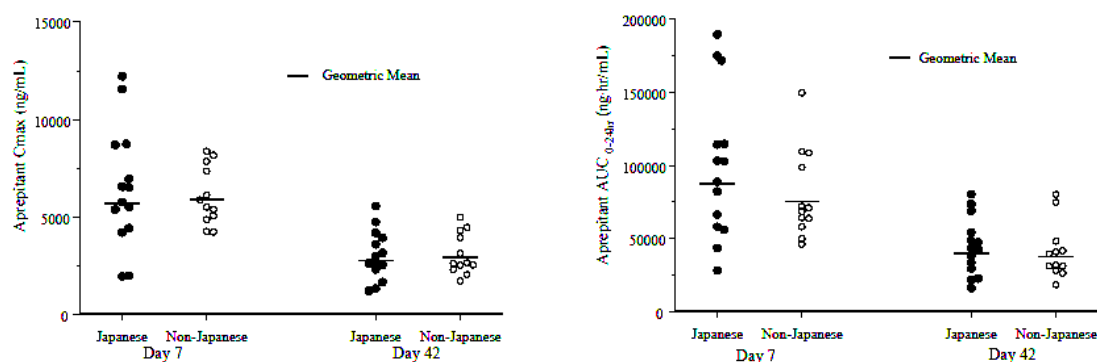


図 2.5.3-2 日本人および外国人の健康成人にアプレピタント 160 mg を 42 日間反復経口投与したときの投与 7 日目および 42 日目のアプレピタントの C_{max} (左図) および AUC_{0-24} (右図) の比較

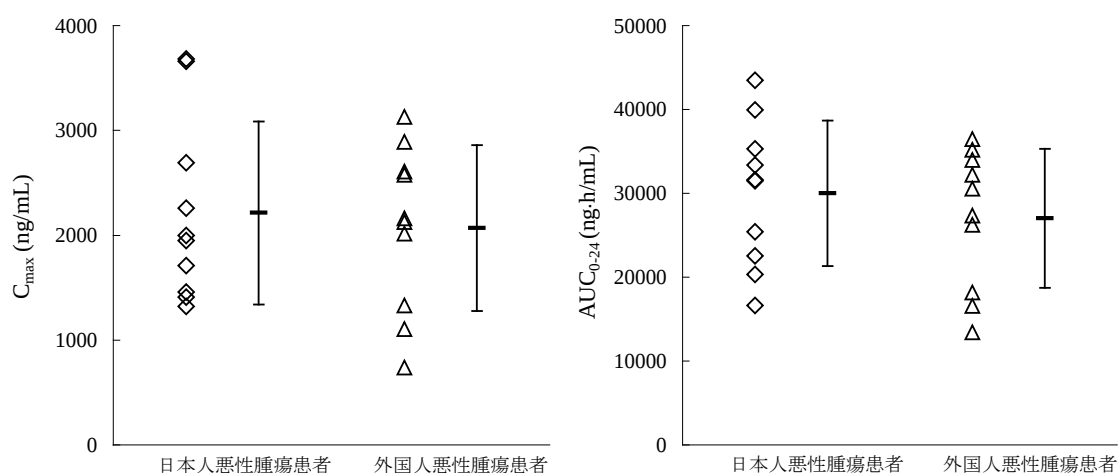


図 2.5.3-3 日本人および外国人の悪性腫瘍患者にアプレピタント 125 mg を経口投与したときのアプレピタントの C_{max} (左図) および AUC_{0-24} (右図) の比較

2.5.3-6 薬物動態の変動が及ぼす臨床的意義について

内因性および外因性要因、薬物間相互作用による PK の変動が临床上重要であるか否かを判断するため、臨床薬理試験の成績をもとに PK の変動が及ぼす臨床的意義について考察した。

日本人悪性腫瘍患者に推奨用法・用量（125/80 mg）のアプレピタントを 5 日間投与したときの投与 5 日目の C_{max} および AUC_{0-24} は、それぞれ 3070 ng/mL および 46000 ng·h/mL であった（2.7.2.2.2.1 参照）。また、日本人を対象に実施した臨床薬理試験において最も高い曝露が認められた用法・用量は、160 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの投与 7 日目であり、そのときの C_{max} および AUC_{0-24} は推奨用法・用量の 2 倍以上の曝露量であった（2.7.2.2.2.1.1.2 参照）。このとき、アプレピタントと因果関係のある有害事象は発現しておらず、忍容性が認められている。そのため、アプレピタントの血漿中濃度が 2 倍に上昇しても、安全性上の問題はないと考えられた。なお、外国人を対象に実施した臨床薬理試験においては、推奨用法・用量の 3 倍以上の曝露量であった 375 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときにおいても忍容性が認められている。以上のことから、内因性および外因性要因、薬物間相互作用によるアプレピタントの血漿中濃度の上昇が 2 倍程度であれば、臨床的に重要な変化ではないと判断した。

2.5.3-7 薬物動態に及ぼす内因性および外因性要因の影響

国内で実施した臨床試験を対象とした PPK 解析の結果、および海外で実施した臨床薬理試験の結果をもとに検討したアプレピタントの PK に及ぼす内因性および外因性要因の影響を以下に示した。

2.5.3-7.1 内因性要因

2.5.3-7.1.1 加齢の影響

日本人を対象とした PPK 解析の結果、年齢がアプレピタントの CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として検出され、年齢の上昇に伴い CL/F が低下する傾向が認められたが、その影響の程度は小さかった（2.7.2.3.4.1.2 参照）。また、外国人の健康高齢者男女を対象に実施した PK 試験において、高齢者に推奨用法・用量（125/80 mg）でアプレピタントを投与したときの AUC_{0-24} は、若年健康成人の AUC_{0-24} に比べ、投与 1 日目で 1.21 倍、投与 5 日目で 1.36 倍であり、临床上重要な血漿中濃度の上昇は認められなかった（2.7.2.3.6.1.1 参照）。

以上のことから、加齢はアプレピタントの PK に临床上重要な影響を及ぼさないことが確認された。なお、国内第Ⅱ相試験および海外第Ⅲ相試験における安全性の評価においても、年齢に基づく臨床評価上、特記すべき差異は認められていない（2.7.4.5.1 参照）。

2.5.3-7.1.2 性差の影響

日本人を対象としたPPK解析の結果、男性と女性のアプレピタントのCL/Fに有意な差は認められなかった(2.7.2.3.4.1.2 参照)。また、外国人の健康成人男女を対象に実施したPK試験において、アプレピタントを80 mgおよび125 mgの用量で食後経口投与したときの男性に対する女性のAUC_{0-∞}は、それぞれ0.91 倍および0.96 倍であった(2.7.2.2.3.1 参照)。

以上のことから、男性と女性の PK に临床上重要な差はないことが確認された。なお、国内第Ⅱ相試験および海外第Ⅲ相試験における安全性の評価においても、性差に基づく臨床評価上、特記すべき差異は認められていない(2.7.4.5.1 参照)。

2.5.3-7.1.3 肝機能障害の影響

日本人を対象とした PPK 解析の結果、肝機能の指標であるアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) がアプレピタントの CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として検出され、ALT 値の上昇に伴い CL/F が低下する傾向が認められたものの、その影響の程度は小さかった(2.7.2.3.4.1.2 参照)。

また、外国人の軽度および中等度肝機能障害者を対象に実施した PK 試験において、推奨用法・用量(125/80 mg)のアプレピタントを3日間食後経口投与したときの軽度および中等度肝機能障害者の AUC₀₋₂₄は、健康成人(肝機能正常者)のそれに比べ、1 日目で0.89 倍および1.10 倍、3 日目に0.64 倍および1.18 倍であり、軽度および中等度肝機能障害者において临床上重要な血漿中濃度の上昇は認められなかった(2.7.2.2.3.2 参照)。

以上のことから、軽度および中等度の肝機能障害はアプレピタントの PK に临床上重要な影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3-7.1.4 腎機能障害の影響

日本人を対象とした PPK 解析の結果、腎機能の指標である血中尿素窒素 (BUN) がアプレピタントの CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として検出され、影響の程度は小さいものの BUN 値の上昇に伴い CL/F が上昇する傾向が認められた(2.7.2.3.4.1.2 参照)。

さらに、外国人の重度腎機能障害者および血液透析を必要とする末期腎疾患患者を対象に実施した PK 試験においても、重度腎機能障害者および末期腎疾患患者の AUC_{0-∞}は、健康成人(腎機能正常者)のそれに比べ、それぞれ0.79 倍および0.58 倍に低下し、PPK 解析結果と同様の傾向が認められた。しかし、血漿蛋白非結合型の AUC_{0-∞}を血漿中蛋白非結合率および血漿中総アプレピタントの AUC_{0-∞}から算出した結果、血漿蛋白非結合型の AUC_{0-∞}は重度腎機能障害者および末期腎疾患患者と健康成人で同程度であった。また、末期腎疾患患者において、血液透析はアプレピタントの PK に影響を及ぼさなかった(2.7.2.2.3.3 参照)。

以上のことから、腎機能障害は血漿中総アプレピタントの PK には影響を及ぼすものの、血漿蛋白非結合型のアプレピタントの PK に臨床重要な影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3-7.2 外因性要因

2.5.3-7.2.1 食事の影響

日本人の健康成人に、アプレピタントを 125 mg の用量で空腹時および食後（標準的朝食摂取後）に単回経口投与したときの PK を比較した結果、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は、それぞれ 1.31 倍および 1.08 倍であった（**2.7.1.2.1.3.1** 参照）。また、外国人の健康成人に、アプレピタントを 80 mg または 125 mg の用量で空腹時および食後（高脂肪食摂取後）に単回経口投与したときの PK を比較した結果、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は、80 mg で 1.09 倍および 1.14 倍、125 mg で 1.20 倍および 1.25 倍であった（**2.7.1.2.1.3.2** 参照）。

以上のことから、食事の摂取および種類はアプレピタントの PK に臨床重要な影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3-7.2.2 飲酒および喫煙の影響

日本人を対象とした PPK 解析の結果、飲酒歴および喫煙歴はアプレピタントの CL/F に有意な影響を及ぼさなかった（**2.7.2.3.4.1.2** 参照）。このことから、飲酒および喫煙はアプレピタントの PK に臨床重要な影響を及ぼさないことが確認された。

2.5.3-8 薬物間相互作用に関する考察

2.5.3-8.1 吸収過程における薬物間相互作用

Caco-2 細胞、L-MDR1 細胞（ヒト MDR1 を形質導入した細胞株）および KB-V1 細胞（ヒト P-gp を過剰発現する細胞株）を用いた *in vitro* 試験の結果、アプレピタントは P-gp の基質であることが示唆されたが、その輸送活性は P-gp の典型的な基質であるビンブラスチンより低かった（**2.7.2.2.1.3** 参照）。また、CF-1 マウスの野生型（*mdrla* +/+）および P-gp 欠損型（*mdrla* -/-）を用いた *in vivo* 試験において、野生型と欠損型のマウスで PK に差は認められなかった（**2.6.4.4.6** 参照）。従って、アプレピタントは P-gp の基質であるものの、P-gp 遺伝子欠損マウスを用いた *in vivo* 試験において PK には変動が認められなかったことから、P-gp 阻害作用を有する他剤との併用によりアプレピタントの PK が影響を受け、臨床重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

また、アプレピタントの P-gp に対する阻害作用については、Caco-2 細胞および KB-V1 細

胞を用いた *in vitro* 試験の結果、阻害作用は弱いか、あるいはほとんど認められなかった (2.7.2.2.1.3 参照)。従って、吸収過程において P-gp を介して他剤の PK に影響を与え、临床上重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.5.3-8.2 分布過程における薬物間相互作用

ヒト血漿中におけるアプレピタントの *in vitro* 蛋白結合率は 99.6～99.7% と高い値であった。また、アプレピタントの主な結合タンパクはアルブミンであると考えられた (2.6.4.9 参照)。アプレピタントは経口剤であり、分布容積が大きく、肝代謝型の薬剤であることから、他剤との蛋白結合の置換により临床上重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.5.3-8.3 代謝過程における薬物間相互作用

アプレピタントは主に CYP3A4 により代謝される。また、CYP3A4 に対する中程度の阻害作用を有するとともに、CYP3A4 および CYP2C9 を誘導する。これら代謝過程における薬物動態的特徴に基づく薬物間相互作用について、以下に示した。さらに、本薬は抗悪性腫瘍剤、CINV に対する標準治療であるコルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗剤と併用されることから、これらの薬剤との薬物間相互作用についても以下に示した。

2.5.3-8.3.1 典型的な CYP3A4 阻害剤および誘導剤との薬物間相互作用

CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールおよびジルチアゼム、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。強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用により、アプレピタントの AUC_{0-∞} および C_{max} は、それぞれ 4.78 倍および 1.52 倍に上昇した (2.7.2.2.4.2.5 参照)。従って、アプレピタントを投与する患者が強力な CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾールなど）を服用中の場合には注意が必要である。また、中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムとの併用により、アプレピタントの AUC₀₋₂₄ および C_{max} は、それぞれ 2.00 倍および 1.96 倍に上昇した (2.7.2.2.4.2.1 参照)。このことから、中程度の CYP3A4 阻害剤はアプレピタントの PK に临床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、アプレピタントの AUC_{0-∞} および C_{max} が、それぞれ 0.09 倍および 0.38 倍に低下した。従って、アプレピタントを投与する患者が強力な CYP3A4 誘導剤を服用中の場合には注意が必要である (2.7.2.2.4.2.5 参照)。

2.5.3-8.3.2 アプレピタントの CYP3A4 阻害作用による薬物間相互作用

典型的な CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの相互作用を検討した。推奨用法・用量 (125/80 mg) のアプレピタントを 5 日間投与したとき、経口投与したミダゾラムの AUC_{0-∞}

は 2.27～3.30 倍に上昇した (2.7.2.2.4.2.4 参照)。このことから、推奨用法・用量のアプレピタントは、中程度の CYP3A4 阻害作用を有することが示唆された。

その他の CYP3A4 の基質として、ジルチアゼムとの相互作用を検討した。ジルチアゼムとの併用では、ジルチアゼムの AUC_{0-24} が 1.66 倍に上昇した (2.7.2.2.4.2.1 参照)。また、体循環におけるアプレピタントの CYP3A4 阻害作用を検討するため、静脈内投与のエリスロマイシンおよびミダゾラムとの相互作用を検討した。エリスロマイシンとの併用では、エリスロマイシンの呼気中排泄率に影響は認められなかったが、ミダゾラムとの併用では、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ が 1.47 倍に上昇した (2.7.2.2.4.2.2 および 2.7.2.2.4.2.15 参照)。

以上のことから、主として CYP3A4 により代謝される薬剤とアプレピタントを併用する場合、アプレピタントが併用薬の血漿中濃度を上昇させる可能性が示唆された。従って、主として CYP3A4 により代謝される薬剤とアプレピタントの併用には注意が必要である。なお、代謝に CYP3A4 が関与する抗悪性腫瘍剤との相互作用については、2.5.3-8.3.4 に記載した。

2.5.3-8.3.3 アプレピタントの CYP3A4 誘導作用および CYP2C9 誘導作用による薬物間相互作用

推奨用法・用量 (125/80 mg) のアプレピタントを 3 日間投与し、ミダゾラムの PK に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ は、アプレピタントの投与開始後 8 日目に 0.81 倍に低下したものの、その低下の程度は小さく、投与開始後 15 日目には 0.96 倍となり変動は認められなかった (2.7.2.2.4.2.11 参照)。以上のことから、アプレピタントの推奨用法・用量における CYP3A4 の誘導作用は臨床的に問題とされないと考えられた。また、本薬は標準治療としてコルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗剤と併用され、コルチコステロイドであるデキサメタゾンも CYP3A4 誘導作用を有する。そのため、アプレピタント、デキサメタゾンおよび 5-HT₃ 受容体拮抗剤であるオンダンセトロンとの 3 剤併用がミダゾラムの PK に与える影響についても検討したが、臨床的に問題となる CYP3A4 の誘導作用は認められなかった (2.7.2.2.4.2.13 参照)。

また、CYP2C9 の基質であるワルファリンおよびトルブタミドとの相互作用を検討した。推奨用法・用量 (125/80 mg) のアプレピタントを 3 日間投与したとき、S(-)-ワルファリンの AUC_{0-24} および C_{max} に有意な変化は認められなかったものの、アプレピタントの投与開始後 8 日目の血漿中濃度のトラフ値が 0.66 倍に低下した (2.7.2.2.4.2.10 参照)。同様に、トルブタミドとの相互作用の検討では、トルブタミドの C_{max} に有意な変化は認められなかったものの、 $AUC_{0-\infty}$ がアプレピタントの投与開始後 4 日目および 8 日目でそれぞれ 0.77 倍および 0.72 倍に低下した (2.7.2.2.4.2.11 参照)。これらのことから、アプレピタントは推奨用法・用量で CYP2C9 を誘導することが示唆された。従って、主として CYP2C9 により代謝される薬剤と

の併用には注意が必要である。特に、長期にわたりワルファリンが投与されている患者にアプレピタントを投与する際には、アプレピタントの投与終了後にプロトンポンプ阻害剤の綿密なモニタリングを実施し、ワルファリンの投与量を調節する必要がある。

2.5.3-8.3.4 抗悪性腫瘍剤との薬物間相互作用

アプレピタントは抗悪性腫瘍剤と併用されることから、CYP3A4 により代謝される抗悪性腫瘍剤であるドセタキセルおよびビンoreルビンとの相互作用を検討した。アプレピタントとドセタキセルの併用では、ドセタキセルの PK に変動は認められなかった(2.7.2.2.4.2.8 参照)。ビンoreルビンとの相互作用の検討では、アプレピタント、デキサメタゾンおよびオンダンセトロンとの3剤併用がビンoreルビンの PK に与える影響について検討したが、3剤併用の影響は認められなかった(2.7.2.2.4.2.14 参照)。また、これらの抗悪性腫瘍剤の他、部分的な代謝も含め CYP3A4 により代謝されることが報告されている抗悪性腫瘍剤には、ビンカルカロイド類(ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン)、エトポシド、ゲフィチニブ、イリノテカン、シクロホスファミドがある^{24)~29)}。本薬については、これら CYP3A4 により代謝される抗悪性腫瘍剤との併用により、抗悪性腫瘍剤の代謝が臨床的に問題となる程度にまで変動したことを示唆する血液学的毒性に関連する有害事象は報告されていない。

以上のことから、アプレピタントと CYP3A4 で主に代謝される抗悪性腫瘍剤との併用には注意が必要と思われるものの、临床上重大な問題が発生する可能性は低いと考えられた。

2.5.3-8.3.5 標準治療薬剤との薬物間相互作用

アプレピタントは標準治療としてコルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗剤と併用されることから、CYP3A4 により代謝されるコルチコステロイドであるデキサメタゾンおよびメチルプレドニゾロン、5-HT₃ 受容体拮抗剤であるオンダンセトロンおよびグラニセトロンとの相互作用を検討した。オンダンセトロンおよびグラニセトロンとの併用では、これらの薬剤の PK に変動は認められなかった(2.7.2.2.4.2.4 および 2.7.2.2.4.2.7 参照)。従って、アプレピタントとこれらの 5-HT₃ 受容体拮抗剤を併用しても、5-HT₃ 受容体拮抗剤の用量調節は必要ないと考えられた。

また、デキサメタゾンおよびメチルプレドニゾロンとの相互作用の検討では、推奨用法・用量(125/80 mg)のアプレピタントと経口投与のデキサメタゾンとの併用により、デキサメタゾンの AUC₀₋₂₄ は 2.17~2.20 倍に上昇した(2.7.2.2.4.2.4 参照)、静脈内投与および経口投与のメチルプレドニゾロンとの併用により、メチルプレドニゾロンの AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 1.34 倍および 2.46 倍に上昇した(2.7.2.2.4.2.9 参照)。従って、アプレピタントとこれらのコルチコステロイドを併用するときは適宜用量調節を考慮する必要がある。

さらに、デキサメタゾンには CYP3A4 の誘導作用を有することから、デキサメタゾンがアプレピタントの PK に及ぼす影響を検討したが、デキサメタゾンは、アプレピタントの AUC₀₋₂₄ に影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.4.2.4 参照)。このことから、デキサメタゾンとアプレピタントを併用しても、アプレピタントの用量調節は必要ないと考えられた。

2.5.3-8.3.6 その他の代謝に基づく薬物間相互作用

その他、CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンおよびパロキセチンとの相互作用を検討した。デキストロメトルファンとの併用では、アプレピタントは臨床的に意味のある CYP2D6 阻害作用を示さなかった (2.7.2.2.4.2.2 参照) が、アプレピタントとパロキセチンの併用では、アプレピタントの AUC₀₋₂₄ は 0.73 倍、パロキセチンの AUC₀₋₂₄ は 0.74 倍に低下した (2.7.2.2.4.2.3 参照)。

また、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール[EE]/ノルエチステロン[NET]) とアプレピタント、デキサメタゾンおよびオンダンセトロンとの 3 剤の併用により、EE の AUC₀₋₂₄ および C_{max} は、いずれも 0.81 倍に低下した。また、EE および NET の血清中濃度のトラフ値は 3 剤の併用投与により低下した (2.7.2.2.4.2.12 参照)。従って、アプレピタント、デキサメタゾンおよびオンダンセトロンとの 3 剤投与時には代替の避妊法を用いるべきであると考えられた。

2.5.3-8.4 排泄過程における薬物間相互作用

アプレピタントの全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は低いことから、腎排泄が他剤から影響を受けた場合でも、临床上重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

また、ジゴキシンとの相互作用試験において、アプレピタントは P-gp の代表的基質であるジゴキシンの PK に影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.4.2.6 参照)。このことから、アプレピタントが P-gp を介した他剤の排泄過程に影響を与え、临床上重要な薬物間相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.5.3-9 血漿中濃度と受容体占有率の関係

日本人および外国人を対象に PET 試験を実施した結果、日本人および外国人のいずれにおいても NK₁ 受容体の発現は線条体で高かった。また、アプレピタントの血漿中濃度と線条体中の NK₁ 受容体占有率の関係を評価した結果、線条体中の NK₁ 受容体を 90% 占有するときのアプレピタントの血漿中濃度に日本人と外国人で有意な差は認められなかった (2.7.2.2.5.2 参照)。

