

審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日

医薬食品局審査管理課

【販売名】 アロキシ静注 0.75mg

【一般名】 パロノセトロン塩酸塩

【申請者】 大鵬薬品工業株式会社

【申請年月日】 平成 20 年 4 月 30 日

【審議結果】

平成 21 年 10 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 10 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] アロキシ静注 0.75mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 30 日
[剤形・含量] 1 瓶 (5mL) 中に、パロノセトロン塩酸塩を 0.84mg (パロノセトロンとして 0.75mg) 含む注射剤
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$

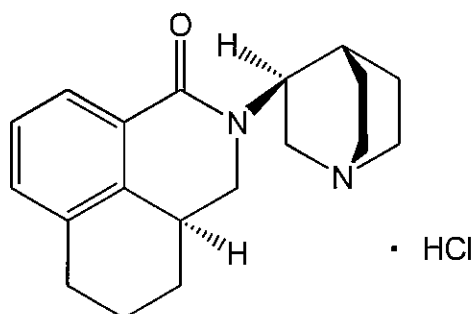
分子量 332.87

化学名

英名: (3a*S*)-2-[(3*S*)-Quinuclidin-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-1-one monohydrochloride

日本名: (3a*S*)-2-[(3*S*)-キノクリジン-3-イル]-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1*H*-ベンゾ[*de*]-イソキノリン-1-オン 一塩酸塩

構造式



[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 10 月 6 日

[販 売 名] アロキシ静注 0.75mg
[一 般 名] パロノセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 30 日
[特 記 事 項] なし

【審査結果】

提出された資料から、シスプラチン等の抗悪性腫瘍薬投与による悪心・嘔吐に対するパロノセトロン塩酸塩（以下、「本薬」）の有効性は示されており、安全性について大きな問題はないと判断する。

有効性については、本薬群とグラニセトロン塩酸塩（以下、「GRN」）群を比較した国内第Ⅲ相試験（10037030）において本薬の制吐効果は示されており、有効性は示されていると判断した。

安全性については、国内第Ⅲ相試験（10037030）成績を中心に検討した結果、類薬である GRN に比べ、現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

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】

通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75mg を 1 日 1 回静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 4 日

I. 申請品目

[販売名]	アロキシ静注 0.75mg
[一般名]	パロノセトロン塩酸塩
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 30 日
[剤形・含量]	1 瓶 (5mL) 中に、パロノセトロン塩酸塩を 0.84mg (パロノセトロンとして 0.75mg) 含む注射剤
[申請時効能・効果]	抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、ドキシソルピシンとシクロホスファミドとの併用療法、エピルピシンとシクロホスファミドとの併用療法等) 投与に伴う消化器症状 (急性及び遅延性の悪心、嘔吐)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75mg を 1 日 1 回静脈内投与する。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

がん化学療法によって誘発される悪心・嘔吐 (以下、「CINV」: chemotherapy-induced nausea and vomiting) には、抗悪性腫瘍薬投与により消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からセロトニン (以下、「5-HT」: 5-hydroxytryptamine) が分泌され、消化管の 5-HT₃ 受容体を介して求心性の迷走神経から直接又は化学受容器引金帯 (以下、「CTZ」: chemoreceptor trigger zone) を経て嘔吐中枢に伝達される経路、又は抗悪性腫瘍薬投与によって CTZ が直接刺激され、その刺激がドパミン受容体や 5-HT₃ 受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が関与している。また、近年、サブスタンス P がニューロキニン (以下、「NK」: neurokinin)₁ 受容体と結合することにより、嘔吐シグナルが発生することも明らかとなっている。

CINV は、抗悪性腫瘍薬の種類、投与量及び投与経路によってその発現頻度及び発現時期は異なるが、がん化学療法を受ける患者にとって苦痛及び恐怖を感じる副作用の一つであり (Br J Cancer 76: 1055-1061, 1997)、がん患者の QOL 評価においても CINV の発現が負の影響を及ぼすとの報告もある (J Clin Oncol 24: 4472-4478, 2006)。現在、CINV に対する標準療法として、5-HT₃ 受容体拮抗薬とステロイドの併用投与が行われているが、特に遅発期 (がん化学療法開始後 24 時間以降) に認められる CINV については、これらの制吐療法により十分にコントロールできているとは言い難く、临床上問題となっている。