日本人の悪性腫瘍患者に、アプレピタントを 40/25 mg および 125/80 mg の用量で 5 日間反

復経口投与したときの血漿中濃度のトラフ値は、それぞれ 110～150 ng/mL および 1020～1410 ng/mL であった（**2.7.2.2.2.1** 参照）。さらに、PET 試験において得られた血漿中濃度と線条体中 NK₁ 受容体占有率の関係に基づき、40/25 mg および 125/80 mg の用量での血漿中濃度のトラフ値における線条体中 NK₁ 受容体占有率を推定した結果、それぞれ 84.5～86.2% および 93.8～94.6% と推定された。以上のことから、アプレピタントを 125/80 mg の用量で経口投与することで投与期間を通じて線条体中 NK₁ 受容体をほぼ完全に占有することが可能であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4-1 有効性を裏付ける試験の概要

有効性を裏付ける試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する本薬の有効性は、国内で実施した第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）および海外で実施された試験のうち後期第Ⅱ相試験（P040C1）および第Ⅲ相試験 3 試験（P052, P054, P071）の計 5 試験により評価した。なお、本薬の用法・用量を探索的に検討した海外で実施された前期第Ⅱ相試験 5 試験（P004L1, P007, P007L1, P012, P044）は参考資料とした。

表 2.5.4-1 有効性を裏付ける試験

	試験番号 (実施国)	試験の目的	組入れ 例数	投与期間	アプレピタント 投与量 (mg) ^{a)}	主要評価 項目	資料 No.
評価資料	ONO-7436-01 (国内)	有効性, 安全性, 用量反応性の検討および臨床推奨用量の有効性の検証	453例	5 日間	125/80, 40/25	CR (全期間)	5.3.5.1-1.1
	P040C1 (海外)	有効性, 用量反応性, 忍容性, 安全性の検証	583例	5 日間	375/250, 125/80, 40/25	CR (全期間)	5.3.5.1-2
	P052 (海外)	忍容性, 安全性, 有効性の検証	536例	3 日間	125/80	CR (全期間)	5.3.5.1-3 5.3.5.1-4.1
	P054 (海外)	忍容性, 安全性, 有効性の検証	569例	3 日間	125/80	CR (全期間)	5.3.5.1-4 5.3.5.1-4.1
	P071 (海外)	忍容性, 安全性, 有効性の検証	866例	3 日間	125/80	CR (全期間)	5.3.5.1-5 5.3.5.1-5.1 5.3.5.1-5.2
参考資料	P004L1 (海外)	有効性, 用量反応性の予備的検討, 忍容性, 安全性の検討	53例	1 日間	60 (i.v), 100 (i.v)	CR (急性期)	5.3.5.1-6 (参考資料)
	P007L1 (海外)	有効性の予備的検討, 忍容性, 安全性の検討	177例	5 日間 1 日間	100 (i.v)/300 (p.o.), 100 (i.v)	嘔吐なし (急性期)	5.3.5.1-7 (参考資料)
	P007 (海外)	有効性の予備的検討, 忍容性, 安全性の検討	161例	5 日間 1 日間	400/300, 400	CR (遅発期)	5.3.5.1-8 (参考資料)
	P012 (海外)	有効性の予備的検討, 忍容性, 安全性の検討	354例	5 日間	400/300	嘔吐なし (急性期)	5.3.5.1-9 (参考資料)
	P044 (海外)	有効性, 用量反応性の予備的検討, 忍容性, 安全性の検討	55例	5 日間	125/80, 375/250	悪心なし (全期間)	5.3.5.1-10 (参考資料)

CR : Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）

a) 投与群の詳細は表 2.5.4-3 参照

2.5.4-1.1 各試験における有効性評価項目

国内外の臨床試験における有効性評価項目（初回コース）を表 2.5.4-2 に示した。

悪心・嘔吐は、国内、海外のいずれにおいても患者が記録した規定の症状日誌をもとに評価した。

主要評価項目は、いずれの試験も全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合とした。

副次評価項目は、Complete Response（急性期，遅発期），Complete Protection（嘔吐なし，救

済治療なし，かつ有意な悪心なし），Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし），嘔吐なし，初回嘔吐発現までの時間，嘔吐の頻度，悪心の程度，有意な悪心なし，悪心なし，救済治療なしの患者割合，初回救済治療までの時間とした．海外試験では Functional Living Index-Emesis（FLIE）調査票も評価項目として設定された．なお，悪心の評価は，国内では 4 段階カテゴリー尺度を用い，海外では 100 mm 水平視覚アナログ尺度（VAS）を用いた．

有効性の主たる評価対象期間について，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐は急性期（0～24 時間）から遅発期（24<～120 時間）までの数日間（通常 5 日間程度）持続し，臨床的にもこの期間を通じて悪心・嘔吐を予防する薬剤が望まれていることから，5 日間の全期間（0～120 時間）とした．なお，すべての試験において，副次的に急性期および遅発期別の有効性についても評価した．

表 2.5.4-2 有効性評価項目（初回コース）

	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01)	海外後期第Ⅱ相試験（P040C1） 海外第Ⅲ相試験（P052, P054, P071） (初回コース)
主要評価項目	・ Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）（全期間）	
副次評価項目	・ Complete Response（急性期，遅発期） ・ Complete Protection（嘔吐なし，救済治療なし，かつ有意な悪心なし） ・ Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし） ・ 嘔吐なし ・ 初回嘔吐発現までの時間 ・ 嘔吐の頻度 ・ 悪心の程度^{a)} ・ 有意な悪心なし^{b)} ・ 悪心なし^{c)} ・ 救済治療なし ・ 初回救済治療までの時間	
	—	・ FLIE 調査票

a)：国内試験は 4 段階カテゴリー尺度，海外試験は 100 mm 水平視覚アナログ尺度（VAS）でそれぞれ評価した．

b)：「有意な悪心なし」は，国内では 4 段階カテゴリー尺度で最大悪心が「軽度」以下，海外では最大悪心 VAS<25 mm と定義した．

c)：「悪心なし」は，国内では 4 段階カテゴリー尺度で「なし」，海外では最大悪心 VAS<5 mm と定義した．

2.5.4-1.2 各試験における本薬の用法・用量および標準治療

本薬の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防効果に関する臨床開発では，最適な用法・用量の確立を目的として，本薬の用法・用量，標準治療との併用について様々な組み合わせの検討が行われた．表 2.5.4-3 に各試験で検討された治療群を示した．

表 2.5.4-3 有効性を裏付ける試験の治療群

試験番号	治療群	-1 日目	1 日目	2～5 日目
第Ⅱ相試験				
		-1 日目	1 日目	2, 3 日目
ONO-7436-01	標準治療群	—	プラセボ PO + クラニセトロン 40 μ g/kg IV + デキサメタゾン 12 mg IV	プラセボ PO + デキサメタゾン 8 mg IV
	40/25 mg 群	—	本薬 40 mg PO + クラニセトロン 40 μ g/kg IV + デキサメタゾン 8 mg IV	本薬 25 mg PO + デキサメタゾン 6 mg IV
	125/80 mg 群	—	本薬 125 mg PO + クラニセトロン 40 μ g/kg IV + デキサメタゾン 6 mg IV	本薬 80 mg PO + デキサメタゾン 4 mg IV
		-1 日目	1 日目	2～5 日目
P040C1	標準治療群	—	プラセボ PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO + デキサメタゾン 8 mg PO
	40/25 mg 群	—	本薬 40 mg PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 25 mg PO + デキサメタゾン 8 mg PO
	125/80 mg 群	—	本薬 125 mg PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 80 mg PO + デキサメタゾン 8 mg PO
	375/250 mg 群	—	本薬 375 mg PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 250 mg PO + デキサメタゾン 8 mg PO
P004L1 (参考資料)	L-758298	—	L-758298 60 mg IV または 100 mg IV	—
	オンダニセトロン	—	オンダニセトロン 32 mg IV	—
P007 (参考資料)	A	—	本薬 400 mg PO + クラニセトロン 10 μ g/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 300 mg PO
	B	—	本薬 400 mg PO + クラニセトロン 10 μ g/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO
	C	—	プラセボ PO + クラニセトロン 10 μ g/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO
P007L1 (参考資料)	A	—	L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV	本薬 300 mg PO
	B	—	L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV	プラセボ PO
	C	—	オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV	プラセボ PO
P012 (参考資料)	A	プラセボ PO	プラセボ PO + クラニセトロン 10 μ g/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO
	B	プラセボ PO	本薬 400 mg PO + クラニセトロン 10 μ g/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 300 mg PO
	C	本薬 400 mg PO	本薬 400 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 300 mg PO
	D	プラセボ PO	本薬 400 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 300 mg PO
P044 (参考資料)		-1 日目	1 日目	2 日目
	A (途中中止)	—	本薬 375 mg PO + オンダニセトロン 16 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 250 mg PO + オンダニセトロン 16 mg PO
	B	—	本薬 125 mg PO + オンダニセトロン 16 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	本薬 80 mg PO + オンダニセトロン 16 mg PO
	C	—	プラセボ PO + オンダニセトロン 16 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO + オンダニセトロン 16 mg PO
第Ⅲ相試験		-1 日目	1 日目	2, 3 日目
P052, P054	標準治療群	—	プラセボ PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg PO	プラセボ PO + デキサメタゾン 16 mg PO
	125/80 mg 群	—	本薬 125 mg PO + オンダニセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 12 mg PO	本薬 80 mg PO + デキサメタゾン 8 mg PO
P071	標準治療群	—	プラセボ PO + オンダニセトロン 16 mg PO + デキサメタゾン 20 mg PO	オンダニセトロン 16 mg PO
	125/80 mg 群	—	本薬 125 mg PO + オンダニセトロン 16 mg PO + デキサメタゾン 12 mg PO	本薬 80 mg PO

PO：経口投与，IV：静脈内投与

2.5.4-1.2.1 各試験におけるアプレピタントの投与方法

海外前期第Ⅱ相試験（P004L1）では、本薬の静脈内投与プロドラッグ（L-758298）の単回投与による有効性をオンダンセトロンを対照として評価した。その結果、L-758298 とオンダンセトロンの急性期の有効性は類似していたが、遅発期の有効性は L-758298 が優れていた。

L-758298 の単回投与により遅発期症状に対する有効性が認められたため、次に実施した海外前期第Ⅱ相試験（P007L1, P007）では、抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐は通常 5 日間程度継続することを踏まえ、本薬の単回投与と 5 日間反復投与による有効性の比較検討を行った。その結果、遅発期の悪心・嘔吐に対する有効性は単回投与と比較して 5 日間投与が優れていた。また、海外前期第Ⅱ相試験の 3 試験（P004L1, P007L1, P012）の結果から、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に本薬を投与することが遅発期の嘔吐予防において有効であることが示された。さらに、本薬単回投与で約 2 日間効果が持続する結果が得られた（P007L1, P007）。引き続き 5 日間投与で実施した海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の結果も含め、第Ⅱ相試験のいずれの群においても、初回嘔吐が 4 日目以降に発現した被験者は少数例であった。（2.7.3.4 参照）

以上の第Ⅱ相試験の結果から、本薬の 3 日間投与により 5 日間投与の有効性に近い結果が得られると考え、海外第Ⅲ相試験（P052, P054, P071）では 3 日間投与を選択した。

なお、催吐刺激が最も強い抗悪性腫瘍剤投与初期から中枢神経系のNK₁受容体占有率を高率に維持するため、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目の投与量を最大とし、2 日目以降は本薬の血漿中濃度を一定に保つための投与量を投与する用法（1 日目に高用量を投与し、2 日目以降は減量する）を選択した。薬物動態のデータからも、この投与法によって投与期間中一定した血漿中曝露が得られることが確認されている（2.7.2.2.2.1.2.4, 2.7.2.2.2.2.1 参照）。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の本薬の投与期間については、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）との比較を考慮し 5 日間に設定した。

2.5.4-1.2.2 各試験における標準治療の投与方法

本薬の各試験では CINV の標準治療として、5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを使用した。5-HT₃受容体拮抗薬として、海外は 5-HT₃受容体拮抗薬として最初に開発された薬剤であり、その性質や用量反応が最も幅広く理解されているオンダンセトロンを使用し、投与量は 32 mg の 1 日 1 回投与とした。オンダンセトロンの投与期間は、国際的に遅発性嘔吐に対する有用性が確立していないこと、一部の国では 5-HT₃受容体拮抗薬は高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与前の単回投与のみ承認されていることから、1 日目のみとした。国内は、国内で最も汎用されているグラニセトロンを使用し、投与量は国内で承認されている用量である 40 μg/kg を用いた。投与期間は海外と同様の理由により、また添付文書の使用上の注意に従い、1 日目のみとした。

デキサメタゾンの投与方法について、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）では 1998 年に発表された国際癌支持療法学会（MASCC）²¹⁾のガイドラインを参考に、投与期間は 5 日間とし、投与量はすべての投与群において、1 日目に 20 mg、2～5 日目に 8 mg を 1 日 1 回経口投与とした。海外第Ⅲ相試験（P052, P054）では MASCC のガイドラインに加え、1999 年に発表された米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドライン¹⁷⁾に準拠して、投与期間は 4 日間とし、投与量は標準治療群では 1 日目に 20 mg を 1 回経口投与し、2～4 日目に 8 mg を 1 日 2 回経口投与とした。一方、本薬 125/80 mg 群では、本薬の CYP3A4 阻害作用によるデキサメタゾンとの薬物間相互作用を考慮した用量調整により、1 日目に 12 mg、2～4 日目に 8 mg を 1 日 1 回経口投与とした。

中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防を目的として実施した海外第Ⅲ相試験（P071）では、1998 年に発表された国際癌支持療法学会（MASCC）のガイドライン²¹⁾および 1999 年に発表された ASCO のガイドライン¹⁷⁾を踏まえ、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法を標準治療とし、1～3 日目にオンダンセトロン 8 mg を 1 日 2 回投与し、1 日目のみにデキサメタゾン 20 mg を 1 日 1 回投与する方法を選択した。

一方、国内においてデキサメタゾンは、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）開始時点では CINV の効能・効果を有していなかった。従って、海外の論文報告や国内の使用実態を考慮して、投与期間は 3 日間とし、投与量は標準治療群ではリン酸デキサメタゾンナトリウムを 1 日目 12 mg、2～3 日目 8 mg の 1 日 1 回投与に設定した。125/80 mg 群、40/25 mg 群におけるリン酸デキサメタゾンナトリウムの用量調整については、デキサメタゾンの経口剤と注射剤の薬物動態パラメータから、本薬とデキサメタゾン注射剤との薬物間相互作用の定量的予測を行った結果、本薬はデキサメタゾンの経口剤および注射剤にかかわらずほぼ同様に AUC を増大させると予測された²³⁾。従って、125/80 mg 群ではリン酸デキサメタゾンナトリウムを 1 日目 6 mg、2～3 日目 4 mg の 1 日 1 回投与とし、40/25 mg 群では 1 日目 8 mg、2～3 日目 6 mg の 1 日 1 回投与とした。

2.5.4-2 有効性を裏付ける比較試験の結果の概要

本項では全試験共通して評価を行っている初回コースの結果を主として、本薬の有効性評価を行った。なお、本薬の複数コースにおける有効性は、**2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性**の項に示した通り、「嘔吐なし」、「有意な悪心なし」、「嘔吐なし、かつ有意な悪心なし」を指標とした評価により、125/80 mg 群の予防効果が一貫して標準治療群を上回ることが確認された。

2.5.4-2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）

表 2.5.4-4 に FAS 解析集団における有効性の結果の概略を示した。主要評価項目である全期間（0～120 時間）の Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合において、40/25 mg 群、125/80 mg 群はいずれも標準治療群に対して有意に高かった。さらに、125/80 mg 群は 40/25 mg 群を数値的に上回った。

副次評価項目である Complete Protection（嘔吐なし、救済治療なし、かつ有意な悪心なし）、嘔吐なし、有意な悪心なしの全期間における患者割合においても、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に高く、かつ 40/25 mg 群を数値的に上回った。抗悪性腫瘍剤投与開始からの時期別では、急性期（0～24 時間）の患者割合において、救済治療なしを除く、いずれの評価項目においても 125/80 mg 群は標準治療群を上回ったが、統計的に有意差は認められなかった。一方、遅発期（24<～120 時間）の結果は全期間と類似しており、標準治療では効果不十分な遅発期に対して、本薬が有効であることを特徴付けた結果であった。

表 2.5.4-4 国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01） 有効性の結果概略

解析対象集団：FAS

	投与群	標準治療群	40/25 mg 群	125/80 mg 群
Complete Response	全期間	75/149 (50.3%)	95/143 (66.4%)*	103/146 (70.5%)*
	急性期	125/150 (83.3%)	129/143 (90.2%)	127/146 (87.0%)
	遅発期	77/149 (51.7%)	100/143 (69.9%)*	106/146 (72.6%)*
Complete Protection	全期間	64/149 (43.0%)	76/143 (53.1%)	90/146 (61.6%)*
	急性期	123/150 (82.0%)	115/143 (80.4%)	122/146 (83.6%)
	遅発期	66/149 (44.3%)	79/143 (55.2%)	95/146 (65.1%)*
Total Control	全期間	36/149 (24.2%)	40/143 (28.0%)	49/146 (33.6%)
	急性期	97/150 (64.7%)	91/143 (63.6%)	97/146 (66.4%)
	遅発期	39/149 (26.2%)	43/143 (30.1%)	50/146 (34.2%)
嘔吐なし	全期間	76/149 (51.0%)	106/143 (74.1%)*	112/146 (76.7%)*
	急性期	125/150 (83.3%)	129/143 (90.2%)	131/146 (89.7%)
	遅発期	79/149 (53.0%)	111/143 (77.6%)*	115/146 (78.8%)*
有意な悪心なし	全期間	83/149 (55.7%)	87/143 (60.8%)	101/146 (69.2%)*
	急性期	132/150 (88.0%)	121/143 (84.6%)	132/146 (90.4%)
	遅発期	84/149 (56.4%)	87/143 (60.8%)	106/146 (72.6%)*
悪心なし	全期間	36/149 (24.2%)	40/143 (28.0%)	50/146 (34.2%)
	急性期	99/150 (66.0%)	91/143 (63.6%)	98/146 (67.1%)
	遅発期	39/149 (26.2%)	43/143 (30.1%)	51/146 (34.9%)
救済治療なし	全期間	118/149 (79.2%)	115/143 (80.4%)	118/146 (80.8%)
	急性期	144/150 (96.0%)	141/143 (98.6%)	139/146 (95.2%)
	遅発期	119/149 (79.9%)	116/143 (81.1%)	120/146 (82.2%)

*: $p < 0.05$, χ^2 検定（両側検定）, () 内は%を示す。

2.5.4-2.2 海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）

本試験は当初、375/250 mg 群（1日目 375 mg, 2～5日目 250 mg）、125/80 mg 群（1日目 125 mg, 2～5日目 80 mg）および標準治療群の3群を設定して開始した。試験実施中に薬物動態試験（P041）の結果から、本試験で用いたナノ粒子カプセル（製剤 D）は、前期第Ⅱ相試験で使用した錠剤と比較して血漿中のアプレピタント濃度が高くなることが判明した。そのため、375/250 mg 群を中止し、40/25 mg 群（1日目 40 mg, 2～5日目 25 mg）を追加して試験を継続した。本項では主たる評価対象として位置づけられた変更後の投与群の試験結果を示した。なお、2.7.6.4 の項では変更前の結果も示した。

表 2.5.4-5 に ITT 解析集団における有効性の結果の概略を示した。主要評価項目である全期間の Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群、40/25 mg 群はいずれも標準治療群と比較して有意に高かった（それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.014$, 性別、地域および併用癌化学療法により調整）。さらに、統計的に有意差は認められなかったが、125/80 mg 群は 40/25 mg

群を数値的に上回った。

副次評価項目である Complete Protection, Total Control, 嘔吐なし, 有意な悪心なし, 悪心なし, 救済治療なしの全期間における患者割合においても, 125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に高かった。時期別では, 急性期はすべての評価項目において 125/80 mg 群が標準治療群を数値的に上回り, Complete Response, Complete Protection, 嘔吐なしでは統計的に有意差が認められた。40/25 mg 群は標準治療群と比較して, 統計的な有意差は認められなかったが, 有意な悪心なし, 救済治療なし以外の評価項目で数値的に上回っていた。125/80 mg 群は 40/25 mg 群と比較してすべての評価項目で数値的に上回っていた。

遅発期の結果は全期間と類似していた。

本試験の治験実施計画書改訂前に実施した 375/250 mg 群と 125/80 mg 群の有効性は同程度であったことから, 第Ⅲ相試験で用いる用量として 125/80 mg が最も適切であると判断した。

表 2.5.4-5 海外後期第Ⅱ相試験 (P040C1) 有効性の結果概略

解析対象集団 : ITT

	投与群	標準治療群	40/25 mg 群	125/80 mg 群
Complete Response	全期間	55/126 (43.7%)	70/119 (58.8%)*	93/131 (71.0%)*
	急性期	90/126 (71.4%)	90/119 (75.6%)	109/131 (83.2%)*
	遅発期	57/126 (45.2%)	76/119 (63.9%)*	96/132 (72.7%)*
Complete Protection	全期間	50/126 (39.7%)	64/119 (53.8%)*	85/131 (64.9%)*
	急性期	84/126 (66.7%)	86/119 (72.3%)	104/131 (79.4%)*
	遅発期	52/126 (41.3%)	69/119 (58.0%)*	89/132 (67.4%)*
Total Control	全期間	39/126 (31.0%)	53/119 (44.5%)*	62/131 (47.3%)*
	急性期	74/126 (58.7%)	75/119 (63.0%)	89/131 (67.9%)
	遅発期	41/126 (32.5%)	61/119 (51.3%)*	68/132 (51.5%)*
嘔吐なし	全期間	61/126 (48.4%)	78/119 (65.5%)*	100/131 (76.3%)*
	急性期	92/126 (73.0%)	96/119 (80.7%)	114/131 (87.0%)*
	遅発期	63/126 (50.0%)	83/119 (69.7%)*	102/132 (77.3%)*
有意な悪心なし	全期間	74/126 (58.7%)	82/119 (68.9%)	107/131 (81.7%)*
	急性期	110/126 (87.3%)	103/119 (86.6%)	119/131 (90.8%)
	遅発期	79/126 (62.7%)	82/119 (68.9%)	110/132 (83.3%)*
悪心なし	全期間	43/126 (34.1%)	58/119 (48.7%)*	69/131 (52.7%)*
	急性期	84/126 (66.7%)	84/119 (70.6%)	94/131 (71.8%)
	遅発期	46/126 (36.5%)	63/119 (52.9%)*	77/132 (58.3%)*
救済治療なし	全期間	80/126 (63.5%)	87/119 (73.1%)	109/131 (83.2%)*
	急性期	118/126 (93.7%)	104/119 (87.4%)	123/131 (93.9%)
	遅発期	80/126 (63.5%)	90/119 (75.6%)*	113/132 (85.6%)*

* : p<0.05, ロジスティック回帰分析, () 内は%を示す。

2.5.4-2.3 海外第Ⅲ相試験（P052）

表 2.5.4-6 に MITT 解析集団における有効性の結果の概略を示した。主要評価項目の全期間の Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ，性別，地域，併用癌化学療法により調整）。

副次評価項目の Complete Protection，Total Control，嘔吐なし，有意な悪心なし，悪心なし，救済治療なしの全期間における患者割合においても，125/80 mg 群は標準治療群を数値的に上回り，Complete Protection，嘔吐なし，救済治療なしでは統計的に有意差が認められた。時期別では，急性期はすべての評価項目において，125/80 mg 群が標準治療群を上回り，Complete Response，Complete Protection，嘔吐なし，救済治療なしでは統計的に有意差が認められた。

遅発期の結果は全期間と類似していた。

表 2.5.4-6 海外第Ⅲ相試験（P052）有効性の結果概略

解析対象集団：MITT

	投与群	標準治療群	125/80 mg 群
Complete Response	全期間	136/260 (52.3%)	189/260 (72.7%) *
	急性期	203/260 (78.1%)	231/259 (89.2%) *
	遅発期	145/260 (55.8%)	196/260 (75.4%) *
Complete Protection	全期間	128/260 (49.2%)	163/257 (63.4%) *
	急性期	194/260 (74.6%)	217/256 (84.8%) *
	遅発期	134/260 (51.5%)	172/259 (66.4%) *
Total Control	全期間	104/260 (40.0%)	117/257 (45.5%)
	急性期	167/260 (64.2%)	181/256 (70.7%)
	遅発期	111/260 (42.7%)	127/259 (49.0%)
嘔吐なし	全期間	143/260 (55.0%)	202/260 (77.7%) *
	急性期	207/261 (79.3%)	234/260 (90.0%) *
	遅発期	153/260 (58.8%)	210/260 (80.8%) *
有意な悪心なし	全期間	171/259 (66.0%)	188/257 (73.2%)
	急性期	—	—
	遅発期	178/260 (68.5%)	195/259 (75.3%)
悪心なし	全期間	115/260 (44.2%)	122/257 (47.5%)
	急性期	—	—
	遅発期	124/260 (47.7%)	132/259 (51.0%)
救済治療なし	全期間	184/260 (70.8%)	210/260 (80.8%) *
	急性期	231/260 (88.8%)	244/259 (94.2%) *
	遅発期	191/260 (73.5%)	211/260 (81.2%) *

*： $p<0.05$ ，ロジスティック回帰分析，（ ）内は%を示す。

—：評価を行っていない。

2.5.4-2.4 海外第Ⅲ相試験（P054）

表 2.5.4-7 に MITT 解析集団における有効性の結果の概略を示した。主要評価項目である全期間の Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ，性別，併用癌化学療法により調整）。

副次評価項目の Complete Protection，Total Control，嘔吐なし，悪心なし，救済治療なしの全期間の患者割合においても、125/80 mg 群は標準治療群を数値的に上回り、統計的に有意差が認められた。時期別では、急性期はすべての評価項目において、125/80 mg 群が標準治療を上回り、Complete Response，Complete Protection，嘔吐なし，救済治療なしでは統計的に有意差が認められた。

遅発期の結果は全期間と類似していた。

表 2.5.4-7 海外第Ⅲ相試験（P054）有効性の結果概略

解析対象集団：MITT

	投与群	標準治療群	125/80 mg 群
Complete Response	全期間	114/263 (43.3%)	163/260 (62.7%) *
	急性期	180/263 (68.4%)	216/261 (82.8%) *
	遅発期	123/263 (46.8%)	176/260 (67.7%) *
Complete Protection	全期間	107/263 (40.7%)	145/261 (55.6%) *
	急性期	170/263 (64.6%)	208/260 (80.0%) *
	遅発期	116/263 (44.1%)	159/261 (60.9%) *
Total Control	全期間	84/263 (31.9%)	116/261 (44.4%) *
	急性期	149/263 (56.7%)	166/261 (63.6%)
	遅発期	89/263 (33.8%)	130/261 (49.8%) *
嘔吐なし	全期間	117/263 (44.5%)	172/260 (66.2%) *
	急性期	181/263 (68.8%)	218/261 (83.5%) *
	遅発期	127/263 (48.3%)	186/260 (71.5%) *
有意な悪心なし	全期間	168/263 (63.9%)	185/260 (71.2%)
	急性期	—	—
	遅発期	172/263 (65.4%)	189/260 (72.7%)
悪心なし	全期間	102/263 (38.8%)	127/260 (48.8%) *
	急性期	—	—
	遅発期	105/263 (39.9%)	137/260 (52.7%) *
救済治療なし	全期間	191/263 (72.6%)	214/260 (82.3%) *
	急性期	236/263 (89.7%)	251/261 (96.2%) *
	遅発期	195/263 (74.1%)	216/260 (83.1%) *

*： $p<0.05$ ，ロジスティック回帰分析，（ ）内は%を示す。

—：評価を行っていない。

2.5.4-2.5 海外第Ⅲ相試験（P071）

表 2.5.4-8 に MITT 解析集団における有効性の結果の概略を示した。主要評価項目である全期間の Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に高かった（ $p=0.015$ ，治験実施施設，年齢により調整）。

副次評価項目の嘔吐なしの全期間における患者割合においても，標準治療群と比較して125/80 mg 群は有意に高かった。時期別では，急性期はすべての評価項目において，125/80 mg 群が標準治療群を上回り，Complete Response，嘔吐なしでは統計的に有意差が認められた。

遅発期では嘔吐なしにおいて有意差が認められた。

表 2.5.4-8 海外第Ⅲ相試験（P071）有効性の結果概略

解析対象集団：MITT

	投与群	標準治療群	125/80 mg 群
Complete Response	全期間	180/424 (42.5%)	220/433 (50.8%) *
	急性期	292/423 (69.0%)	327/432 (75.7%) *
	遅発期	208/424 (49.1%)	240/433 (55.4%)
Complete Protection	全期間	156/424 (36.8%)	184/433 (42.5%)
	急性期	272/423 (64.3%)	296/431 (68.7%)
	遅発期	180/424 (42.5%)	203/433 (46.9%)
Total Control	全期間	115/424 (27.1%)	125/433 (28.9%)
	急性期	222/423 (52.5%)	241/431 (55.9%)
	遅発期	132/424 (31.1%)	139/433 (32.1%)
嘔吐なし	全期間	249/424 (58.7%)	327/432 (75.7%) *
	急性期	327/423 (77.3%)	378/432 (87.5%) *
	遅発期	293/424 (69.1%)	349/432 (80.8%) *
有意な悪心なし	全期間	236/424 (55.7%)	262/430 (60.9%)
	急性期	331/423 (78.3%)	342/430 (79.5%)
	遅発期	260/423 (61.5%)	281/430 (65.3%)
悪心なし	全期間	140/424 (33.0%)	142/430 (33.0%)
	急性期	250/423 (59.1%)	261/430 (60.7%)
	遅発期	154/423 (36.4%)	159/430 (37.0%)
救済治療なし	全期間	237/422 (56.2%)	253/431 (58.7%)
	急性期	336/420 (80.0%)	355/429 (82.8%)
	遅発期	253/423 (59.8%)	271/432 (62.7%)

* : $p<0.05$ ，ロジスティック回帰分析，（ ）内は%を示す。

2.5.4-3 有効性のまとめ

各試験から得られた有効性の結論を以下に示した。

- 本薬の単独投与 (P004L1) , 本薬とコルチコステロイドとの2剤併用投与 (P007L1, P012) , 本薬と5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイドとの3剤併用投与 (P007, P012, P040C1, P052, P054, ONO-7436-01) によるCINVに対する予防効果が示された。中でも本薬と5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイドとの3剤併用投与が最も効果的であった。
- 抗悪性腫瘍剤投与1日目に本薬と5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイドを投与し、2日目以降に本薬とコルチコステロイドを併用投与することにより、CINVに対して最大の予防効果が得られた (P007, P012, P040C1, P052, P054, ONO-7436-01) 。また、海外前期第II相試験の3試験 (P004L1, P007L1, P012) の結果から、抗悪性腫瘍剤投与1日目に本薬を投与することが遅発期の嘔吐予防において有効であることが示された。さらに、本薬単回投与で約2日間効果が持続する結果が得られていること (P007L1, P007) , ほぼすべての初回嘔吐発作がシスプラチン投与後72時間以内に発現する結果が得られたことから、本薬は3日間投与と5日間投与の有効性が大きく異ならないと考えた (P040C1) 。実際に投与期間を3日間 (1日目 125 mg, 2～3日目 80 mg) として臨床試験を実施した結果、本薬の3日間投与による抗悪性腫瘍剤投与後5日間に有効性が検証された (P052, P054, P071) 。なお、抗悪性腫瘍剤投与の前日に本薬を投与してもCINVに対する予防効果は増強されなかった (P012) 。 (2.7.3.4 参照)
- 本薬に標準治療 (5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイド) を併用した際の125/80 mg (1日目に125 mg, 2日目～5日目に80 mg) の予防効果は、375/250 mg (1日目に375 mg, 2日目～5日目に250 mg) と同程度であり、40/25 mg (1日目に40 mg, 2日目～5日目に25 mg) を一貫して上回った (P040C1) 。同様に、日本人における本薬125/80 mgの予防効果も40/25 mgを総合的に上回っていた (ONO-7436-01) 。 (2.7.3.4 参照)
- 本薬125/80 mgに標準治療 (5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイド) を併用した際のシスプラチンを含む高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防効果は、シスプラチン投与後5日間 (0～120時間) において、標準治療と比較してより有効であった。また、急性期 (0～24時間) , 遅発期 (24<～120時間) の悪心・嘔吐に対しても有効であった。 (P040C1, P052, P054, ONO-7436-01)
- 本薬125/80 mgに標準治療 (5-HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイド) を併用した際の中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防効果は、急性期および遅発期を通じて、標準治療と比較してより有効であった (P071) 。
- 本薬の有効性は、癌化学療法の複数コースを通して持続する (P040C1, P052, P054, P071) (2.7.3.2-2, 2.7.3.5 参照) 。

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）を対象とした 13 試験、主に健康な被験者を対象とした第Ⅰ相試験、臨床薬理試験 47 試験、他の適応疾患を対象とした 17 試験の計 77 試験（国内試験 4 試験、海外試験 73 試験）により評価した（表 2.7.4.1.1-1 参照）。本薬の安全性は臨床所見、臨床検査値、理学検査、バイタルサイン、心電図により評価した。臨床検査値、理学検査、バイタルサイン、心電図の臨床的に重要な変化は、治験責任医師により有害事象として報告された。海外試験、国内試験（ONO-7436-01, ONO-7436-02）の有害事象名は MedDRA ver.9.1 を用いて読み替えた。

2.5.5-1 対象となった患者集団の特性

1) CINV を対象とした臨床試験

CINV を対象とした 13 試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044, P051, P052, P054, P071, P101, ONO-7436-01, ONO-7436-02）のうち、8 試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P052, P054, ONO-7436-01）でシスプラチン（P004L1 : 50~100 mg/m², P004L1 以外 : 70 mg/m² 以上）を含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）を用いた癌化学療法が施行された患者が組み入れられた。2 試験（P044, P071）には、シスプラチン以外の中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）を用いた癌化学療法が施行された患者が組み入れられた。国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02）は、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤を用いた癌化学療法が施行される患者の組み入れを可能とする試験実施計画書であったが、実際に集積された症例は全例がシスプラチンを含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）を用いた癌化学療法が施行された患者であった。残りの海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 2 試験（P051, P101）には、それぞれドセタキセル、ビンoreルビンを用いた癌化学療法が施行される患者が組み入れられた。

高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）、海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1）ならびに海外第Ⅲ相試験（P052, P054）における癌腫ごとの患者の割合は投与群間で類似しており、最も多い癌腫は呼吸器系癌であった。中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした試験において、海外前期第Ⅱ相試験（P044）は 87.3%（48/55 例）が乳癌患者であり、海外第Ⅲ相試験（P071）では全例を乳癌患者で実施した。

海外の試験に組み入れられた患者の平均年齢は 50 歳代、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）に組み入れられた患者の平均年齢は 60 歳代であり、国内の患者の年齢がやや高かった。なお、海外第Ⅲ相試験（P052）では施設独自の治験実施計画書改訂に基づき未成年者 6 例が登録された。

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐のリスク因子の分布について、国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）では海外試験と比較して、女性の患者の割合が少なく、平均年齢が高かった。また、海外ではシスプラチンの投与歴のない患者のみを対象としたが、国内第Ⅱ相試験

(ONO-7436-01) ではシスプラチン投与による嘔吐の経験がある患者の組み入れを可能としたことから、シスプラチンの投与経験のある患者が約 17%組み入れられた。シスプラチンの平均投与量は、海外試験第Ⅲ相試験 (P052, P054) 80.0~80.4 mg/m² と比較して、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) が 76.176~76.723 mg/m² でありやや低かった (表 2.7.4.1.3 参照)。

2) 第Ⅰ相試験・臨床薬理試験

国内では、単回および反復投与試験の 2 試験 (RC869A101, RC869A102) を実施し、いずれも健康成人を対象とした。

海外で実施された第Ⅰ相試験、臨床薬理試験では、ほとんどの試験が健康成人を対象として実施され、いくつかの試験では高齢者、肝機能障害者、腎機能障害者、高血圧症患者を対象として実施された (表 2.7.4.1.1-3 参照)。平均年齢は 34.2±12.1 歳であり、人種は白人が 52.1% (659/1265 例) と最も多かった (表 2.7.4.1.3-27 参照)。

3) 他の適応疾患を対象とした海外臨床試験

非 CINV 適応症の試験は、大うつ病、統合失調症、片頭痛、歯痛、帯状疱疹後神経痛、尿失禁、全身麻酔手術後の悪心・嘔吐 (PONV) の患者で実施されており、また動揺誘発悪心および光曝露メラトニン抑制の健康被験者でも実施されている (表 2.7.4.1.1-4 参照)。平均年齢は 43.0±13.2 歳であり、人種は白人が 67.8% (3174/4679 例) と最も多かった (表 2.7.4.1.3-28 参照)。

2.5.5-2 本薬の全般的な曝露状況

1) CINV を対象とした臨床試験

通常、癌化学療法は反復して実施される。国内で実施した悪性腫瘍患者薬物動態試験 (ONO-7436-02) では、癌化学療法の 4 コースまで継続的な本薬の使用を可能とした。また、海外で実施された前期第Ⅱ相試験 (P044)、後期第Ⅱ相試験 (P040C1)、2 つの海外第Ⅲ相試験 (P052, P054) では、癌化学療法の 6 コースまで、海外第Ⅲ相試験 (P071) では、癌化学療法の 7 コースまで継続的な本薬の使用を可能とした。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) では 2 種類のアプレピタント投与法が評価された。40/25 mg 群では 1 日目に 40 mg、2~5 日目に 25 mg が、125/80 mg 群では 1 日目に 125 mg、2~5 日目に 80 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された。アプレピタントは 298 例に平均 4.9 日間投与され、97.0% (289/298 例) が 5 日間投与を完結した (表 2.7.4.1.2-1 参照)。

(2) 国内悪性腫瘍患者薬物動態試験 (ONO-7436-02)

国内悪性腫瘍患者薬物動態試験 (ONO-7436-02) の初回コースでは 2 種類のアプレピタント投与法が評価された。40/25 mg 群では 1 日目に 40 mg, 2～5 日目に 25 mg が, 125/80 mg 群では 1 日目に 125 mg, 2～5 日目に 80 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された。20 例全例が初回コースの 5 日間投与を完結した (表 2.7.4.1.2-2 参照)。また, コース 1～4 では 20 例に本薬 (1 日用量 25～125 mg) が合計 5～20 日, 平均 15.3 日投与された (表 2.7.4.1.2-3 参照)。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044)

海外第Ⅱ相試験 (P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044) の初回コースでは 822 例の悪性腫瘍患者にアプレピタント製剤 (P004L1: アプレピタントの静脈内投与プロドラッグ (L-758298), P007L1: L-758298, L-758298+アプレピタント錠剤 (製剤 B), P007: アプレピタント錠剤 (製剤 A), P012: アプレピタント錠剤 (製剤 B), P040C1 および P044: アプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D)) が平均 4.7 日投与された (表 2.7.4.1.2-5 参照)。

P044 および P040C1 の複数コースを含めたコース 1～6 の集計では, 822 例に本薬 (製剤 D) が合計 1～33 日, 平均 6.6 日投与された (表 2.7.4.1.2-6 参照)。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (P052, P054)

高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P052, P054) の初回コースでは, 1 日目に 125 mg, 2～3 日目に 80 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された。初回コースにおいて, 本薬は 544 例に平均 3 日間投与された (表 2.7.4.1.2-7 参照)。コース 1～6 の集計では, 544 例に本薬 (1 日用量 80～125 mg) が合計 1～18 日, 平均 10.0 日投与された (表 2.7.4.1.2-8 参照)。

(5) 海外第Ⅲ相試験 (P071)

中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P071) の初回コースでは, 1 日目に 125 mg, 2～3 日目に 80 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された。初回コースにおいて, 本薬は 438 例に平均 3 日間投与された (表 2.7.4.1.2-10 参照)。コース 1～4 の集計では, 438 例に本薬 (1 日用量 80～160 mg) が合計 1～13 日, 平均 10.4 日投与され, コース 5～7 では, 75 例に本薬 (1 日用量 80～205 mg) が合計 3～9 日, 平均 6.0 日投与された (表 2.7.4.1.2-11 参照)。

(6) 海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051, P101)

ドセタキセルとの相互作用試験 (P051) では 11 例, ビノレルビンとの相互作用試験 (P101) では 14 例に対して, 1 日目に 125 mg, 2～3 日目に 80 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された。

2) 第 I 相試験・臨床薬理試験

(1) 国内第 I 相試験 (RC869A101, RC869A102)

国内第 I 相試験 (RC869A101) は, 3 パネル交互投与による単回投与試験として実施され, 28 例に 40~500 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された (表 2.7.4.1.2-13 参照) .

国内第 I 相試験 (RC869A102) は単回投与の後, 28 日間反復投与を行う試験として実施され, 28 例に 40~160 mg のアプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) が投与された (表 2.7.4.1.2-14 参照) .

(2) 海外第 I 相試験・臨床薬理試験

海外第 I 相試験・臨床薬理試験では 988 例の被験者に対し, 本薬 (3 種類の錠剤 (製剤 A, B および C) , ナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) , 特定の試験 (P013C1, P015, P024, P049) で使用された数種類のアプレピタント製剤)あるいは L-758298 (本薬の静脈内投与プロドラッグ) が 1~56 日間, 平均 10.8 日間投与された (表 2.7.4.1.2-15 参照) .

(3) 他の適応疾患を対象とした海外臨床試験

海外で実施した他の適応疾患を対象とした試験では, 2625 例の症例に対してアプレピタント (3 種の錠剤 (製剤 A, B, C) およびカプセル剤 (製剤 D)) が 1~378 日間, 平均 41.2 日間投与された (表 2.7.4.1.2-16 参照) . また, アプレピタントの静脈内投与プロドラッグである L-758298 を使用して実施した 3 試験 (P003L1, P006L1, P015L1) では, 233 例の症例に対して L-758298 が 1 日投与された (表 2.7.4.1.2-17 参照) .

2.5.5-3 安全性の結果

1) CINV を対象とした臨床試験

(1) 安全性の結果の要約

①国内第 II 相試験 (ONO-7436-01)

国内第 II 相試験 (ONO-7436-01) の有害事象 (臨床所見) 要約を表 2.5.5-1 に示した. 有害事象 (臨床所見) の発現率は, 標準治療群 96.7% (146/151 例) , 40/25 mg 群 95.9% (142/148 例) , 125/80 mg 群 96.0% (144/150 例) であり, 群間で差異はなかった. 副作用 (臨床所見) の発現率は, 標準治療群 17.2% (26/151 例) , 40/25 mg 群 15.5% (23/148 例) , 125/80 mg 群 18.0% (27/150 例) であり, 群間で差異はなかった. 重篤な有害事象 (臨床所見) の発現率は, 標準治療群に比べ本薬群で高かったが, いずれも因果関係は否定された. 有害事象 (臨床所見) による投与中止例は 40/25 mg 群で 2 例, 125/80 mg 群で 1 例に認められた. 有害事象 (臨床所見) による死亡例は, 標準治療群および 125/80 mg 群でそれぞれ 1 例認められた.