パロノセトロン塩酸塩 (以下、「本薬」) は、米国の Syntex Discovery Research Inc. (以下、「Syntex 社」) により創製された、新規 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、1998 年に Syntex 社からスイスの Helsinn Health Care SA (以下、「Helsinn 社」) へ承継され、以降の開発は Helsinn 社

により行われた。本薬は 5-HT₃ 受容体に対して高い親和性及び選択性を示し、ヒトにおける血漿中消失半減期が約 40 時間であることから、本薬を単回投与することで長時間にわたる 5-HT₃ 受容体拮抗作用の発現による CINV への効果が期待され、開発に至った。

なお、本薬は、2003 年 7 月に米国において「中等度催吐性がん化学療法初回及び繰返し投与コースに伴う急性及び遅発性悪心・嘔吐の予防と高度催吐性がん化学療法初回及び繰返し投与コースに伴う急性悪心・嘔吐の予防」の適応で、また、2005 年 3 月に欧州連合において「高度催吐性がん化学療法時の急性悪心・嘔吐と中等度催吐性がん化学療法時の悪心・嘔吐の予防」の適応で、いずれもパロノセトロンとして 0.25mg の用量で承認を取得しており、2009 年 8 月現在、世界 52 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

原薬であるパロノセトロン塩酸塩は Helsinn 社より原薬等登録番号 220MF10072 として原薬等登録原簿に登録されている。

原薬の製造工程等に関し提出された資料及び審査の概略は別添のとおりである。

(1) 一般特性

本薬は白色～灰白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノール、クロロホルムにやや溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、エタノール (99.5)、アセトニトリル又は 2-プロパノールに溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。旋光度は -88.0～-92.0° (1%w/v クロロホルム溶液、20°C)、融点は約 303°C、解離定数 (pKa) は 8.9、吸湿性は示さず、4 種類の光学異性体が存在するが、本薬は (S, S) 体である。本薬の結晶形である結晶多形 I 以外に、結晶多形 II の計 2 種類の結晶形が存在するが、XXXXXXXXXX で識別可能である。このほか、本薬の XXXXXXXXXX を XXXXXXXXXX し得られる XXXXXXXXXX が存在する。

結晶多形 I は実生産プロセスにより得られる原薬中の主な結晶形であり、結晶多形 II の含有率は XXXX～XXXX%であった。しかしながら、結晶多形 II は XXXXXXXXXX に XXXXXXXXXX であり、XXXXXXXXXX では直ちに XXXXXXXXXX へと変化する。

(2) 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線解析により支持されている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (紫外可視吸光度、赤外吸収スペクトル)、pH、旋光度、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒)、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、塩化物含量及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

(4) 安定性

安定性試験における試験条件は表 1 のとおりである。

＜表 1 安定性試験における保存条件＞

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	—	低密度ポリエチレン (LDPE) 袋二重/ 高密度ポリエチレンドラム (HDPE)	60 ヶ月	
中間的試験	30±2℃	60±5%RH	—		12 ヶ月	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	—		6 ヶ月	
苛酷試験	熱/湿度	60±2℃	50±5%RH	—	閉封	4 週間
		100±2℃	—			4 週間
		80±2℃	75±5%RH			4 週間
	光	室温	—			120 万 lx・hr

長期保存試験、中間的試験及び加速試験で、いずれも経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（熱/湿度）の結果、熱に対して安定であったものの、湿度に対しては吸湿性を示し、外観の変化（白色の固体と褐色透明の液体からなる二相性の性状を経て褐色透明の液体のみからなる単一相に変化）、パロノセトロン含量の低下、類縁物質の増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、変化は認められなかった。

以上から、二重 LDPE 袋+HDPE ドラムで室温保存するとき、リテスト期間は 2 年と設定された。

2) 製剤

(1) 製剤及び処方

本製剤は 5mL 中にパロノセトロン塩酸塩 0.84mg（パロノセトロン遊離塩基として 0.75mg）を含有する水溶性注射剤である。その他、等張化剤として D-マンニトール、キレート剤としてエデト酸ナトリウム水和物、緩衝剤としてクエン酸ナトリウム水和物及びクエン酸水和物、pH 調節剤として水酸化ナトリウム及び塩酸が添加されている。