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-2 に示した。有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 93.4%（141/151 例）、40/25 mg 群 93.2%（138/148 例）、125/80 mg 群 93.3%（140/150 例）であり、群間で差異はなかった。副作用（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 6.6%（10/151 例）、40/25 mg 群 7.4%（11/148 例）、125/80 mg 群 8.0%（12/150 例）であり、群間で差異はなかった。重篤な有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群に比べ本薬群で高かったが、いずれも因果関係は否定された。有害事象（臨床検査値）による投与中止例、死亡は認められなかった。

表 2.5.5-1 有害事象（臨床所見）要約

（国内第Ⅱ相試験，ONO-7436-01）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	40/25	125/80
対象例数	151	148	150
有害事象発現例	146 (96.7)	142 (95.9)	144 (96.0)
重篤な有害事象発現例	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (4.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	26 (17.2)	23 (15.5)	27 (18.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)

（ ）内は%を示す。

表 2.5.5-2 有害事象（臨床検査値）要約

（国内第Ⅱ相試験，ONO-7436-01）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	40/25	125/80
対象例数	151	148	150
有害事象発現例	141 (93.4)	138 (93.2)	140 (93.3)
重篤な有害事象発現例	3 (2.0)	8 (5.4)	9 (6.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	10 (6.6)	11 (7.4)	12 (8.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

②国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02）

国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02）の初回コースの有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-3、コース 2～4 の有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-4 に示した。

有害事象（臨床所見）は初回コース、コース 2～4 とともに全例で認められた。副作用（臨床所見）は初回コースおよびコース 2～4 の 125/80 mg 群でそれぞれ 1 例に認められた。重篤な有害事象（臨床所見）は初回コースの 40/25 mg 群で 1 例、コース 2～4 の 125/80 mg 群で 2 例に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象（臨床所見）による投与中止例および死亡例はいずれのコースでも認められなかった。

国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02）の初回コースの有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-5、コース 2～4 の有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-6 に示した。

有害事象（臨床検査値）は初回コース、コース 2～4 とともに全例で認められた。副作用（臨床検査値）は初回コースの 40/25 mg 群で 1 例、125/80 mg 群で 3 例、コース 2～4 の 125/80 mg 群で 3 例に認められた。重篤な有害事象（臨床検査値）は初回コースの 40/25 mg 群および 125/80 mg 群でそれぞれ 1 例ずつ認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象（臨床検査値）による投与中止例および死亡例はいずれのコースでも認められなかった。

以上、コース 2～4 の安全性の結果は初回コースと差異はなかった。

表 2.5.5-3 有害事象（臨床所見）要約

（国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02），初回コース）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	40/25	125/80
対象例数	10	10
有害事象発現例	10 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現例	1 (10.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	1 (10.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

表 2.5.5-4 有害事象（臨床所見）要約

（国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02），コース 2～4）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	40/25	125/80
対象例数	9	10
有害事象発現例	9 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	2 (20.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	1 (10.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す.

表 2.5.5-5 有害事象（臨床検査値）要約

（国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02），初回コース）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	40/25	125/80
対象例数	10	10
有害事象発現例	10 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現例	1 (10.0)	1 (10.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	1 (10.0)	3 (30.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す.

表 2.5.5-6 有害事象（臨床検査値）要約

（国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02），コース 2～4）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	40/25	125/80
対象例数	9	10
有害事象発現例	9 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	3 (30.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

③海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）

海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）の初回コースの有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-7 に示した。

初回コースの有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 78.5%（361/460 例），40/25 mg 群 70.8%（85/120 例），125/80 mg 群 76.3%（184/241 例），375/250 mg 群 83.3%（30/36 例），錠剤/L-758298 群 86.5%（447/517 例）であった。

初回コースの副作用（臨床所見）の発現率は、標準治療群 24.3%（112/460 例），40/25 mg 群 26.7%（32/120 例），125/80 mg 群 25.7%（62/241 例），375/250 mg 群 13.9%（5/36 例），錠剤/L-758298 群 29.4%（152/517 例）であり、標準治療群と本薬群で差異はなかった。

初回コースにおける重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 13.3%（61/460 例），40/25 mg 群 16.7%（20/120 例），125/80 mg 群 19.1%（46/241 例），375/250 mg 群 19.4%（7/36 例），錠剤/L-758298 群 15.9%（82/517 例）であり、標準治療群と本薬群で差異はなかった。有害事象（臨床所見）による投与中止率は標準治療群に比べて 375/250 mg 群でやや高かった。有害事象（臨床所見）による死亡例の発現率は、標準治療群 2.6%（12/460 例），40/25 mg 群 0.0%（0/120 例），125/80 mg 群 3.3%（8/241 例），375/250 mg 群 2.8%（1/36 例），錠剤 /L-758298 群 3.1%（16/517 例）であった。

海外第Ⅱ相試験 6 試験のうち、複数コースでの評価を行った海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）および海外前期第Ⅱ相試験（P044）について、コース 2～6 の有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-8 に示した。コース 2～6 は標準治療群，125/80 mg 群および 375/250 mg 群の 3 群で実施した。

コース 2～6 の有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 78.5%（62/79 例）、125/80 mg 群 80.2%（65/81 例）、375/250 mg 群 76.0%（19/25 例）であった。

コース 2～6 の重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 11.4%（9/79 例）、125/80 mg 群 19.8%（16/81 例）、375/250 mg 群 8.0%（2/25 例）であった。標準治療群と比較して 125/80 mg 群で重篤な有害事象（臨床所見）の発現率が高い傾向は、初回コースと同様であった。この結果は感染に関連した重篤な有害事象（感染および発熱性好中球減少症）の発現率が、標準治療群と比較して本薬群で高かった海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の結果に起因している。

コース 2～6 の有害事象（臨床所見）による投与中止率は標準治療群に比べて 375/250 mg 群でやや高かった。有害事象（臨床所見）による死亡例は、標準治療群および 125/80 mg 群でそれぞれ 3 例認められた。

以上、初回コースとコース 2～6 における有害事象（臨床所見）の発現状況に差異はなかった。

海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）の初回コースの有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-9 に示した。

初回コースの有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 33.3%（153/459 例）、40/25 mg 群 21.7%（26/120 例）、125/80 mg 群 20.4%（49/240 例）、375/250 mg 群 25.0%（9/36 例）、錠剤/L-758298 群 44.2%（228/516 例）であり、錠剤/L-758298 群以外のすべての群で差異はなかった。重篤な有害事象（臨床検査値）はアプレピタントカプセルのいずれの群でも認められず、標準治療群で 2.4%（11/459 例）、錠剤/L-758298 群で 5.8%（30/516 例）に認められた。有害事象（臨床検査値）による死亡は、標準治療群で 1 例認められた。

錠剤/L-758298 群の有害事象（臨床検査値）の発現率がアプレピタントカプセルに比べて高頻度である理由は、錠剤または L-758298 を用いた海外前期第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012）と、アプレピタントカプセルを用いた海外前期第Ⅱ相試験（P044）、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）で有害事象の取り扱いが異なるためと考えられた。なお、それぞれの試験における有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群と本薬群で差異はなかった。

海外第Ⅱ相試験（P040C1, P044）のコース 2～6 の有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-10 に示した。コース 2～6 の有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 24.4%（19/78 例）、125/80 mg 群 21.1%（16/76 例）、375/250 mg 群 24.0%（6/25 例）であった。重篤な有害事象（臨床検査値）は 125/80 mg 群で 1 例、有害事象（臨床検査値）による投与中止例は 125/80 mg 群で 2 例認められた。有害事象（臨床検査値）による死亡はいずれの群においても認められなかった。

以上、コース 2～6 の有害事象発現率は初回コースと差違はなかった。

表 2.5.5-7 有害事象（臨床所見）要約

（海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	アプレピタントカプセル			錠剤および/またはL-758298
		40/25	125/80	375/250	
対象例数 ^{a)}	460	120	241	36	517
有害事象発現例	361 (78.5)	85 (70.8)	184 (76.3)	30 (83.3)	447 (86.5)
重篤な有害事象発現例	61 (13.3)	20 (16.7)	46 (19.1)	7 (19.4)	82 (15.9)
有害事象による投与中止例	4 (0.9)	1 (0.8)	4 (1.7)	3 (8.3)	7 (1.4)
重篤な有害事象による投与中止例	1 (0.2)	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (5.6)	4 (0.8)
副作用発現例	112 (24.3)	32 (26.7)	62 (25.7)	5 (13.9)	152 (29.4)
重篤な副作用発現例	1 (0.2)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
副作用による投与中止例	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	12 (2.6)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (2.8)	16 (3.1)

() 内は%を示す.

a) 少なくとも1回治験薬が投与された症例数

表 2.5.5-8 有害事象（臨床所見）要約

（海外第Ⅱ相試験（P040C1, P044）, コース2～6）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	アプレピタントカプセル			錠剤および/またはL-758298
		40/25	125/80	375/250	
対象例数 ^{a)}	79	0	81	25	0
有害事象発現例	62 (78.5)	0	65 (80.2)	19 (76.0)	0
重篤な有害事象発現例	9 (11.4)	0	16 (19.8)	2 (8.0)	0
有害事象による投与中止例	6 (7.6)	0	6 (7.4)	3 (12.0)	0
重篤な有害事象による投与中止例	3 (3.8)	0	4 (4.9)	1 (4.0)	0
副作用発現例	19 (24.1)	0	25 (30.9)	6 (24.0)	0
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
死亡例	3 (3.8)	0	3 (3.7)	0 (0.0)	0

() 内は%を示す.

a) 少なくとも1回治験薬が投与されたコース2～6の症例数

表 2.5.5-9 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	アプレピタントカプセル			錠剤および/ またはL- 758298
		40/25	125/80	375/250	
対象例数	459	120	240	36	516
有害事象発現例	153 (33.3)	26 (21.7)	49 (20.4)	9 (25.0)	228 (44.2)
重篤な有害事象発現例	11 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (5.8)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	28 (6.1)	7 (5.8)	16 (6.7)	0 (0.0)	28 (5.4)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

表 2.5.5-10 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅱ相試験（P040C1, P044）, コース 2～6）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	アプレピタントカプセル			錠剤および/ またはL- 758298
		40/25	125/80	375/250	
対象例数	78	0	76	25	0
有害事象発現例	19 (24.4)	0	16 (21.1)	6 (24.0)	0
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0	1 (1.3)	0 (0.0)	0
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0	2 (2.6)	0 (0.0)	0
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
副作用発現例	3 (3.8)	0	4 (5.3)	0 (0.0)	0
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0
死亡例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0

（ ）内は%を示す。

④海外第Ⅲ相試験（P052, P054）

海外第Ⅲ相試験（P052, P054）の初回コースの有害事象（臨床所見）要約を**表 2.5.5-11**に示した。未成年患者 6 例（P052 の施設特有のプロトコールにより登録）、試験薬未投与例 5 例は安全性の表示から除外した。初回コースの有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 67.6%（372/550 例）、125/80 mg 群 69.1%（376/544 例）であり、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。副作用（臨床所見）の発現率は、標準治療群 12.7%（70/550 例）、125/80 mg 群 17.1%（93/544 例）であった。重篤な有害事象（臨床所見）、有害事象（臨床所見）による中止例、有害事象（臨床所見）による死亡例の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。

海外第Ⅲ相試験（P052, P054）のコース 2～6 の有害事象（臨床所見）要約を**表 2.5.5-12**に示した。なお、コース 2～6 では、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象およ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した。コース 2～6 におけるこれら事象の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。

海外第Ⅲ相試験（P052, P054）の初回コースの有害事象（臨床検査値）要約を**表 2.5.5-13**に示した。初回コースの有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 19.5%（106/543 例）、125/80 mg 群 22.3%（120/539 例）であった。副作用（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 2.6%（14/543 例）、125/80 mg 群 4.1%（22/539 例）であった。重篤な有害事象（臨床検査値）、有害事象（臨床検査値）による中止例の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。有害事象（臨床検査値）による死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（P052, P054）のコース 2～6 の有害事象（臨床検査値）要約を**表 2.5.5-14**に示した。なお、コース 2～6 では、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象およ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した。コース 2～6 におけるこれら事象の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。

表 2.5.5-11 有害事象（臨床所見）要約

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	550	544
有害事象発現例	372 (67.6)	376 (69.1)
重篤な有害事象発現例	75 (13.6)	73 (13.4)
有害事象による投与中止例	32 (5.8)	42 (7.7)
重篤な有害事象による投与中止例	29 (5.3)	31 (5.7)
副作用発現例	70 (12.7)	93 (17.1)
重篤な副作用発現例	4 (0.7)	2 (0.4)
副作用による投与中止例	2 (0.4)	3 (0.6)
重篤な副作用による投与中止例	2 (0.4)	1 (0.2)
死亡例	21 (3.8)	20 (3.7)

() 内は%を示す.

a) 少なくとも1回治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-12 有害事象（臨床所見）要約

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），コース 2～6）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	438	413
有害事象発現例 ^{b)}	108 (24.7)	111 (26.9)
重篤な有害事象発現例	80 (18.3)	79 (19.1)
有害事象による投与中止例	42 (9.6)	50 (12.1)
重篤な有害事象による投与中止例	27 (6.2)	33 (8.0)
副作用発現例	18 (4.1)	23 (5.6)
重篤な副作用発現例	2 (0.5)	3 (0.7)
副作用による投与中止例	1 (0.2)	2 (0.5)
重篤な副作用による投与中止例	1 (0.2)	1 (0.2)
死亡例	23 (5.3)	28 (6.8)

() 内は%を示す.

a) コース2～6に入った成人症例数

b) コース2～6では、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象およ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した.

表 2.5.5-13 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数	543	539
有害事象発現例	106 (19.5)	120 (22.3)
重篤な有害事象発現例	1 (0.2)	1 (0.2)
有害事象による投与中止例	4 (0.7)	2 (0.4)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	14 (2.6)	22 (4.1)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す.

表 2.5.5-14 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），コース 2～6）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数	422	383
有害事象発現例 ^{a)}	14 (3.3)	9 (2.3)
重篤な有害事象発現例	3 (0.7)	3 (0.8)
有害事象による投与中止例	10 (2.4)	4 (1.0)
重篤な有害事象による投与中止例	2 (0.5)	0 (0.0)
副作用発現例	4 (0.9)	2 (0.5)
重篤な副作用発現例	1 (0.2)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	1 (0.2)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	1 (0.2)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す.

a) コース2～6では、重篤な有害事象、中止の原因となった有害事象およ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した.

⑤海外第Ⅲ相試験（P071）

海外第Ⅲ相試験（P071）の初回コースの有害事象（臨床所見）要約を**表 2.5.5-15**に示した。初回コースの有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 74.8%（320/428 例），125/80 mg 群 73.1%（320/438 例）であり、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。副作用（臨床所見）の発現率は、標準治療群 19.6%（84/428 例），125/80 mg 群 21.5%（94/438 例）であった。重篤な有害事象（臨床所見）および有害事象（臨床所見）による中止例の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。有害事象（臨床所見）による死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（P071）のコース 2～4 およびコース 5～7 の有害事象（臨床所見）要約を**表 2.5.5-16**に示した。コース 2～4 の有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 74.9%（269/359 例），125/80 mg 群 81.3%（313/385 例）であり、125/80 mg 群が標準治療群よりもやや高かった。重篤な有害事象（臨床所見）および有害事象（臨床所見）による中止例の発現率は、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。有害事象（臨床所見）による死亡例は 125/80 mg 群で 1 例認められた。コース 5～7 の有害事象（臨床所見）の発現率は、125/80 mg 群 50.7%（38/75 例）であった。副作用（臨床所見）の発現率は 125/80 mg 群 6.7%（5/75 例）であった。重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は 125/80 mg 群 1.3%（1/75 例）であった。有害事象（臨床所見）による中止例および有害事象（臨床所見）による死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（P071）の初回コースの有害事象（臨床検査値）要約を**表 2.5.5-17**に示した。初回コースの有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 17.7%（75/423 例），125/80 mg 群 17.8%（77/433 例）であり、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。副作用（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 1.9%（8/423 例），125/80 mg 群 0.9%（4/433 例）であった。重篤な有害事象（臨床検査値），有害事象（臨床検査値）による中止例および有害事象（臨床検査値）による死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（P071）のコース 2～4 およびコース 5～7 の有害事象（臨床検査値）要約を**表 2.5.5-18**に示した。コース 2～4 の有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 18.7%（67/358 例），125/80 mg 群 19.9%（76/382 例）であり、標準治療群と 125/80 mg 群で差異はなかった。副作用（臨床検査値）の発現率は、標準治療群 2.0%（7/358 例），125/80 mg 群 1.0%（4/382 例）であった。重篤な有害事象（臨床検査値）は、標準治療群で 1 例のみ認められた。有害事象（臨床検査値）による中止例および有害事象（臨床検査値）による死亡例は認められなかった。コース 5～7 の有害事象（臨床検査値）の発現率は 125/80 mg 群 30.8%（4/13 例）であった。副作用（臨床検査値），重篤な有害事象（臨床検査値），有害事象（臨

床検査値) による中止例および有害事象 (臨床検査値) による死亡例は認められなかった。

表 2.5.5-15 有害事象 (臨床所見) 要約

(海外第Ⅲ相試験 (P071), 初回コース)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	428	438
有害事象発現例	320 (74.8)	320 (73.1)
重篤な有害事象発現例	18 (4.2)	15 (3.4)
有害事象による投与中止例	5 (1.2)	7 (1.6)
重篤な有害事象による投与中止例	2 (0.5)	1 (0.2)
副作用発現例	84 (19.6)	94 (21.5)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	2 (0.5)
副作用による投与中止例	2 (0.5)	5 (1.1)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

a) 無作為に割り付けられた初回コースの各投与群の症例数

表 2.5.5-16 有害事象 (臨床所見) 要約 (その 1)

(海外第Ⅲ相試験 (P071), コース 2~4)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	359	385
有害事象発現例	269 (74.9)	313 (81.3)
重篤な有害事象発現例	13 (3.6)	18 (4.7)
有害事象による投与中止例	4 (1.1)	7 (1.8)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	5 (1.3)
副作用発現例	58 (16.2)	63 (16.4)
重篤な副作用発現例	1 (0.3)	1 (0.3)
副作用による投与中止例	1 (0.3)	3 (0.8)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	1 (0.3)
死亡例	0 (0.0)	1 (0.3)

() 内は%を示す。

a) 無作為に割り付けられたコース2~4の各投与群の症例数

表 2.5.5-16 有害事象（臨床所見）要約（その2）

（海外第Ⅲ相試験（P071），コース5～7）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125/80
対象例数 ^{a)}	75
有害事象発現例	38 (50.7)
重篤な有害事象発現例	1 (1.3)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)
副作用発現例	5 (6.7)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)

() 内は%を示す.

a) コース5～7の症例数

表 2.5.5-17 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅲ相試験（P071），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数	423	433
有害事象発現例	75 (17.7)	77 (17.8)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	8 (1.9)	4 (0.9)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す.

表 2.5.5-18 有害事象（臨床検査値）要約

（海外第Ⅲ相試験（P071），コース 2～4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数	358	382
有害事象発現例	67 (18.7)	76 (19.9)
重篤な有害事象発現例	1 (0.3)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	7 (2.0)	4 (1.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す.

（海外第Ⅲ相試験（P071），コース 5～7）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125/80
対象例数	13
有害事象発現例	4 (30.8)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)

() 内は%を示す.

⑥海外悪性腫瘍患者薬物動態試験（P051, P101）

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験（P051）では本薬 125/80 mg とドセタキセル併用投与，またはドセタキセル単独投与がクロスオーバーで実施された．有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-19，有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-20 に示した．有害事象（臨床所見）は 11 例中 10 例に認められた．副作用（臨床所見）は 11 例中 1 例に認められた．重篤な有害事象（臨床所見）が 1 例認められたが，試験薬との因果関係は否定された．

有害事象（臨床検査値）は 11 例中 9 例に認められた．副作用（臨床検査値）は 11 例中 2 例に認められた．

有害事象（臨床所見，臨床検査値）による中止例，死亡例は認められなかった．

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験（P101）では3剤併用療法（本薬 125/80 mg，オンダンセトロン，デキサメタゾン）とビノレルビン併用投与，またはビノレルビン単独投与がクロスオーバーで実施された．有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-21，有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-22 に示した．有害事象（臨床所見）は 14 例中 14 例に認められたが，いずれも試験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象（臨床所見）が 5 例，有害事象（臨床所見）による中止例が 4 例，死亡例が 1 例認められたが，いずれも試験薬との因果関係は否定された．

有害事象（臨床検査値）は 14 例中 2 例に認められたが，いずれも試験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象（臨床検査値），有害事象（臨床検査値）による中止例，死亡例は認められなかった．

表 2.5.5-19 有害事象（臨床所見）要約

（海外悪性腫瘍患者薬物動態試験，P051）

解析対象集団：安全性解析対象集団

対象例数	11
有害事象発現例	10 (90.9)
重篤な有害事象発現例	1 (9.1)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)
副作用発現例	1 (9.1)
副作用による投与中止例	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)

() は%を示す．

表 2.5.5-20 有害事象（臨床検査値）要約

（海外悪性腫瘍患者薬物動態試験，P051）

解析対象集団：安全性解析対象集団

対象例数	11
有害事象発現例	9 (81.8)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)
副作用発現例	2 (18.2)
副作用による投与中止例	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)

() は%を示す．

表 2.5.5-21 有害事象（臨床所見）要約

（海外悪性腫瘍患者薬物動態試験，P101）

解析対象集団：安全性解析対象集団

対象例数	14	
有害事象発現例	14	(100.0)
重篤な有害事象発現例	5	(35.7)
有害事象による投与中止例	4	(28.6)
重篤な有害事象による投与中止例	2	(14.3)
副作用発現例	0	(0.0)
重篤な副作用発現例	0	(0.0)
副作用による投与中止例	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0	(0.0)
死亡例	1	(7.1)

（ ）は%を示す。

表 2.5.5-22 有害事象（臨床検査値）要約

（海外悪性腫瘍患者薬物動態試験，P101）

解析対象集団：安全性解析対象集団

対象例数	14	
有害事象発現例	2	(14.3)
重篤な有害事象発現例	0	(0.0)
有害事象による投与中止例	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0	(0.0)
副作用発現例	0	(0.0)
重篤な副作用発現例	0	(0.0)
副作用による投与中止例	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)

（ ）は%を示す。

（2）比較的発現頻度の高かった有害事象

①国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）

全体で 20%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）は，食欲不振，便秘，しゃっくり，悪心，倦怠感，下痢であった．標準治療群に比べて本薬群のいずれかで発現率が 5%以上高い事象は，悪心，倦怠感，食欲不振，しゃっくり，潮紅であった（表 2.7.4.2.1.1-1 参照）．全体で 2%以上の頻度で認められた副作用（臨床所見）は，しゃっくり，便秘であった（表 2.7.4.2.1.1-23 参照）．

全体で 30%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）は白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少，血小板数減少，ヘマトクリット減少，赤血球数減少であった．いず

れの事象の発現率も群間で差異はなかった（表 2.7.4.2.1.1-2 参照）。全体で 1%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、蛋白尿であった（表 2.7.4.2.1.1-24 参照）。

②国内悪性腫瘍患者薬物動態試験（ONO-7436-02）

初回コースにおいて発現頻度が 50%を超える有害事象（臨床所見）は、悪心、疲労、食欲不振、便秘、しゃっくりであった。有害事象（臨床所見）の発現率は群間で差異はなかった（表 2.7.4.2.1.1-3 参照）。初回コースにおける副作用（臨床所見）は 40/25 mg 群には認められず、125/80 mg 群では 1 例に洞性不整脈が認められた（表 2.7.4.2.1.1-25 参照）。

初回コースにおいて発現頻度が 50%を超える有害事象（臨床検査値）は、白血球数減少、好中球数減少、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、血中ナトリウム減少、赤血球数減少、尿蛋白であった。有害事象（臨床検査値）の発現率は群間で差異はなかった（表 2.7.4.2.1.1-4 参照）。初回コースにおける副作用（臨床検査値）の発現率は 40/25 mg 群で 10.0%（1/10 例）、125/80 mg 群で 30.0%（3/10 例）であった。その内訳は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 40/25 mg 群で 10.0%（1/10 例）、125/80 mg 群で 30.0%（3/10 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 125/80 mg 群で 30.0%（3/10 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-26 参照）。

③海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）

全体で 15%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）は、無力症、下痢、頭痛、便秘であった。全体で 15%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）のうち、標準治療群に比べていずれの本薬群の発現率も 2%以上高い事象はなかったが、下痢は標準治療群の発現率がいずれの本薬群と比較しても 2%以上高かった。標準治療群に比べていずれの本薬群の発現率も 2%以上高い事象は、発熱性好中球減少症であった。（表 2.7.4.2.1.1-5 参照）。下痢は標準治療群および錠剤/L-758298 群において発現率が高かったが、これは前期第Ⅱ相試験（P012）でグラニセトロンが併用されなかったことに起因し、本薬は下痢の発現率上昇に関連していないと考えられた。発熱性好中球減少症の発現率が本剤群で高かった理由として、本薬との薬物間相互作用によるデキサメタゾンの曝露量の上昇が関連している可能性が考えられた。全体で 3%以上の頻度で認められた副作用（臨床所見）は、頭痛、便秘、しゃっくり、下痢であった（表 2.7.4.2.1.1-27 参照）。

規定検査項目について、全体で 5%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）は、白血球数減少、尿中蛋白陽性、好中球数減少、ヘモグロビン減少であった。標準治療群に比べていずれの本薬群の発現率も 1%以上高い事象は、血中ナトリウム減少であった（表 2.7.4.2.1.1-6 参照）。規定検査項目について、全体で 1%以上の頻度で認められた副作用（臨

床検査値)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった(表 2.7.4.2.1.1-28 参照)。

④海外第Ⅲ相試験 (P052, P054)

全体で 10%以上の頻度で認められた有害事象(臨床所見)として、無力症、悪心、便秘が認められた。125/80 mg 群の発現率が標準治療群と比較して 2%以上高かった事象として、無力症、しゃっくり、下痢、浮動性めまいが認められた(表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。全体で 2%以上の頻度で認められた副作用(臨床所見)は、しゃっくり、消化不良、無力症、便秘、頭痛であった。これらの事象はいずれも標準治療群と比較して 125/80 mg 群の発現率がやや高かった(表 2.7.4.2.1.1-29 参照)。

規定検査項目について、全体で 3%以上の頻度で認められた有害事象(臨床検査値)として、尿中蛋白陽性、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加が認められた。125/80 mg 群の発現率が標準治療群と比較して 1%以上高かった事象は、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、好中球数減少、血中尿素増加であった(表 2.7.4.2.1.1-8 参照)。全体で 1%以上の頻度で認められた副作用(臨床検査値)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった(表 2.7.4.2.1.1-31 参照)。

⑤海外第Ⅲ相試験 (P071)

全体で 10%以上の頻度で認められた有害事象(臨床所見)として、脱毛症、疲労、頭痛、便秘が認められた。125/80 mg 群の発現率が標準治療群と比較して 2%以上高かった事象は消化不良であった(表 2.7.4.2.1.1-9 参照)。全体で 2%以上の頻度で認められた副作用(臨床所見)は、頭痛、便秘、疲労であった(表 2.7.4.2.1.1-33 参照)。

全体で 3%以上の頻度で認められた有害事象(臨床検査値)として、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少が認められた(表 2.7.4.2.1.1-10 参照)。副作用(臨床検査値)の発現率は標準治療群 1.9% (8/423 例)、125/80 mg 群 0.9% (4/433 例)であり、群間で差異はなく、全体で 1%以上の頻度で認められた副作用(臨床検査値)はなかった(表 2.7.4.2.1.1-35 参照)。

⑥海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051, P101)

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051)において発現率が 50%を越える有害事象(臨床所見)は、悪心および疲労であった(表 2.7.6.2.4-54 参照)。

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051)において発現率が 50%を越える有害事象(臨床検査値)は、白血球数減少、好中球絶対数減少(または好中球数減少)であった(表 2.7.6.2.4-56 参照)。

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P101)において発現率が 50%を越える有害事象(臨床所

見)は、疲労、便秘、白血球減少症および腹痛であった(表 2.7.6.2.4-92 参照)。

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験(P101)において認められた有害事象(臨床検査値)はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各1例であった(表 2.7.6.2.4-93 参照)。

(3) 死亡

①国内第Ⅱ相試験(ONO-7436-01)

死亡例は125/80 mg 群および標準治療群に各1例認められた。125/80 mg 群における死亡例の死亡に関連する有害事象は治験開始8日目に発現した心不全であり、試験薬との因果関係は否定された。また、標準治療群における死亡例の死亡に関連する有害事象は治験開始13日目に発現した発熱性好中球減少症、ARDS、敗血症性ショックであり、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

②国内悪性腫瘍患者薬物動態試験(ONO-7436-02)

死亡例はいずれのコースでも認められなかった。

③海外第Ⅱ相試験(P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044)

初回コースにおける死亡の原因となった有害事象の発現頻度を表 2.5.5-23 に示した。初回コースにおける死亡例は標準治療群12例(2.6%)、40/25 mg 群0例(0.0%)、125/80 mg 群8例3.3%、375/250 mg 群1例(2.8%)、錠剤/L-758298 群16例(3.1%)に認められた。

海外第Ⅱ相試験(P040C1, P044)のコース2～6では6例の死亡が認められ、いずれも海外後期第Ⅱ相試験(P040C1)の組み入れ患者であった。このうち3例は125/80 mg 群、3例は標準治療群であった。死亡の時期は、コース2で3例、コース3, 4, 6で各1例であった(表 2.7.4.2.1.2-2 参照)。

表 2.5.5-23 死亡の原因となった有害事象の発現頻度

(海外第Ⅱ相試験 (P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044) , 初回コース)
解析対象集団 : 安全性解析対象集団

投与群	標準治療	40/25	125/80	375/250	錠剤および/ またはL-758298
対象例数	460	120	241	36	517
有害事象項目	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)
死亡の原因となった有害事象が発現した症例数	12 /460 (2.6)	0 /120 (0.0)	8 /241 (3.3)	1 /36 (2.8)	16 /517 (3.1)
感染症および寄生虫症	4 /460 (0.9)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	2 /517 (0.4)
肺膿瘍	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
肺炎	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
敗血症性ショック	2 /460 (0.4)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
細菌性敗血症	2 /460 (0.4)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	2 /517 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	2 /241 (0.8)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
食道腺癌	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
転移性肝癌	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
肺の悪性新生物	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
口唇および口腔内癌	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
神経系障害	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
脳血管発作	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
心臓障害	3 /460 (0.7)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	3 /517 (0.6)
心停止	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
心肺停止	3 /460 (0.7)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
心血管障害	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
心筋梗塞	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
心室細動	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
血管障害	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
血液量減少性ショック	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
出血	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
塞栓症	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 /460 (0.7)	0 /120 (0.0)	3 /241 (1.2)	1 /36 (2.8)	7 /517 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
嚥下性肺炎	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
肺塞栓症	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	3 /517 (0.6)
肺血栓症	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
呼吸窮迫	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
呼吸不全	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	2 /241 (0.8)	1 /36 (2.8)	3 /517 (0.6)
胃腸障害	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
胃出血	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
腸管閉塞	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	1 /517 (0.2)
肝胆道系障害	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
肝不全	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
腎および尿路障害	2 /460 (0.4)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
無尿	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
腎不全	0 /460 (0.0)	0 /120 (0.0)	1 /241 (0.4)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
急性腎不全	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
全身障害および投与局所様態	3 /460 (0.7)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
多臓器不全	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
発熱	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
突然死	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
全身健康状態低下	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)
臓器不全	1 /460 (0.2)	0 /120 (0.0)	0 /241 (0.0)	0 /36 (0.0)	0 /517 (0.0)

④海外第Ⅲ相試験（P052, P054）

初回コースにおける死亡の原因となった有害事象の発現頻度を表 2.5.5-24 に示した。癌化学療法 of 初回コースにおける死亡例数は標準治療群 21 例 (3.8%) , 125/80 mg 群 20 例 (3.7%) であった。試験薬との因果関係が否定できない死亡例はなかった。

コース 2～6 における死亡例数は標準治療群 23 例 (5.3%) , 125/80 mg 群 28 例 (6.8%) であった（表 2.7.4.2.1.2-4 参照）。試験薬との因果関係が否定できない死亡例が、125/80 mg 群の 1 例に認められた。当該症例（74 歳，男性）は，試験薬中止 3 日後に穿孔性の十二指腸潰瘍により死亡した。胃炎の病歴があり，またジクロフェナクを 4 カ月以上服用している患者であり，本薬，デキサメタゾン，ジクロフェナクあるいはこれらの薬剤の併用が被疑薬とされた。

表 2.5.5-24 死亡例の原因となった有害事象の発現頻度（その 1）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		125/80	
対象例数 ^{a)}	550		544	
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現率 (%)
死亡の原因となった有害事象が発現した症例数	21	/550	(3.8)	20 /544 (3.7)
感染症および寄生虫症	2	/550	(0.4)	4 /544 (0.7)
敗血症	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
敗血症性ショック	2	/550	(0.4)	3 /544 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	5	/550	(0.9)	3 /544 (0.6)
悪性新生物	0	/550	(0.0)	2 /544 (0.4)
食道癌	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
転移性肺癌	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
精巣癌	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
肺の悪性新生物	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
転移性新生物	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
肺非小細胞癌	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1	/550	(0.2)	4 /544 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
白血球減少症	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
好中球減少症	1	/550	(0.2)	2 /544 (0.4)
汎血球減少症	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
血小板減少症	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
代謝および栄養障害	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
低カリウム血症	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
神経系障害	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
脳血管発作	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
心臓障害	8	/550	(1.5)	5 /544 (0.9)
不整脈	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
心停止	2	/550	(0.4)	1 /544 (0.2)
心肺停止	2	/550	(0.4)	1 /544 (0.2)
心原性ショック	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
心筋梗塞	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
心肺不全	3	/550	(0.5)	1 /544 (0.2)
血管障害	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
出血	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	/550	(1.5)	8 /544 (1.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
呼吸困難	2	/550	(0.4)	1 /544 (0.2)
喀血	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
嚥下性肺炎	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
肺塞栓症	2	/550	(0.4)	2 /544 (0.4)

a) 少なくとも1回治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-24 死亡例の原因となった有害事象の発現頻度（その2）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	550	544
有害事象項目	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 /550 (1.5)	8 /544 (1.5)
肺出血	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
呼吸不全	2 /550 (0.4)	5 /544 (0.9)
閉塞性気道障害	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
胃腸障害	3 /550 (0.5)	1 /544 (0.2)
吐血	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
腸管穿孔	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
口内炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
壊死性大腸炎	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
腎および尿路障害	2 /550 (0.4)	0 /544 (0.0)
高窒素血症	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
腎不全	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)
死亡	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)

a) 少なくとも1回治験薬が投与された成人症例数

⑤海外第Ⅲ相試験（P071）

初回コース（標準治療群 428 例，125/80 mg 群 438 例）およびコース 5～7（125/80 mg 群 75 例）において死亡例は認められなかった。コース 2～4（標準治療群 359 例，125/80 mg 群 385 例）では 125/80 mg 群の 1 例がコース 3 の追跡期に重篤な感染により死亡した。試験薬との因果関係は否定された。

⑥海外悪性腫瘍患者薬物動態試験（P051, P101）

P101 において死亡例が 1 例認められた。P101 で認められた 1 例の死亡例について，死亡に関連する有害事象は上部消化管出血であり，試験薬との因果関係は否定された。P051 では死亡例は認められなかった。

（4）重篤な有害事象

①国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）

重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は，標準治療群 0.7%（1/151 例），40/25 mg 群 2.7%（4/148 例），125/80 mg 群 4.0%（6/150 例）であった。2 例以上で報告された重篤な有害事象（臨床所見）は，125/80 mg 群の 2 例に発現した発熱性好中球減少症であった（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。

重篤な有害事象（臨床検査値）の発現率は，標準治療群 2.0%（3/151 例），40/25 mg 群 5.4%

(8/148 例) , 125/80 mg 群 6.0% (9/150 例) であった。2 例以上で報告された重篤な有害事象(臨床検査値)は、好中球数減少(標準治療群 2 例, 40/25 mg 群 7 例, 125/80 mg 群 5 例) , 血小板数減少(40/25 mg 群 1 例, 125/80 mg 群 2 例) , 白血球数減少(標準治療群 2 例, 40/25 mg 群 6 例, 125/80 mg 群 6 例) であった(表 2.7.4.2.1.3-2 参照)。

②国内悪性腫瘍患者薬物動態試験(ONO-7436-02)

重篤な有害事象(臨床所見)は初回コースの 40/25 mg 群で 1 例(洞性不整脈) , コース 2～4 の 125/80 mg 群で 2 例(骨転移, 胸水各 1 例)に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象(臨床検査値)は初回コースの 40/25 mg 群および 125/80 mg 群で血小板数減少が各 1 例認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。コース 2～4 において、重篤な有害事象(臨床検査値)は認められなかった。

③海外第Ⅱ相試験(P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044)

初回コースにおける重篤な有害事象(臨床所見)の発現率は、標準治療群 13.3% (61/460 例) , 40/25 mg 群 16.7% (20/120 例) , 125/80 mg 群 19.1% (46/241 例) , 375/250 mg 群 19.4% (7/36 例) , 錠剤/L-758298 群 15.9% (82/517 例) であった。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象(臨床所見)は発熱性好中球減少症, 発熱, 脱水, 肺炎であった(表 2.7.4.2.1.3-3 参照)。

因果関係の否定できない重篤な有害事象(臨床所見)としてスティーブンス・ジョンソン症候群が海外後期第Ⅱ相試験(P040C1)の 40/25 mg 群の 1 例に認められた。しかしながら、当該被験者についてはスティーブンス・ジョンソン症候群との関連が確認されている薬剤(トラマドール, シスプラチン, コルチコステロイド, 5-フルオロウラシル)も投与されていた。

海外第Ⅱ相試験(P040C1)のコース 2～6 における重篤な有害事象(臨床所見)の発現例数は標準治療群 9 例, 125/80 mg 群 16 例, 375/250 mg 群 2 例であった。コース 2～6 に認められた 27 例の重篤な有害事象(臨床所見)のうち感染に関連する事象の発現状況は蜂巣炎 1 例, 骨髄炎 1 例, 肺炎 3 例, 尿路感染 1 例, 発熱性好中球減少症 7 例, 発熱 2 例であった。投与群の内訳は標準治療群が 1 例でその他はいずれも 125/80 mg 群であった。感染に関連する事象以外の重篤な有害事象(臨床所見)の発現状況は投与群間で類似していた(表 2.7.4.2.1.3-5 参照)。海外第Ⅱ相試験(P044)では、コース 2～6 において重篤な有害事象(臨床所見)は認められなかった。

初回コースにおいて重篤な有害事象(臨床検査値)は、アプレピタントカプセル群には認められず、標準治療群 2.4% (11/459 例) , 錠剤/L-758298 群 5.8% (30/516 例) に認められた。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象(臨床検査値)は好中球数減少であった(表 2.7.4.2.1.3-4 参照)。

海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）のコース 2～6 において、重篤な有害事象（臨床検査値）として 125/80 mg 群の 1 例に血中クレアチニン増加が認められたが、試験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.3-6 参照）。海外第Ⅱ相試験（P044）では、コース 2～6 において重篤な有害事象（臨床検査値）は認められなかった。

④海外第Ⅲ相試験（P052, P054）

重篤な有害事象（臨床所見）の初回コースの発現頻度を表 2.5.5-25 に示した。初回コースにおける重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は標準治療群 13.6%（75/550 例）、125/80 mg 群 13.4%（73/544 例）であった。重篤な副作用（臨床所見）は 6 例であり、標準治療群 0.7%、125/80 mg 群 0.4%であった。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象（臨床所見）は、好中球減少症、発熱性好中球減少症、脱水であった。125/80 mg 群の発現率が標準治療群と比較して 1%以上高かった重篤な有害事象（臨床所見）として、好中球減少症が認められた。

コース 2～6 における重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 18.3%（80/438 例）、125/80 mg 群 19.1%（79/413 例）であった。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象（臨床所見）は、好中球減少症、脱水、肺炎、下痢、発熱性好中球減少症、呼吸不全、発熱であった。125/80 mg 群の発現率が標準治療群と比較して 1%以上高かった重篤な有害事象（臨床所見）は、下痢、肺炎、好中球減少症、敗血症性ショックであった（表 2.7.4.2.1.3-9 参照）。

初回コースにおける重篤な有害事象（臨床検査値）の発現率は、標準治療群、125/80 mg 群のいずれも 0.2%であった。その内訳は標準治療群がヘモグロビン減少 1 例、125/80 mg 群が血中カリウム減少・血中ナトリウム減少 1 例（2 件）であった（表 2.7.4.2.1.3-8 参照）。

コース 2～6 における重篤な有害事象（臨床検査値）の発現例数は、標準治療群 3 例（0.7%）、125/80 mg 群 3 例（0.8%）であった（表 2.7.4.2.1.3-10 参照）。

表 2.5.5-25 重篤な有害事象（臨床所見）の発現頻度（その 1）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	550	544
有害事象項目	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)
重篤な有害事象が発現した症例数	75 /550 (13.6)	73 /544 (13.4)
感染症および寄生虫症	13 /550 (2.4)	17 /544 (3.1)
乳房蜂巣炎	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
気管支肺炎	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
膀胱炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
带状疱疹	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
感染	1 /550 (0.2)	2 /544 (0.4)
大葉性肺炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
下気道感染	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
食道カンジダ症	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
口腔カンジダ症	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
肺炎	2 /550 (0.4)	3 /544 (0.6)
レンサ球菌性肺炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
偽膜性大腸炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
敗血症	0 /550 (0.0)	2 /544 (0.4)
敗血症性ショック	2 /550 (0.4)	3 /544 (0.6)
上気道感染	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
尿路感染	2 /550 (0.4)	1 /544 (0.2)
注入部位感染	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
カテーテル留置部位感染	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	8 /550 (1.5)	7 /544 (1.3)
カルチノイド症候群	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
悪性新生物	0 /550 (0.0)	2 /544 (0.4)
食道癌	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
転移性肺癌	0 /550 (0.0)	2 /544 (0.4)
転移性骨癌	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
精巣癌	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
肺の悪性新生物	2 /550 (0.4)	0 /544 (0.0)
転移性新生物	1 /550 (0.2)	2 /544 (0.4)
肺非小細胞癌	1 /550 (0.2)	2 /544 (0.4)
血液およびリンパ系障害	16 /550 (2.9)	22 /544 (4.0)
貧血	0 /550 (0.0)	2 /544 (0.4)
発熱性好中球減少症	7 /550 (1.3)	7 /544 (1.3)
白血球減少症	4 /550 (0.7)	1 /544 (0.2)
好中球減少症	6 /550 (1.1)	12 /544 (2.2)
汎血球減少症	3 /550 (0.5)	1 /544 (0.2)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-25 重篤な有害事象（臨床所見）の発現頻度（その2）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		125/80	
対象例数 ^{a)}	550		544	
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	16	/550	(2.9)	22 /544 (4.0)
血小板減少症	1	/550	(0.2)	4 /544 (0.7)
免疫系障害	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
過敏症	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
内分泌障害	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
代謝および栄養障害	13	/550	(2.4)	12 /544 (2.2)
脱水	5	/550	(0.9)	9 /544 (1.7)
糖尿病	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
高血糖	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
低血糖症	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
低カリウム血症	2	/550	(0.4)	2 /544 (0.4)
低ナトリウム血症	3	/550	(0.5)	1 /544 (0.2)
精神障害	0	/550	(0.0)	2 /544 (0.4)
錯乱状態	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
失見当識	0	/550	(0.0)	1 /544 (0.2)
神経系障害	8	/550	(1.5)	4 /544 (0.7)
脳梗塞	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
脳血管発作	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
意識レベルの低下	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
浮動性めまい	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
脳症	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
脊髄圧迫	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
失神	2	/550	(0.4)	2 /544 (0.4)
心臓障害	11	/550	(2.0)	10 /544 (1.8)
急性心筋梗塞	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
狭心症	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
不整脈	1	/550	(0.2)	1 /544 (0.2)
心房細動	1	/550	(0.2)	2 /544 (0.4)
心停止	2	/550	(0.4)	1 /544 (0.2)
心肺停止	2	/550	(0.4)	1 /544 (0.2)
心原性ショック	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)
心筋梗塞	0	/550	(0.0)	3 /544 (0.6)
心肺不全	3	/550	(0.5)	1 /544 (0.2)
血管障害	7	/550	(1.3)	4 /544 (0.7)
動脈血栓症	1	/550	(0.2)	0 /544 (0.0)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-25 重篤な有害事象（臨床所見）の発現頻度（その 3）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		125/80			
対象例数 ^{a)}	550		544			
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)
血管障害	7	/550	(1.3)	4	/544	(0.7)
循環虚脱	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
血液量減少性ショック	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
起立性低血圧	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
静脈血栓症	1	/550	(0.2)	1	/544	(0.2)
深部静脈血栓症	2	/550	(0.4)	3	/544	(0.6)
出血	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
血管狭窄	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	/550	(2.4)	15	/544	(2.8)
気管支瘻	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
呼吸困難	3	/550	(0.5)	3	/544	(0.6)
喀血	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
低酸素症	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
胸水	2	/550	(0.4)	0	/544	(0.0)
嚥下性肺炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
肺臓炎	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
気胸	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
肺塞栓症	3	/550	(0.5)	4	/544	(0.7)
肺出血	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
肺水腫	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
呼吸不全	2	/550	(0.4)	5	/544	(0.9)
閉塞性気道障害	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
胃腸障害	14	/550	(2.5)	12	/544	(2.2)
腹痛	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
急性腹症	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
便秘	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
下痢	2	/550	(0.4)	3	/544	(0.6)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
十二指腸炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
胃炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
消化管穿孔	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
吐血	2	/550	(0.4)	0	/544	(0.0)
裂孔ヘルニア	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
麻痺性イレウス	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
腸管閉塞	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
腸管穿孔	1	/550	(0.2)	1	/544	(0.2)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-25 重篤な有害事象（臨床所見）の発現頻度（その 4）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療	125/80
対象例数 ^{a)}	550	544
有害事象項目	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)	発現 評価 発現率 例数 例数 (%)
胃腸障害	14 /550 (2.5)	12 /544 (2.2)
マロリー・ワイス症候群	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
悪心	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)
食道炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
膵炎	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
口内炎	2 /550 (0.4)	0 /544 (0.0)
嘔吐	3 /550 (0.5)	1 /544 (0.2)
壊死性大腸炎	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
びらん性食道炎	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 /550 (0.5)	0 /544 (0.0)
骨痛	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
筋力低下	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
四肢痛	2 /550 (0.4)	0 /544 (0.0)
腎および尿路障害	5 /550 (0.9)	7 /544 (1.3)
高窒素血症	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
血尿	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
中毒性ネフロパシー	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)
腎不全	2 /550 (0.4)	3 /544 (0.6)
急性腎不全	0 /550 (0.0)	2 /544 (0.4)
尿閉	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
全身障害および投与局所様態	5 /550 (0.9)	5 /544 (0.9)
無力症	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)
悪寒	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
死亡	1 /550 (0.2)	1 /544 (0.2)
発熱	2 /550 (0.4)	3 /544 (0.6)
臨床検査	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
循環血液量低下	0 /550 (0.0)	1 /544 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 /550 (0.4)	0 /544 (0.0)
頭部損傷	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)
過量投与	1 /550 (0.2)	0 /544 (0.0)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