(2) 製剤開発

有効成分であるパロノセトロンは、Syntex 社により創製され、注射用液剤を開発するために塩酸塩が選択された。開発当初、XXXXXXXXXX製剤処方第 I 相及び第 II 相臨床試験が実施されたが、25℃での製剤安定性試験の結果、含量の低下及び分解が認められ、特に溶液の主薬濃度がXXXXXXXXXXほど安定性がXXXXXXXXXXしたことから、処方の最適化が検討された。その結果、パロノセトロン遊離塩基濃度をXXXXXXXXXXmg/mL 未満、D-マンニトール濃度を 4.15%、20mM のクエン酸緩衝液 (pH5.0) 及び 0.05%エデト酸ナトリウムを安定化剤として用いる処方へと変更された。

その後、パロノセトロンのライセンスが Helsinn 社に譲渡され、Helsinn 社は 2 含量の製剤 (0.25mg <0.05mg/mL×5mL> 及び 0.75mg <0.15mg/mL×5mL>) を用いて臨床試験を実施した。海外においては、臨床試験成績より、0.25mg 製剤が市販用製剤として選択された。

一方、本邦においては、申請者が、Helsinn 社の処方に基づいた 3 含量の製剤 (0.075mg <0.015mg/mL×5mL>、0.25mg <0.05mg/mL×5mL> 及び 0.75mg <0.15mg/mL×5mL>) を用いて第 II 相試験を実施し、第 III 相臨床試験では投与量 0.75mg に対し欧米市販用の 0.25mg

(0.05mg/mL×5mL) 製剤 3 バイアルを使用して実施した。申請製剤は、0.75mg 製剤 (0.15mg/mL×5mL) である。

(3) 製造方法

本製剤は以下の 5 工程により製造される。また、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要工程として位置付けられ、[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] が重要中間体とされている。

第 1 工程：秤量・薬液調製工程

注射用水、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、パロノセトロン塩酸塩 [REDACTED] を [REDACTED] する。[REDACTED] 塩酸 [REDACTED] 又は水酸化ナトリウム [REDACTED] を用いて pH を [REDACTED] に調整する。

第 2 工程：[REDACTED]・充填工程

第 1 工程で調製した薬液を [REDACTED] μm の [REDACTED] [REDACTED] メンブランフィルターでろ過し、薬液をガラス製バイアルに充填する。

第 3 工程：[REDACTED]工程

充填したガラス製バイアルを [REDACTED] にて滅菌する。

第 4 工程：表示・包装工程

ラベルを貼付し、紙箱に入れる。

第 5 工程：試験・保管工程

包装品を試験し、保管する。

(4) 製剤の管理

本製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（[REDACTED] [REDACTED] 紫外可視吸光度測定）、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(5) 製剤の安定性

安定性試験における試験条件は表 2 のとおりである。

<表 2 安定性試験における保存条件>

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	—	無色ガラスバイアル密封/ 紙箱（倒立）	24 ヶ月
加速試験	40±2℃	75±5%RH	—	無色ガラスバイアル密封/ 紙箱（倒立）	6 ヶ月
苛酷試験	熱	50±2℃	—	無色ガラスバイアル密封（倒立）	3 ヶ月
		60±2℃	—	無色ガラスバイアル密封（倒立）	3 ヶ月
	光	25±2℃	—	120 万 lx・hr	無色ガラスバイアル密封

長期保存試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、含量の低下（試験開始時に比べ最大 [REDACTED] %）が認められたものの、その他の試験項目において、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（熱）の結果、類縁物質の減少（50℃：試験開始時に比べ類縁物質A*¹で 〇%、60℃：試験開始時に比べ類縁物質A*で 〇%）が認められた。

苛酷試験（光）の結果、類縁物質の増加（試験開始時に比べ、類縁物質総量として 〇%）が認められた。

以上から、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）を踏まえ、本製剤を無色ガラスバイアルで室温保存した時、有効期間は3年と設定された。