⑤海外第Ⅲ相試験（P071）

重篤な有害事象（臨床所見）の初回コースの発現頻度を表 2.5.5-26 に示した。初回コースにおける重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は標準治療群 4.2%（18/428 例），125/80 mg 群 3.4%（15/438 例）であった。このうち因果関係の否定できない重篤な有害事象（臨床所見）は 125/80 mg 群に 2 例認められた。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象（臨床所見）は発熱性好中球減少症であった。発熱性好中球減少症の発現率は両群間に差異はなかつ

た.

コース 2～4 における重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は、標準治療群 3.6%（13/359 例）、125/80 mg 群 4.7%（18/385 例）であり、初回コースの重篤な有害事象（臨床所見）の発現率と類似していた。コース 2～4 において全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象（臨床所見）は発熱性好中球減少症であった（表 2.7.4.2.1.3-12 参照）。

コース 5～7 における重篤な有害事象（臨床所見）は 1 例で貧血および血小板減少症がそれぞれ 1 件ずつ報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象（臨床検査値）は初回コースおよびコース 5～7 で認められなかった。

コース 2～4 において認められた重篤な有害事象（臨床検査値）は、標準治療群 358 例中 1 例に認められた血小板数減少であった。

表 2.5.5-26 重篤な有害事象（臨床所見）の発現頻度

(海外第Ⅲ相試験 (P071), 初回コース)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		125/80	
対象例数 ^{a)}	428		438	
有害事象項目	発現 例数	評価 例数 (%)	発現 例数	評価 例数 (%)
重篤な有害事象が発現した症例数	18 / 428	(4.2)	15 / 438	(3.4)
感染症および寄生虫症	4 / 428	(0.9)	2 / 438	(0.5)
扁桃周囲膿瘍	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
肺炎	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
副鼻腔炎	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
好中球減少性敗血症	1 / 428	(0.2)	1 / 438	(0.2)
カテーテル留置部位感染	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
血液およびリンパ系障害	10 / 428	(2.3)	9 / 438	(2.1)
発熱性好中球減少症	8 / 428	(1.9)	7 / 438	(1.6)
好中球減少症	3 / 428	(0.7)	2 / 438	(0.5)
代謝および栄養障害	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
脱水	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
神経系障害	0 / 428	(0.0)	2 / 438	(0.5)
浮動性めまい	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
感覚鈍麻	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
心臓障害	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
洞性頻脈	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
血管障害	2 / 428	(0.5)	1 / 438	(0.2)
高血圧	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
深部静脈血栓症	2 / 428	(0.5)	0 / 438	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
気管支痙攣	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
呼吸困難	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
胃腸障害	2 / 428	(0.5)	3 / 438	(0.7)
腹痛	2 / 428	(0.5)	1 / 438	(0.2)
嘔吐	0 / 428	(0.0)	2 / 438	(0.5)
好中球減少性大腸炎	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 / 428	(0.5)	0 / 438	(0.0)
背部痛	2 / 428	(0.5)	0 / 438	(0.0)
全身障害および投与局所様態	2 / 428	(0.5)	1 / 438	(0.2)
無力症	0 / 428	(0.0)	1 / 438	(0.2)
胸痛	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)
発熱	1 / 428	(0.2)	0 / 438	(0.0)

a) 各投与群で無作為に割付けられた初回コースの症例数

⑥海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051, P101)

重篤な有害事象（臨床所見）が海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P051) で 1 例, 海外悪性腫瘍患者薬物動態試験 (P101) で 5 例認められた。P051 で認められた重篤な有害事象（臨床所見）は発熱性好中球減少症であった。試験薬との因果関係は否定された。P101 で認められた 5 例の重篤な有害事象（臨床所見）は尿路感染 2 例, 上部消化管出血 1 例（死亡例）, 肝

機能異常 1 例，上大動静閉塞 1 例であった．5 例の重篤な有害事象（臨床所見）はいずれも試験薬との因果関係は否定された．

海外悪性腫瘍患者薬物動態試験（P051，P101）において，重篤な有害事象（臨床検査値）は認められなかった．

（5）事前に定めた特定の有害事象

本薬は CYP3A4 に対して主に阻害剤として作用することから，本薬との薬物間相互作用により有害事象の発現が懸念される癌化学療法ならびにコルチコステロイドと併用時の安全性を評価するため，海外第Ⅲ相試験（P052，P054）において事前に定めた特定の有害事象の発現率を表 2.5.5-27 に示した．本薬が抗悪性腫瘍剤またはコルチコステロイドの薬物動態に重大な影響を与えた場合に発現頻度の増加が予想される特定の有害事象として，癌化学療法誘発血液学的毒性（貧血，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症），コルチコステロイド誘発毒性（脱水，高血圧，白血球増加症，高血糖，低カリウム血症），癌化学療法ならびにコルチコステロイドに関連する毒性（発熱，発熱性好中球減少症，感染）を選択した．なお，癌化学療法誘発血液学的毒性については，2.7.4.5.2 で詳細に記載した．

特定の有害事象の発現率は標準治療群 26.5%（146/550 例），125/80 mg 群 27.0%（147/544 例）であった．

発熱性好中球減少症の発現率は標準治療群 1.3%（7/550 例），125/80 mg 群 1.7%（9/544 例）であった．なお，開票前に NCI 診断基準を満たすとみなされる発熱性好中球減少症の報告症例について解析を実施した．この検討の結果，発熱性好中球減少症の発現率は標準治療群 1.5%，125/80 mg 群 0.7%であり，標準治療群がやや高かったが有意差は認められなかった．したがって，海外第Ⅲ相試験（P052，P054）においては本薬の投与により発熱性好中球減少症の発現率が標準治療群と比較して 125/80 mg 群で上昇することはないことが示された．

標準治療群と 125/80 mg 群において感染に関連する重篤な有害事象の発現率は標準治療群 9.5%，125/80 mg 群 11.0%であった．その他，特定の有害事象の個々の発現率において，投与群間で大きな差異はなかった．

また，海外第Ⅲ相試験（P071），悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験（ONO-7436-01，ONO-7436-02）についても同様に特定の有害事象に関して検討した．

海外第Ⅲ相試験（P071）における特定の有害事象の発現率を表 2.5.5-28 に示した．海外第Ⅲ相試験（P071）における特定の有害事象の発現率は標準治療群 35.7%（153/428 例），125/80 mg 群 34.0%（149/438 例）であった．発熱性好中球減少症の発現率は標準治療群 2.1%（9/428 例），125/80 mg 群 2.1%（9/438 例）であった．その他，特定の有害事象の個々の発現率において，投与群間で大きな差異はなかった．

国内第Ⅱ相試験(ONO-7436-01)における特定の有害事象の発現率を**表 2.5.5-29**に示した。国内第Ⅱ相試験(ONO-7436-01)における特定の有害事象の発現率は標準治療群 90.7% (137/151 例), 40/25 mg 群 85.1% (126/148 例), 125/80 mg 群 86.7% (130/150 例)であった。発熱性好中球減少症の発現率は標準治療群 6.6% (10/151 例), 40/25 mg 群 4.1% (6/148 例), 125/80 mg 群 4.0% (6/150 例)であった。感染, 脱水, 血圧上昇の発現率は, 標準治療群に比べ本薬群でやや高いが, その他の特定の有害事象の個々の発現率において, 投与群間で大きな差異はなかった。

国内悪性腫瘍患者薬物動態試験(ONO-7436-02)における特定の有害事象の発現率を**表 2.5.5-30**に示した。国内悪性腫瘍患者薬物動態試験(ONO-7436-02)における特定の有害事象の発現率は40/25 mg 群 80.0% (8/10 例), 125/80 mg 群 100.0% (10/10 例)であった。発熱性好中球減少症は40/25 mg 群, 125/80 mg 群のいずれの投与群でも認められなかった。血中ブドウ糖上昇, 白血球数減少の発現率は, 40/25 mg 群に比べ125/80 mg 群で高いが, その他の特定の有害事象の個々の発現率において, 投与群間で大きな差異はなかった。

以上, 特定の有害事象の全体の発現率は群間で差がなく, 一部の事象で本薬群の発現率がやや高かったが, 特定の有害事象の個々の発現率に一貫した大きな差異はなく, 本薬により癌化学療法ならびにコルチコステロイドの毒性が変化することはないと考えられた。

表 2.5.5-27 事前に定めた特定の有害事象（その1）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			125/80		
対象例数 ^{a)}	550			544		
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)
事前に定めた特定の有害事象が発現した症例数	146	/550	(26.5)	147	/544	(27.0)
感染症および寄生虫症	52	/550	(9.5)	60	/544	(11.0)
膿瘍	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
乳房蜂巣炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
気管支炎	2	/550	(0.4)	1	/544	(0.2)
急性気管支炎	2	/550	(0.4)	1	/544	(0.2)
慢性気管支炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
気管支肺炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
カンジダ症	3	/550	(0.5)	2	/544	(0.4)
癰	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
蜂巣炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
膀胱炎	2	/550	(0.4)	0	/544	(0.0)
耳感染	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
毛包炎	1	/550	(0.2)	2	/544	(0.4)
真菌感染	2	/550	(0.4)	0	/544	(0.0)
単純ヘルペス	1	/550	(0.2)	1	/544	(0.2)
ヘルペスウイルス感染	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
帯状疱疹	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
感染	4	/550	(0.7)	4	/544	(0.7)
インフルエンザ	3	/550	(0.5)	1	/544	(0.2)
喉頭炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
大葉性肺炎	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
下気道感染	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
リンパ管炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
鼻咽頭炎	1	/550	(0.2)	1	/544	(0.2)
食道カンジダ症	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
口腔カンジダ症	6	/550	(1.1)	6	/544	(1.1)
咽頭炎	4	/550	(0.7)	6	/544	(1.1)
肺炎	2	/550	(0.4)	3	/544	(0.6)
レンサ球菌性肺炎	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
偽膜性大腸炎	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
歯髄炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
鼻炎	1	/550	(0.2)	1	/544	(0.2)
敗血症	0	/550	(0.0)	2	/544	(0.4)
敗血症性ショック	2	/550	(0.4)	3	/544	(0.6)
副鼻腔炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
歯膿瘍	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
上気道感染	1	/550	(0.2)	4	/544	(0.7)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-27 事前に定めた特定の有害事象（その2）

（海外第Ⅲ相試験（P052, P054）, 初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			125/80		
対象例数 ^{a)}	550			544		
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	52	/550	(9.5)	60	/544	(11.0)
尿路感染	10	/550	(1.8)	5	/544	(0.9)
膣感染	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
ウイルス感染	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
外陰部膣炎	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
創傷感染	1	/550	(0.2)	0	/544	(0.0)
注入部位感染	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
カテーテル留置部位感染	0	/550	(0.0)	2	/544	(0.4)
肺感染	0	/550	(0.0)	3	/544	(0.6)
気道感染	2	/550	(0.4)	1	/544	(0.2)
血液およびリンパ系障害	34	/550	(6.2)	37	/544	(6.8)
貧血	10	/550	(1.8)	13	/544	(2.4)
発熱性好中球減少症	7	/550	(1.3)	9	/544	(1.7)
白血球減少症	6	/550	(1.1)	6	/544	(1.1)
好中球減少症	16	/550	(2.9)	17	/544	(3.1)
血小板減少症	5	/550	(0.9)	10	/544	(1.8)
代謝および栄養障害	35	/550	(6.4)	35	/544	(6.4)
脱水	28	/550	(5.1)	30	/544	(5.5)
高血糖	4	/550	(0.7)	1	/544	(0.2)
低カリウム血症	6	/550	(1.1)	7	/544	(1.3)
血管障害	7	/550	(1.3)	9	/544	(1.7)
高血圧	7	/550	(1.3)	9	/544	(1.7)
全身障害および投与局所様態	19	/550	(3.5)	16	/544	(2.9)
発熱	19	/550	(3.5)	16	/544	(2.9)
臨床検査	38	/550	(6.9)	40	/544	(7.4)
血中ブドウ糖増加	6	/550	(1.1)	8	/544	(1.5)
血中カリウム減少	9	/535	(1.7)	7	/534	(1.3)
血圧上昇	0	/550	(0.0)	1	/544	(0.2)
好中球数減少	16	/535	(3.0)	9	/536	(1.7)
血小板数減少	14	/528	(2.7)	12	/523	(2.3)
白血球数減少	7	/536	(1.3)	6	/536	(1.1)
白血球数増加	1	/536	(0.2)	5	/536	(0.9)

a) 少なくとも1回以上治験薬が投与された成人症例数

表 2.5.5-28 事前に定めた特定の有害事象（その 1）

（海外第Ⅲ相試験（P071），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			125/80		
対象例数 ^{a)}	428			438		
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)
事前に定めた特定の有害事象が発現した症例数	153	/428	(35.7)	149	/438	(34.0)
感染症および寄生虫症	51	/428	(11.9)	43	/438	(9.8)
乳房蜂巣炎	1	/428	(0.2)	1	/438	(0.2)
気管支炎	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
カンジダ症	2	/428	(0.5)	3	/438	(0.7)
蜂巣炎	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
膀胱炎	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
耳感染	0	/428	(0.0)	2	/438	(0.5)
毛包炎	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
真菌感染	2	/428	(0.5)	0	/438	(0.0)
単純ヘルペス	2	/428	(0.5)	5	/438	(1.1)
帯状疱疹	0	/428	(0.0)	2	/438	(0.5)
麦粒腫	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
感染	0	/428	(0.0)	2	/438	(0.5)
インフルエンザ	1	/428	(0.2)	2	/438	(0.5)
ヘルペス性角膜炎	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
喉頭炎	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
乳腺炎	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
鼻咽頭炎	10	/428	(2.3)	4	/438	(0.9)
口腔カンジダ症	2	/428	(0.5)	2	/438	(0.5)
扁桃周囲膿瘍	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
咽頭炎	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
肺炎	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
術後創感染	1	/428	(0.2)	2	/438	(0.5)
鼻炎	2	/428	(0.5)	1	/438	(0.2)
敗血症	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
副鼻腔炎	5	/428	(1.2)	4	/438	(0.9)
皮膚感染	2	/428	(0.5)	1	/438	(0.2)
歯膿瘍	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
上気道感染	6	/428	(1.4)	0	/438	(0.0)
尿路感染	1	/428	(0.2)	4	/438	(0.9)
膣カンジダ症	1	/428	(0.2)	1	/438	(0.2)
ウイルス感染	0	/428	(0.0)	1	/438	(0.2)
創傷感染	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
歯感染	1	/428	(0.2)	1	/438	(0.2)
好中球減少性敗血症	1	/428	(0.2)	1	/438	(0.2)
膿性痰	1	/428	(0.2)	0	/438	(0.0)
中心静脈カテーテル感染	2	/428	(0.5)	0	/438	(0.0)

a) 各投与群で無作為に割り付けられた初回コースの症例数

表 2.5.5-28 事前に定めた特定の有害事象（その2）

（海外第Ⅲ相試験（P071），初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		125/80	
対象例数 ^{a)}	428		438	
有害事象項目	発現 例数	評価 例数	発現率 (%)	発現 例数
				発現率 (%)
感染症および寄生虫症	51 /428	(11.9)	43 /438	(9.8)
カテーテル留置部位感染	1 /428	(0.2)	1 /438	(0.2)
ブドウ球菌感染	0 /428	(0.0)	1 /438	(0.2)
歯肉感染	0 /428	(0.0)	1 /438	(0.2)
口腔真菌感染	1 /428	(0.2)	0 /438	(0.0)
気道感染	0 /428	(0.0)	1 /438	(0.2)
外陰腔真菌感染	2 /428	(0.5)	1 /438	(0.2)
血液およびリンパ系障害	56 /428	(13.1)	53 /438	(12.1)
貧血	11 /428	(2.6)	12 /438	(2.7)
発熱性好中球減少症	9 /428	(2.1)	9 /438	(2.1)
白血球増加症	1 /428	(0.2)	0 /438	(0.0)
白血球減少症	6 /428	(1.4)	5 /438	(1.1)
好中球減少症	36 /428	(8.4)	39 /438	(8.9)
血小板減少症	1 /428	(0.2)	2 /438	(0.5)
代謝および栄養障害	6 /428	(1.4)	10 /438	(2.3)
脱水	4 /428	(0.9)	8 /438	(1.8)
高血糖	2 /428	(0.5)	1 /438	(0.2)
低カリウム血症	0 /428	(0.0)	1 /438	(0.2)
血管障害	2 /428	(0.5)	2 /438	(0.5)
高血圧	2 /428	(0.5)	2 /438	(0.5)
全身障害および投与局所様態	11 /428	(2.6)	7 /438	(1.6)
発熱	11 /428	(2.6)	7 /438	(1.6)
臨床検査	66 /428	(15.4)	64 /438	(14.6)
血中ブドウ糖増加	10 /428	(2.3)	7 /438	(1.6)
血中カリウム減少	2 /417	(0.5)	0 /424	(0.0)
好中球数減少	41 /422	(9.7)	38 /428	(8.9)
血小板数減少	1 /416	(0.2)	2 /424	(0.5)
白血球数減少	38 /419	(9.1)	40 /426	(9.4)
白血球数増加	1 /419	(0.2)	2 /426	(0.5)

a) 各投与群で無作為に割り付けられた初回コースの症例数

表 2.5.5-29 事前に定めた特定の有害事象（国内第Ⅱ相試験，ONO-7436-01）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	標準治療				40/25			125/80				
	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数
(全体)	137	/151	(90.7)	373	126	/148	(85.1)	338	130	/150	(86.7)	327
感染症および寄生虫症	15	/151	(9.9)	15	17	/148	(11.5)	19	14	/150	(9.3)	16
蜂巣炎	0	/151	(0.0)	0	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
膀胱炎	1	/151	(0.7)	1	1	/148	(0.7)	1	1	/150	(0.7)	1
齲歯	0	/151	(0.0)	0	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
毛包炎	0	/151	(0.0)	0	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
胃腸炎	0	/151	(0.0)	0	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
帯状疱疹	0	/151	(0.0)	0	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
感染	1	/151	(0.7)	1	3	/148	(2.0)	3	4	/150	(2.7)	4
肺膿瘍	1	/151	(0.7)	1	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
鼻前庭炎	0	/151	(0.0)	0	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
鼻咽頭炎	9	/151	(6.0)	9	6	/148	(4.1)	7	3	/150	(2.0)	3
口腔カンジダ症	0	/151	(0.0)	0	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
肺炎	1	/151	(0.7)	1	2	/148	(1.4)	2	2	/150	(1.3)	2
膿胸	0	/151	(0.0)	0	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
敗血症性ショック	1	/151	(0.7)	1	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
尿路感染	1	/151	(0.7)	1	0	/148	(0.0)	0	0	/150	(0.0)	0
眼瞼毛包炎	0	/151	(0.0)	0	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
感染性腸炎	0	/151	(0.0)	0	1	/148	(0.7)	1	0	/150	(0.0)	0
血液およびリンパ系障害	10	/151	(6.6)	11	6	/148	(4.1)	6	7	/150	(4.7)	7
貧血	1	/151	(0.7)	1	0	/148	(0.0)	0	1	/150	(0.7)	1
発熱性好中球減少症	10	/151	(6.6)	10	6	/148	(4.1)	6	6	/150	(4.0)	6
代謝および栄養障害	1	/151	(0.7)	1	0	/148	(0.0)	0	4	/150	(2.7)	4
脱水	1	/151	(0.7)	1	0	/148	(0.0)	0	4	/150	(2.7)	4
血管障害	4	/151	(2.6)	5	1	/148	(0.7)	1	3	/150	(2.0)	3
高血圧	4	/151	(2.6)	5	1	/148	(0.7)	1	3	/150	(2.0)	3
全身障害および投与局所様態	21	/151	(13.9)	22	19	/148	(12.8)	20	14	/150	(9.3)	15
発熱	21	/151	(13.9)	22	19	/148	(12.8)	20	14	/150	(9.3)	15
臨床検査	130	/151	(86.1)	319	125	/148	(84.5)	292	126	/150	(84.0)	282
血中ブドウ糖増加	13	/151	(8.6)	14	14	/144	(9.7)	15	14	/147	(9.5)	14
血中カリウム減少	6	/151	(4.0)	6	6	/146	(4.1)	6	8	/149	(5.4)	8
血圧上昇	1	/151	(0.7)	1	1	/148	(0.7)	1	3	/150	(2.0)	3
好中球数減少	106	/151	(70.2)	109	90	/148	(60.8)	91	93	/150	(62.0)	93
血小板数減少	67	/151	(44.4)	68	54	/147	(36.7)	54	49	/150	(32.7)	49
白血球数減少	110	/151	(72.8)	113	111	/147	(75.5)	114	106	/150	(70.7)	107
白血球数増加	8	/151	(5.3)	8	10	/147	(6.8)	11	7	/150	(4.7)	8

表 2.5.5-30 事前に定めた特定の有害事象（国内悪性腫瘍患者薬物動態試験，ONO-7436-02）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	40/25				125/80			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数
(全体)	8	10	(80.0)	27	10	10	(100.0)	27
血液およびリンパ系障害	1	10	(10.0)	1	0	10	(0.0)	0
貧血	1	10	(10.0)	1	0	10	(0.0)	0
血管障害	1	10	(10.0)	1	1	10	(10.0)	1
高血圧	1	10	(10.0)	1	1	10	(10.0)	1
全身障害および投与局所様態	2	10	(20.0)	2	2	10	(20.0)	2
発熱	2	10	(20.0)	2	2	10	(20.0)	2
臨床検査	8	10	(80.0)	23	10	10	(100.0)	24
血中ブドウ糖増加	2	10	(20.0)	2	4	10	(40.0)	4
血中カリウム減少	1	10	(10.0)	1	1	10	(10.0)	1
好中球数減少	6	10	(60.0)	6	5	10	(50.0)	5
血小板数減少	6	10	(60.0)	6	5	10	(50.0)	5
白血球数減少	7	10	(70.0)	7	9	10	(90.0)	9
白血球数増加	1	10	(10.0)	1	0	10	(0.0)	0

2) 第 I 相試験・臨床薬理試験

(1) 安全性の結果の要約

①国内第 I 相単回投与試験 (RC869A101)

本薬 40, 125, 250, 375, 500 mg またはプラセボの単回投与時および 125 mg の食後投与時の安全性および忍容性を検討した。国内第 I 相試験 (RC869A101) における有害事象 (臨床所見) 要約を表 2.5.5-31, 有害事象 (臨床検査値) 要約を表 2.5.5-32 に示した。有害事象 (臨床所見) はのべ 59 例中 13 例に認められ, いずれも本薬群であった。このうち因果関係の否定できない有害事象 (臨床所見) は 12 例であった。重篤な有害事象 (臨床所見) は 250 mg (絶食) 群に 1 例に認められた。有害事象 (臨床所見) による投与中止例は 125 mg (絶食) 群および 250 mg (絶食) 群に各 1 例認められ, このうち重篤な有害事象 (臨床所見) による投与中止例は 250 mg (絶食) 群の 1 例であった。

有害事象 (臨床検査値) は 250 mg 群 (絶食), 375 mg 群 (絶食), 125 mg 群 (摂食), プラセボ群に各 1 例認められ, このうち因果関係の否定できない有害事象 (臨床検査値) は 250 mg 群 (絶食) の 1 例であった。重篤な有害事象 (臨床検査値), 有害事象 (臨床検査値) による投与中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床所見, 臨床検査値) による死亡例は認められなかった。

表 2.5.5-31 有害事象（臨床所見）要約（国内第 I 相試験, RC869A101）

投与群	40 mg 絶食	125 mg 絶食	250 mg 絶食	375 mg 絶食	500 mg 絶食	125 mg 摂食	プラセボ
対象例数	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	7 例	12 例
有害事象発現例	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() は%を示す.

表 2.5.5-32 有害事象（臨床検査値）要約（国内第 I 相試験, RC869A101）

投与群	40 mg 絶食	125 mg 絶食	250 mg 絶食	375 mg 絶食	500 mg 絶食	125 mg 摂食	プラセボ
対象例数	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	7 例	12 例
有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() は%を示す.

②国内第 I 相反復投与試験 (RC869A102)

本薬 40, 80, 160 mg の単回投与時および 1 日 1 回 28 日間反復投与時の安全性および忍容性を検討した. 国内第 I 相試験 (RC869A102) における有害事象 (臨床所見) 要約を表 2.5.5-33,

有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-34 に示した。有害事象（臨床所見）は 40 mg 群に 1 例、プラセボ群に 1 例認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（臨床所見）認められなかった。有害事象（臨床所見）による投与中止例はプラセボ群の 1 例で認められた。

有害事象（臨床検査値）は 40 mg 群の反復投与、80 mg 群の単回投与、反復投与においてそれぞれ 1 例ずつ、160 mg 群の反復投与、プラセボ群においてそれぞれ 2 例ずつ認められた。このうち因果関係の否定できない有害事象（臨床検査値）は 80 mg 単回投与群およびプラセボ群に各 1 例認められた。重篤な有害事象（臨床検査値）は認められなかった。有害事象（臨床検査値）による投与中止例は 80 mg 単回投与群、プラセボ群に各 1 例認められた。

有害事象（臨床所見、臨床検査値）による死亡例は認められなかった。

表 2.5.5-33 有害事象（臨床所見）要約（国内第 I 相試験, RC869A102）

投与群	40 mg		80 mg		160 mg		プラセボ
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	
対象例数	9 例	9 例	9 例	9 例	9 例	9 例	11 例
有害事象発現例	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() は%を示す.

表 2.5.5-34 有害事象（臨床検査値）要約（国内第 I 相試験, RC869A102）

投与群	40 mg		80 mg		160 mg		プラセボ
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	
対象例数	9 例	9 例	9 例	9 例	9 例	9 例	11 例
有害事象発現例	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (18.2)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() は%を示す.

③海外第 I 相試験・臨床薬理試験

海外第 I 相試験・臨床薬理試験における有害事象（臨床所見）要約を表 2.5.5-35, 有害事象（臨床検査値）要約を表 2.5.5-36 に示した.

有害事象（臨床所見），副作用（臨床所見），および中止の原因となった有害事象（臨床所見）の発現率は，本薬群の間に差異はなかったが，プラセボ群と比較するとやや高かった．本薬群において重篤な有害事象（臨床所見）が2例認められたが，試験薬との因果関係は否定された．海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験において，死亡例は認められなかった．

有害事象（臨床検査値）が認められたのは，アプレピタントまたは L-758298 群で 2.9%（26/890 例），アプレピタントまたは L-758298+他剤群で 4.9%（13/268 例），その他の薬剤群で 5.4%（19/352 例），プラセボ群で 3.2%（5/157 例）であった．有害事象（臨床検査値）の発現率に群間で大きな差異はなかった．

表 2.5.5-35 有害事象（臨床所見）要約（海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	アプレピタント または L-758298	アプレピタント または L-758298+他剤	その他の 薬剤	プラセボ
対象例数	930	337	424	192
有害事象発現例	449 (48.3)	140 (41.5)	198 (46.7)	69 (35.9)
重篤な有害事象発現例	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	11 (1.2)	6 (1.8)	8 (1.9)	1 (0.5)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	277 (29.8)	114 (33.8)	124 (29.2)	28 (14.6)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	8 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す．

表 2.5.5-36 有害事象（臨床検査値）要約（海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	アプレピタント またはL-758298	アプレピタント またはL-758298 +他剤	その他の薬剤	プラセボ
対象例数	890	268	352	157
有害事象発現例	26 (2.9)	13 (4.9)	19 (5.4)	5 (3.2)
重篤な有害事象発現例	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.6)	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	13 (1.5)	9 (3.4)	10 (2.8)	3 (1.9)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す．

(2) 比較的発現頻度の高かった有害事象

①国内第 I 相試験 (RC869A101, RC869A102)

単回投与試験 (RC869A101) では、傾眠がプラセボ群には認められず、いずれの本薬群においても 1~2 例認められたが、用量群間の発現例数に差異はなかった。また、倦怠感が 40 mg 群および 250 mg 群に各 1 例認められた (表 2.7.4.2.1.1-11 参照)。反復投与試験 (RC869A102) において本薬群に認められた有害事象 (臨床所見) は歯痛の 1 例であった (表 2.7.4.2.1.1-12 参照)。

単回投与試験 (RC869A101) で認められた有害事象 (臨床検査値) は、本薬群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 件、プラセボ群で血中トリグリセリド増加が 1 件であった (表 2.7.4.2.1.1-13 参照)。反復投与試験 (RC869A102) で認められた有害事象 (臨床検査値) は、本薬群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 件およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 5 件、プラセボ群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、好中球数増加およびリンパ球数減少が各 1 件であった (表 2.7.4.2.1.1-14 参照)。

②海外第 I 相試験・臨床薬理試験

全体で 3%以上の頻度で認められた有害事象 (臨床所見) として、頭痛、傾眠、浮動性めまい、悪心、疲労、無力症が認められた。プラセボ群と比較して本薬群の発現率が 2%以上高い有害事象 (臨床所見) は、浮動性めまい、頭痛、傾眠、しゃっくり、下痢、消化不良、悪心、月経遅延、無力症、疲労が認められた (表 2.7.4.2.1.1-15 参照)。副作用 (臨床所見) の発現率は、本薬の群間で差異はなかったが、プラセボ群と比較するとやや高かった。全体で 2%以上の頻度で認められた副作用 (臨床所見) として、頭痛、浮動性めまい、傾眠、悪心、無力症、疲労が認められた。プラセボ群と比較して本薬を含む投与群の発現率が 2%以上高かった副作用 (臨床所見) は、頭痛、浮動性めまいであった (表 2.7.4.2.1.1-38 参照)。月経遅延は、経口避妊薬との相互作用試験 (P022, P032) において、アプレピタントが投与された女性の被験者 19 例全例に認められた。異常消退出血に関する有害事象は、アプレピタントと経口避妊薬を併用することによるエチルエストラジオール濃度の有意な減少に起因すると推察された。

有害事象 (臨床検査値) および副作用 (臨床検査値) の発現率について、プラセボ群を含め、群間で差異はなかった (表 2.7.4.2.1.1-16 および表 2.7.4.2.1.1-39 参照)。

(3) 死亡

国内、海外ともに第 I 相試験・臨床薬理試験において、死亡例は認められなかった。

(4) 重篤な有害事象

①国内第Ⅰ相試験 (RC869A101, RC869A102)

国内第Ⅰ相試験 (RC869A101) において認められた有害事象は、本薬 250 mg 絶食時投与後に血気胸を発現した 1 例 1 件であった。試験は中止され、症状は入院治療後に回復した。試験薬との因果関係は否定された。

国内第Ⅰ相試験 (RC869A102) では、重篤な有害事象は認められなかった。

②海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験

重篤な有害事象 (臨床所見) は 2 例認められた。2 例の内訳は鼻茸 1 例、月経過多 1 例であった。いずれの重篤な有害事象 (臨床所見) も試験薬との因果関係は否定された (表 2.7.4.2.1.3-13 参照)。

重篤な有害事象 (臨床検査値) は 2 例認められた。2 例の内訳は、妊娠反応陽性 1 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C 型肝炎抗体陽性および血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例に認められた。いずれの重篤な有害事象 (臨床検査値) も試験薬との因果関係は否定された (表 2.7.4.2.1.3-14 参照)。

3) 他の適応疾患を対象とした海外臨床試験

(1) 安全性の結果の要約

海外で実施した抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐以外の他の適応疾患を対象とした試験 (P003L1, P004, P006, P006L1, P008, P010, P020, P020X1, P023, P028, P039, P062, P078, P079, P015L1, P090, P091) における有害事象 (臨床所見) 要約を表 2.5.5-37、有害事象 (臨床検査値) 要約を表 2.5.5-38 に示した。

有害事象 (臨床所見) の発現率は、アプレピタントまたは L-758298 群で 68.9% (1916/2782 例)、アプレピタント+他剤群で 92.4% (73/79 例)、プラセボ以外の対照薬群で 63.9% (780/1221 例)、プラセボ群で 52.8% (732/1386 例) であり、アプレピタント+他剤群の発現率が高かった。

有害事象 (臨床検査値) の発現率は、アプレピタントまたは L-758298 群で 7.4% (198/2670 例)、アプレピタント+他剤群で 10.0% (7/70 例)、プラセボ以外の対照薬群で 7.7% (56/726 例)、プラセボ群で 5.4% (72/1341 例) であった。重篤な有害事象 (臨床検査値) はプラセボ以外の対照薬群で 2 例認められた。有害事象 (臨床検査値) による死亡例はなかった。副作用 (臨床検査値) の発現率は、アプレピタントまたは L-758298 群で 1.8% (49/2670 例)、アプレピタント+他剤群で 5.7% (4/70 例)、プラセボ以外の対照薬群で 2.3% (17/726 例)、プラセボ群で 1.2% (16/1341 例) であった。中止の原因となった有害事象 (臨床検査値) は、アプレピタントまたは L-758298 群で 0.2% (6/2670 例)、プラセボ以外の対照薬群で 0.3% (2/726 例)、プラセボ群で 0.1% (1/1341 例) であった。

表 2.5.5-37 有害事象（臨床所見）要約（海外 他の適応疾患）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	アプレピタン トまたは L-758298	アプレピタン ト+他剤	プラセボ以外 の対照薬	プラセボ
対象例数	2782 ^{a)}	79	1221 ^{b)}	1386 ^{c)}
有害事象発現例	1916 (68.9)	73 (92.4)	780 (63.9)	732 (52.8)
重篤な有害事象発現例	143 (5.1)	1 (1.3)	54 (4.4)	32 (2.3)
有害事象による投与中止例	148 (5.3)	17 (21.5)	64 (5.2)	37 (2.7)
重篤な有害事象による投与中止例	17 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.8)	12 (0.9)
副作用発現例	840 (30.2)	67 (84.8)	409 (33.5)	290 (20.9)
重篤な副作用発現例	5 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
副作用による投与中止例	98 (3.5)	16 (20.3)	49 (4.0)	18 (1.3)
重篤な副作用による投与中止例	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
死亡例	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)

() 内は%を示す。

- a) P010試験の被験者3例（72, 79, 81）は投与のために来院し、対象例数に数えたが、アプレピタントを投与されなかった。
- b) P020試験の被験者（3778）は、フロキシセチンとの併用でプラセボが投与され、対象例数に数えたが、フロキシセチンは投与されなかった。
- c) P010試験の被験者（002）はクロスオーバー試験にてプラセボ、アプレピタントの順で投与される予定であったが、実際にはアプレピタントが先に投与され、プラセボ投与前に治験を中止しているにもかかわらず、誤ってプラセボ群に数えている。また、投与のために来院したP010試験の被験者5例（17, 47, 83, 110, 114）は、対象例数に数えられたが、プラセボは投与されなかった。

表 2.5.5-38 有害事象（臨床検査値）要約（海外 他の適応疾患）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	アプレピタント またはL-758298	アプレピタント +他剤	プラセボ以外 の対照薬	プラセボ
対象例数	2670	70	726	1341
有害事象発現例	198 (7.4)	7 (10.0)	56 (7.7)	72 (5.4)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	6 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	49 (1.8)	4 (5.7)	17 (2.3)	16 (1.2)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	5 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
重篤な副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

(2) 比較的发現頻度の高かった有害事象

全体で5%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）は頭痛、悪心、下痢、傾眠であった（表 2.7.4.2.1.1-17 参照）。これらの事象の発現率はいずれもプラセボ群と比較して本剤を含む投与群が2%以上高かった。全体で3%以上の頻度で認められた副作用（臨床所見）は頭痛、悪心、傾眠、口内乾燥、浮動性めまいであった（表 2.7.4.2.1.1-40 参照）。アプレピタント+他剤群は他の群と比較して有害事象（臨床所見）および副作用（臨床所見）の発現率が高かったが、これは塩酸パロキシセチンの中止による離脱症状に起因すると推察した（2.7.4.1 参照）。

有害事象（臨床検査値）および副作用（臨床検査値）の発現率について、プラセボ群を含め、群間で差異はなかった（表 2.7.4.2.1.1-18 および表 2.7.4.2.1.1-41 参照）。規定検査項目について、全体で 1%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）は、ヘモグロビン減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、尿中血陽性、尿中細菌検出であった。これらの事象の発現率について、プラセボ群と比較して本剤を含むいずれの投与群も 2%以上高い事象はなかった。規定検査項目について、全体で 1%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。

（3）死亡

死亡例数は大うつ病第Ⅲ相試験（P062）3 例、PONV 第Ⅲ相試験（P015L1）1 例、（P090）1 例、（P091）2 例の合計 7 例であった。その他の適応疾患の試験（P003L1, P004, P006, P006L1, P008, P010, P020, P023, P028, P039, P020X1, P078, P079）では死亡例は認められなかった。大うつ病第Ⅲ相試験（P062）における死亡例は 80 mg 群に 1 例、プラセボ群に 2 例認められた。死因となった有害事象は 80 mg 群の 1 例が交通事故、プラセボ群の 2 例が自殺既遂と心肺不全であった。PONV 第Ⅲ相試験（P015L1）における死亡例は 40 mg 群の 1 例に認められた。死因となった有害事象は呼吸窮迫、呼吸不全、敗血症、無酸素性脳症、心停止であった。PONV 第Ⅲ相試験（P090）における死亡例は 40 mg 群の 1 例に認められた。死因となった有害事象は骨髄増殖性疾患であった。PONV 第Ⅲ相試験（P091）における死亡例は 125 mg 群およびオンダンセトロン群にそれぞれ 1 例認められた。死因となった有害事象は 125 mg 群の 1 例が不整脈、オンダンセトロン群の 1 例が多臓器不全および凝血異常であった。いずれの死亡例も試験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.2-5 参照）。

（4）重篤な有害事象

重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は、アプレピタントまたは L-758298 群 5.1%（143/2782 例）、アプレピタント+他剤群 1.3%（1/79 例）、プラセボ以外の対照薬群 4.4%（54/1221 例）、プラセボ群 2.3%（32/1386 例）であった。全体で 1%以上の頻度で認められた重篤な有害事象（臨床所見）はなかった。発現率が 1%以上であった重篤な有害事象（臨床所見）はアプレピタント+他剤群の過敏症 1.3%（1/79 例）のみであり、その他の事象は 1%未満であった（表 2.7.4.2.1.3-15 参照）。

重篤な有害事象（臨床検査値）は、プラセボ以外の対照薬群に 2 例認められたが、アプレピタントが投与された群では認められなかった（表 2.7.4.2.1.3-16 参照）。

2.5.5-4 安全性に及ぼす内因性要因および外因性要因の影響の検討

2.5.5-4.1 内因性要因

内因性要因（年齢、性別、癌腫、人種）の本薬の安全性に及ぼす影響について、CINV を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）、海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）、海外第Ⅲ相試験（P052, P054）、海外第Ⅲ相試験（P071）ならびに海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験、他の適応疾患を対象にした海外臨床試験における有害事象および副作用（臨床所見、臨床検査値）の発現状況を検討した。

1) 年齢別の有害事象および副作用の発現状況

国内、海外のいずれの試験においても、本薬による有害事象および副作用の発現状況に年齢（65歳未満／以上、75歳未満／以上）に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4.5.1-1～表 2.7.4.5.1-12、表 2.7.4.7-12～表 2.7.4.7-35 参照）。

2) 性別の有害事象および副作用の発現状況

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）、海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）、海外第Ⅲ相試験（P052, P054）、海外第Ⅲ相試験（P071）ならびに海外第Ⅰ相試験・臨床薬理試験において、女性に比べて男性でしゃっくりの発現率が高かった（表 2.7.4.5.1-13～表 2.7.4.5.1-18、表 2.7.4.7-36～表 2.7.4.7-47 参照）。しゃっくりはデキサメタゾンの副作用として報告³⁰⁾されており、また性別では男性の方が発現しやすいと報告³¹⁾されている。その他、本薬による有害事象および副作用の発現状況に性差に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった。

3) 癌腫別の有害事象および副作用の発現状況

国内、海外の CINV を対象にした試験において、本薬による有害事象および副作用の発現状況に癌腫に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4.5.1-19～表 2.7.4.5.1-22、表 2.7.4.7-48～表 2.7.4.7-55 参照）。

4) 人種別の有害事象および副作用の発現状況

海外の試験において、本薬による有害事象および副作用の発現状況に人種に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4.5.1-23～表 2.7.4.5.1-27、表 2.7.4.7-56～表 2.7.4.7-65 参照）。

2.5.5-4.2 外因性要因

本薬は CYP3A4 の基質であり、阻害剤でもある。さらに、本薬を長期に投与した際には CYP3A4 の誘導作用も有している。しかしながら、CINV の予防に用いる投与期間では、本薬は CYP3A4 に対して主に阻害剤として作用する。そこで本項では CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例ならびに非併用例における有害事象および副作用の発現状況を検討した。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）では CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤として、エトボ

シド、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、酒石酸ビノレルビン、ビンデシン）、タキサン系（ドセタキセル）、イリノテカン、シクロホスファミド、イフォスファミド、ゲフィニチブが使用された。これらの CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の併用例／非併用例での安全性への影響について検討した。CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例ならびに非併用例における有害事象（臨床所見、臨床検査値）の発現率に大きな差異はなかった。特定の有害事象では CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例において標準治療群と比較して本薬群で発熱の発現率がやや高かったが、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤非併用例の標準治療群の発現率より低かった。

海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）、海外第Ⅲ相試験（P052, P054）および海外第Ⅲ相試験（P071）ではエトポシド、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、酒石酸ビノレルビン）、タキサン系（ドセタキセル、パクリタキセル）、イリノテカン、イフォスファミドを CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤として検討した。CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例ならびに非併用例における有害事象（臨床所見、臨床検査値）および特定の有害事象（臨床所見、臨床検査値）の発現頻度は概ね類似していた。

以上、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験（P004L1, P007L1, P007, P012, P040C1, P044）、海外第Ⅲ相試験（P052, P054）および海外第Ⅲ相試験（P071）の各々の対象被験者について、CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤併用例ならびに非併用例で層別し、有害事象および副作用の発現状況を検討した。本薬の CYP3A4 阻害作用により CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の薬物動態に重大な影響を与えた場合には、癌化学療法誘発血液学的毒性（貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）の発現頻度が増加することが予想されるが、特定の有害事象の発現頻度も概ね類似しており、本薬の有害事象および副作用の発現状況に CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の併用に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった（2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5-5 QTc 間隔への影響の評価

海外臨床薬理試験（P016L1）において、アプレピタントの QTc 間隔への影響を ICH E14 ガイドラインに従い検討した。本試験は、アプレピタントの静脈内投与プロドラッグである L-758298、陽性対照であるモキシフロキサシンを用いたプラセボ対照二重盲検 3 期単回投与クロスオーバー試験として実施した。L-758298 投与群では、 T_{max} （投与後 15 分）を含むいずれの測定時点においても、臨床的に有意な QTc 間隔延長は認められなかった。一方、モキシフロキサシン投与群では QTc 間隔の延長が認められた。QTc の分布においては、プラセボおよびモキシフロキサシン投与後に QTc 間隔が 450～480 msec となった被験者が 1 例認められたが、480 msec を超える被験者は認められなかった。また、投与前後の QTc 間隔で 30～60 msec 延長した被験者は、プラセボ投与群に 1 例、L-758298 投与群に 2 例、モキシフロキサシン投与群に 1 例認められたが、60 msec を超える延長を認めた被験者はなかった。なお、QTc 間隔

延長に関連する臨床所見上の有害事象は認められなかった（5.3.5.4-13 参照）。

また、臨床薬理試験（P016L1）以外に、本薬による QTc 間隔延長の可能性について臨床薬理試験 14 試験および臨床試験 9 試験で評価した。本薬ナノ粒子カプセル剤（製剤 D）の 375 mg を最長 8 週間連日投与した際の QTc 間隔延長に対する影響は標準治療と同様であることが示された。また、本薬の別製剤を最長 6 週間連日投与した際も、QTc 間隔延長に対する影響は標準治療と同程度であった。さらに、患者を対象とした臨床試験において本薬群の QTc 間隔延長に関連する有害事象の発現率は、標準治療と同程度であった（5.3.5.3-4 参照）。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）において、本薬群の QTc の推移、分布は標準治療群と類似しており、本薬の QTc 間隔延長に対する影響は標準治療と同程度であると考えられた。

以上、本薬の QTc 間隔への影響はプラセボと同程度であり、臨床使用上問題となる変化は認められなかった。

2.5.5-6 海外における市販後使用経験

アプレピタントは 2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 43 カ国で承認され、これまでにのべ 1400 万人以上の患者に使用されている。

海外の安全性情報に関しては、6-Month PSUR（Periodic Safety Update Report）として、上市各国での有害事象が定期的に報告されている。現在までに各国の規制当局または企業が取った措置として、安全性の理由による販売承認の取り下げまたは販売中止、販売規制に至った事例はない。

2.5.5-7 安全性のまとめ

- ・国内および海外の CINV を対象とした臨床試験において、本薬の忍容性は良好であり、臨床所見および臨床検査値の有害事象の発現率および全般的な発現状況は概ね標準治療と類似していた。また、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験・臨床薬理試験および CINV 以外の対象疾患（大うつ病、術後の悪心・嘔吐、過活動膀胱など）での臨床試験においても本薬の忍容性は良好であった。
- ・本薬との併用により CYP3A4 により代謝される抗悪性腫瘍剤の毒性に重大な変化が生じることはなかった。
- ・患者の年齢、性別、癌腫、人種により、本薬の安全性が大きく変わることはなかった。
- ・シスプラチンを含む高度催吐性の抗悪性腫瘍剤を投与する際に本薬を併用する場合と、シスプラチン以外の中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤を投与する際に本薬を併用する場合とで、本薬の安全性に大きな違いはなかった。
- ・本薬の QTc 間隔への影響はプラセボと同程度であり、臨床使用上問題となる変化は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6-1 ベネフィット

悪心・嘔吐は癌化学療法時に頻発し、患者を悩ます代表的な副作用であり、次コースの癌化学療法の開始を遅らせ、途中で癌化学療法の継続を断念させる原因となる。実際に、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）が、患者の QOL に影響を与えるとする研究結果が数多く報告されており、癌化学療法における大きな問題の一つとなっている。

CINV は、抗悪性腫瘍剤投与により高頻度に発現する副作用であり、特にシスプラチンを代表とする高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時には 90% を越える患者に発現する^{13) 14)}。

CINV に対する既存の標準的な制吐療法である 5-HT₃ 受容体拮抗薬とコルチコステロイドの併用療法を受けてもなお、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時には、急性期に約 25% の患者で、遅発期に約 50% の患者で CINV が発現する¹⁷⁾。さらに、標準的な制吐療法を受けた上で CINV を発現する患者は、癌化学療法の初回コースでは約 50% であるが、6 コース目には約 75% へと増加する^{18) 19)}。すなわち、多くの患者が CINV に苦しんでいるのが現状であり、これらの課題を克服した予防法が望まれている。

本薬は、新規の作用機序を有する画期的な薬剤であり、臨床応用された最初のサブスタンス P/ニューロキニン1 受容体拮抗薬である。本薬は、2009年3月現在、米国、EU諸国の他43カ国で承認され、これまでにのべ1400万人以上の患者に使用されている。本薬をCINVの予防に用いることは、米国臨床腫瘍学会（ASCO）をはじめ、国際癌支持療法学会（MASCC）および米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）が公表している臨床治療ガイドラインなどにおいて推奨されており、本薬のCINV予防における臨床的位置づけは世界的に確立されている。

1) 既存治療で効果が不十分な遅発期の悪心・嘔吐を抑制し、抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間を通じて CINV 予防効果を高める

2 つの海外第Ⅲ相試験（P052, P054）において、現在の標準治療に本薬を追加して投与した結果、高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間（全期間）に嘔吐を発現せず救済治療も必要としなかった患者は、海外第Ⅲ相試験（P052）では 125/80 mg 群 72.7% に対し、標準治療 52.3%，海外第Ⅲ相試験（P054）では 125/80 mg 群 62.7% に対し、標準治療 43.3% であり、CINV に対する本薬の優れた予防効果が示された。さらに、高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与後 2～5 日目の遅発期において嘔吐が発現せず救済治療を必要としなかった患者は、海外第Ⅲ相試験（P052）では 125/80 mg 群 75.4% に対し、標準治療 55.8%，海外第Ⅲ相試験（P054）では 125/80 mg 群 67.7% に対し、標準治療 46.8% であり、本薬は既存の CINV 予防薬では効果が不十分であり、これまでに有効な予防法が存在しなかった遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効であることが示された。同様の結果は国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）においても示

されている。国内第Ⅱ相試験における全期間および遅発期における、125/80 mg 群の予防効果は、それぞれ、70.5%、72.6%であったのに対し、標準治療は、それぞれ、50.3%、51.7%であった。

また、海外第Ⅲ相試験（P071）において、本薬 125/80 mg（本薬 125/80 mg+1 日目のみコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬）を投与した結果、シスプラチン以外の中高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間（全期間）に嘔吐を発現せず救済治療も必要としなかった患者は、125/80 mg 群 50.8%に対し、標準治療群（1 日目のみコルチコステロイド+5-HT₃ 受容体拮抗薬 3 日間投与）42.5%であり、本薬の優れた予防効果が示された。シスプラチン以外の中高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 2～5 日目の遅発期において嘔吐が発現せず救済治療を必要としなかった患者は、125/80 mg 群 55.4%に対し、標準治療群 49.1%であり、有意差は認められなかったものの、遅発期における嘔吐が発現しなかった患者は、125/80 mg 群 80.8%に対し、標準治療群 69.1%と有意に優れており、シスプラチン以外の中高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する本薬の優れた予防効果が確認された。

海外第Ⅲ相試験（P052, P054）では、FLIE 調査票を用いて、高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間に発現した悪心・嘔吐が患者の日常生活に与えた影響についても確認した。その結果、「CINV の日常生活への影響なし」と回答したのは、海外第Ⅲ相試験（P052）では 125/80 mg 群 74.0%に対し、標準治療 64.3%、海外第Ⅲ相試験（P054）では 125/80 mg 群 74.7%に対し、標準治療 63.5%であった（それぞれ $p=0.021$, $P=0.007$ ）。また、海外第Ⅲ相試験（P071）でも、FLIE 調査票を用いて、シスプラチン以外の中高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間に発現した悪心・嘔吐が患者の日常生活に与えた影響について確認した。その結果、「CINV の日常生活への影響なし」と回答したのは、125/80 mg 群 63.5%に対し、標準治療 55.6%であった（ $p=0.019$ ）。これらの結果から、本薬を標準治療に追加して CINV の予防効果を高めることで、癌化学療法により低下する患者の更なる QOL 改善に寄与することが考えられた。

2) 繰り返し投与によりその効果が減弱しない

標準的な制吐療法を受けた上で CINV を発現する患者は、癌化学療法の初回コースでは約 50%であるが、6 コース目には約 75%へと増加する報告がある^{18) 19)}。一方、高度および中高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する本薬と標準治療の併用による予防効果は、コース 2 以降においても初回コースと同様に標準治療を上回ることが示された（P040C1, P052, P054, P071）。この成績から、本薬は繰り返し投与によりその効果が減弱しないことが確認された。

従って、本薬は標準治療に上乘せして投与することにより、これまでの標準治療では十分に予防できなかった高度および中高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う遅発期の悪心・嘔吐

の発現を有意に抑制し、抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間を通じて悪心・嘔吐の予防効果を高めることで、より多くの患者が抗悪性腫瘍剤の副作用である悪心・嘔吐に悩まされることなく癌化学療法を実施・継続することを可能にする薬剤である。

以上より、本薬の〔効能・効果〕は「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」、〔用法・用量〕は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。」とし、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に「（1）がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は 3 日間を目安とすること。また、5 日間を越えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）（2）本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。

（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）（3）本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間～1 時間 30 分前に投与し、2 日目以降は午前中に投与すること。」を記載した。

2.5.6-2 リスク

アプレピタントは、国内および海外の CINV を対象とした臨床試験をはじめとして、健康成人を対象とした第 I 相試験・臨床薬理試験および CINV 以外の対象疾患（大うつ病，術後の悪心・嘔吐，過活動膀胱など）での臨床試験において，全般的に良好な忍容性を示した．この臨床試験での結果は，アプレピタントの基礎的な検討において特徴的な毒性が見られていないことと一致する．

CINV を対象とした臨床試験で認められた有害事象のほとんどは，癌化学療法を受けている悪性腫瘍患者に特有の事象，もしくは併用薬である 5-HT₃ 受容体拮抗薬、コルチコステロイドで報告されている事象であり，アプレピタント群と標準治療群の発現傾向に臨床使用上問題となるような違いは認められなかった．また，初回コースで投与中止に至る有害事象は海外第Ⅲ相試験（P052, P054）の 125/80 mg 群で 7.7%であり，他の試験も含めて発現した有害事象の多くは緩解した．さらに，重篤な有害事象および死亡例の発生率は，アプレピタント群と標準治療群で同程度であった．

いくつかの健康成人を対象とした臨床薬理試験において，アプレピタントと他の薬剤との薬物間相互作用を検討した．これらの薬物間相互作用試験より得られたリスクに関わる結果について以下に示した．なお，CINV 以外の対象疾患を対象とした臨床試験で認められた有害事象については手術の影響や大うつ病に伴う事象など，原疾患に伴う事象がほとんどであり，アプレピタントの臨床使用上のリスクとなる特徴は認められていない．

1) 薬物間相互作用

本薬は薬物代謝酵素の P450 のサブタイプの一つである CYP3A4 により代謝される．また，CYP3A4 に対する中程度の阻害作用を有するとともに，CYP3A4 および CYP2C9 を誘導する（**2.7.2.2.1.4, 2.7.2.2.1.5, 2.7.2.2.4.2**）．従って，本薬はこれらの代謝酵素に関連した薬物間相互作用の可能性を有している．

本薬の薬物間相互作用については，特に抗悪性腫瘍剤との相互作用に関して評価した．抗悪性腫瘍剤には，部分的な代謝も含め，CYP3A4 により代謝されることが報告されている薬剤としてビンカアルカロイド類（ビノレルビンなど），タキサン類（ドセタキセルなど），エトポシド，ゲフィチニブ，イリノテカン，シクロホスファミドがある^{24)~29), 32), 33)}．本薬については，これら CYP3A4 により代謝される抗悪性腫瘍剤との併用により，抗悪性腫瘍剤の代謝が臨床的に問題となる程度にまで変動したことを示唆する血液学的毒性に関連する有害事象は報告されていない．なお，ドセタキセルおよびビノレルビンについては，薬物間相互作用試験（P051, P101）により，本薬がこれら薬剤の薬物動態に影響を与えないことを確認している（**2.7.2.2.4.2.8, 2.7.2.2.4.2.14**）．

本薬は CYP3A4 により代謝されるため，本薬と CYP3A4 を阻害する薬剤とを併用した際に，

本薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。実際に、薬物間相互作用試験 (P046) において、本薬と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用により、忍容性は認められたものの本薬の血漿中濃度は顕著に増大した (2.7.2.2.4.2.5)。従って、本薬を投与する患者が強力な CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾールなど) を服用中である場合には注意が必要である。なお、中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムとの併用においては、本薬の血漿中濃度に臨床的に意味のある変化は認められなかった (2.7.2.2.4.2.1)。

また、本薬と CYP3A4 を誘導する薬剤とを併用した際に、本薬の血漿中濃度が低下する可能性がある。実際に、本薬と強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本薬の血漿中濃度が顕著に低下することが確認されている (2.7.2.2.4.2.5)。従って、本薬を投与する患者が強力な CYP3A4 誘導剤を服用中の場合には注意が必要である。

本薬は、CYP2C9 を介して代謝される S(-)-ワルファリンの代謝を誘導することが確認されている (2.7.2.2.4.2.10)。長期にわた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際には、癌化学療法の各コースにおいて本薬の投与完了後にプロトロンビン時間 (International Normalized Ratio, INR) の綿密なモニタリングを実施し、ワルファリンの投与量を調節する必要がある。また、CYP2C9 により代謝される薬剤を本薬と併用した際には、その薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。従って、主として CYP2C9 により代謝される薬剤との併用には注意が必要である。

本薬投与中は経口避妊薬の有効性が低下する可能性がある (2.7.2.2.4.2.12)。従って、代替または補助避妊法を使用する必要がある。

薬物間相互作用試験 (P047) において、本薬はジゴキシンとの相互作用がないことが示された (2.7.2.2.4.2.6)。この結果から、本薬は P-gp の基質である薬物との薬物間相互作用の可能性は低いと考えられた。

本薬の CINV に対する使用に際しては、標準治療としてコルチコステロイド (デキサメタゾン、メチルプレドニゾロンなど) および 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (グラニセトロン、オンダンセトロンなど) と併用投与される。本薬は CYP3A4 阻害作用に基づきデキサメタゾンおよびメチルプレドニゾロンの血漿中濃度を上昇させることが確認されている (2.7.2.2.4.2.4, 2.7.2.2.4.2.9)。また、本薬は 5-HT₃ 受容体拮抗薬のオンダンセトロンまたはグラニセトロンの薬物動態に影響を与えないことが確認されている (2.7.2.2.4.2.4, 2.7.2.2.4.2.7)。

以上を踏まえ、本薬との薬物間相互作用について注意が必要な薬剤については、添付文書 (案) の使用上の注意の併用注意の項において注意喚起することとした (1.8 参照)。

2) 妊娠および授乳時の使用

妊娠中の患者または十分な避妊法を使用していない被験者／患者は、試験対象から除外しており、妊娠および授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。なお、うつ病を対象とした臨床試験および薬物動態試験においてそれぞれ15例および1例の女性被験者における故意でない妊娠が報告されている。しかし、少数例の報告のみであり、本薬の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

3) 過量投与

国内では健康被験者に対する本薬の単回投与により最高 500 mg までの忍容性が確認されている。また、CINV を対象とした試験では、1 日目に本薬 125 mg を単回投与し、2 日目～5 日目に 80 mg を連日投与した際の忍容性が確認されている。

一方、海外では本薬の単回投与により 600 mg までの忍容性が確認されており、他の適応疾患において、1 日 1 回 375 mg を最大 42 日間まで投与した際の忍容性が確認されている。悪性腫瘍患者においては、1 日目に本薬 375 mg を単回投与し、2 日目～5 日目に 250 mg を連日投与した際の忍容性が確認されている。なお、本薬 1440 mg を服用した患者 1 例では、傾眠状態と頭痛が報告されている。

過量投与された場合には本薬の投与を中止し、一般的な治療およびモニタリングを実施すべきである。ただし、本薬は制吐作用を有することから、薬剤による嘔吐処置は有効でないと思われる。また、本薬は血液透析により除去することはできない。なお、現在の海外の添付文書において、過量投与に対する具体的な処置は示していない。

4) 薬物乱用

本薬の作用機作から本薬が精神的、肉体的な依存症を引き起こすことを示唆する理論的論拠はない。加えて、非臨床および臨床成績（臨床試験および市販後の情報）において薬物乱用を引き起こす可能性を示唆する情報はない。

5) 離脱症状および反跳現象

本薬を投与する患者の制吐効果は、癌化学療法の反復コースにおいても本薬の投与を継続することで維持される。

2.5.7 参考文献

- 1) Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, et al. The anti-emetic effects of CP-99, 994 in the ferret and the dog: role of the NK₁ receptor. *Br J Pharmacol.* 1995; 115: 84-94.
- 2) 金永学, 後藤功一. 支持療法の進歩 副作用・合併症対策 悪心嘔吐とその対策. *Oncology* 2005; 2: 26-31.
- 3) Andrews PLR, Bhandari P. Resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret. *Neuropharmacology* 1993; 32: 799-806.
- 4) Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK₁ receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* 1996; 35: 1121-1129.
- 5) Huskey SW, Dean BJ, Bakhtiar R, Sanchez RI, Tattersall FD, Rycroft W, et al. Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 785-791.
- 6) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 1074-1080.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis V.1. 2004
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM. Antiemesis V.1. 2007
- 9) Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 85-96. Erratum in: *Support Care Cancer.* 2005; 13: 562. dosage error in text.
- 10) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5341-5342.
- 11) 滝内比呂也, 川部伸一郎, 後藤昌弘, 太田俊輔, 紀貴之, 田中俊充, 他. がん治療における支持療法の重要性 嘔気・嘔吐とその対策. *癌と化学療法* 2006; 33: 19-23.
- 12) 古江 尚. 癌の支持療法と効果判定の問題点 制吐剤とその臨床評価の問題点. *癌と化学療法* 1992; 19: 294-301
- 13) Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1790-1796.
- 14) Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP, et al.

- Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Clin J Oncol Nurs 2002; 6: 94-102.
- 15) Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. Drugs. 1996; 52: 639-648.
 - 16) Kris MG, Cubeddu LX, Gralla RJ, Cupissol D, Tyson LB, Venkatraman E, et al. Are more antiemetic trials with a placebo necessary? Report of patient data from randomized trials of placebo antiemetics with cisplatin. Cancer. 1996; 78: 2193-2198.
 - 17) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-2994. Erratum in: J Clin Oncol 1999; 17: 3860. J Clin Oncol 2000; 18: 3064.
 - 18) de Wit R, Schmitz PIM, Verweij J, de Boer-Dennert M, de Mulder PHM, Planting AST, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of 5HT₃ antagonist prophylaxis is not maintained. J Clin Oncol 1996; 14: 644-651.
 - 19) de Wit R, van den Berg H, Burghouts J, Nortier J, Slee P, Rodenburg C, et al. Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles. Br J Cancer 1998; 77: 1487-1491.
 - 20) Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione C, Groshen S. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. J Clin Oncol. 1989; 7: 108-114.
 - 21) Roila F, Del Favero A, Gralla RJ, Tonato M. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Ann Oncol 1998; 9: 811-819.
 - 22) 抗がん剤併用療法に関する検討会. 抗がん剤報告書 デキサメタゾン : 1-8.
 - 23) McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin₁ receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 17-24.
 - 24) Zhou XJ, Zhou-Pan XR, Gauthier T, Placidi M, Maurel P, Rahmani R. Human liver microsomal cytochrome P450 3A isozymes mediated vindesine biotransformation. Metabolic drug interactions. Biochem Pharmacol 1993; 45: 853-861.
 - 25) Relling MV, Nemec J, Schuetz EG, Schuetz JD, Gonzalez FJ, Korzekwa KR. O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4. Mol Pharmacol 1994; 45: 352-358.

- 26) Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, Mckillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1067-1081.
- 27) Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2012-2020.
- 28) Kehrer DFS, Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Sparreboom A. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3122-3129.
- 29) Chang TKH, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993; 53: 5629-5637.
- 30) Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J* 1993; 6: 563-575.
- 31) Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Liao CT, Yeh KY, Huang JS, et al. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Support Care Cancer* 2001; 9: 435-441.
- 32) 酒石酸ビンレルビン注射液（ナベルビン®注 10, ナベルビン®注 40）添付文書
- 33) Shou M, Martinet M, Korzekwa KR, Krausz KW, Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 391-401.
- 34) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Antiemesis V.2. 2009
- 35) Gralla RJ, Roila F, Tonato M. Perugia International Cancer Conference VII Multinational Association of Supportive Care in Cancer -Antiemetic Guidelines- (Latest Update: March 2008). March 2008 [cited 2009/07/03]; [about 45 p.]. Available from:
http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_Update.pdf