<機構における審査の概略>

1) 遮光保存の必要性について

機構は、製剤の苛酷試験（光）の結果、類縁物質の増加が認められていることから、遮光保存の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本製剤は光（D65 ランプ 120 万 lx・hr）に対して類縁物質の増加が認められたものの、規格の範囲内であり、安定であると判断した。しかし、市販の包装形態が紙箱（5 バイアル/紙箱）であることや、病院、薬局では通常は室温散乱光下で保存されることを考慮して、本製剤の光安定性について追加試験を実施した。紙箱包装で D65 ランプ 120 万 lx・hr 曝光した場合では性状、個別規定の類縁物質及びその他の類縁物質のいずれも変化は認められず、安定であった。また、本製剤を紙箱から取り出した状態で病院、薬局の通常保存条件下（約 300～750lx、平均照度 500lx で 1 日平均 8 時間）で 1 ヶ月間（30 日）を想定した照射量（12 万 lx・hr）を満たす 13 万 lx・hr で曝光した結果、性状、類縁物質総量に変化はなく安定であった。したがって、流通段階では紙箱包装であること、また、医療現場においては、紙箱から取り出して室内散乱下で使用・保管された場合でも品質上問題ないと考えられることから、遮光保存の必要性はないと判断した。ただし、医療現場において、紙箱から取り出して長期間保管された場合に類縁物質の増加が懸念されるため、添付文書の「使用上の注意」において、「本剤を紙箱から取り出して長期間保存した場合は、光によりわずかに分解することがあるため、紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光を考慮すること。」と注意喚起を行うこととする。

機構は、① 本製剤は二次包装として紙箱包装され、紙箱包装（遮光）時では類縁物質の増加が認められないこと、② 通常室内散乱光下では類縁物質の変化が生じにくいこと、③ 紙箱から取り出した後の保存方法について注意喚起がなされることを踏まえ、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬理試験において、本薬以外の薬剤は塩又は遊離塩基を使用しているが、化合物の名称を

¹ 本薬のジアステレオマー
*新薬承認情報提供時に置換えた。

遊離塩基として表記し、また、本薬を含め、薬物投与量又は薬物濃度は総て遊離塩基量に換算して表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) 受容体等結合実験 (試験番号 AT6032、CL6721 及び ■■■-3677-G : 4.2.1.1.1 ~ 4.2.1.1.3)

5-HT 受容体、5-HT トランスポーター及びその他 23 種類の受容体等への各放射性リガンドの結合に対する本薬の結合阻害作用が検討された。本薬の 5-HT₃ 受容体における pKi 値 (平均値±標準誤差) は 10.4±0.2 であり、その他の受容体等に対する pKi 値 (平均値) は 6 未満、又は算出できなかった。

ヒト海馬細胞、マウス神経芽腫細胞とラットグリオーマ細胞のハイブリドーマ細胞 (NG-108 細胞) 及びヒト胎児腎臓細胞 (HEK293 細胞) において、本薬の 5-HT₃ 受容体に対する結合作用が検討され、Kd 値 (平均値) は 0.04~0.15nM であった。

また、NG-108 細胞において、本薬の [³H] 標識体の結合に対する各種 5-HT₃ 受容体拮抗薬の結合阻害作用が検討され、pKi 値 (平均値±標準誤差) は本薬 10.06±0.05、ラモセトロン の R 体 9.99±0.05、本薬の ■■■■■ (かつ不純物) である 類縁物質B* 9.89±0.06、ザコプリドの S 体 9.57±0.09、グラニセトロン (以下、「GRN」) 8.91±0.03、トロピセトロン 8.79±0.33、ザコプリドの R 体 8.46±0.08、オンダンセトロン (以下、「OND」) 8.19±0.05、ラモセトロン の S 体 7.83±0.03 及び 5-HT₃ 受容体作動薬であるメタクロロフェニルピグアナイド 7.75±0.02 であった。

さらに、5-HT₃ 受容体を強制発現させたヒト細胞膜画分において、キパジンの [³H] 標識体の結合に対する各種 5-HT₃ 受容体拮抗薬の結合阻害作用が検討され、pKi 値は本薬 10.20、ラモセトロン 10.24、GRN 9.16、OND 9.11、トロピセトロン 9.11、アザセトロン 8.92、MDL72222 8.53 及びドラセトロン 7.38 であった。

NG-108 細胞において、本薬の [³H] 標識体及び GRN の [³H] 標識体の結合解離速度が、本薬、GRN 及び 5-HT を用いて検討された。本薬の [³H] 標識体及び GRN の [³H] 標識体の結合解離速度 (平均値±標準誤差) は、それぞれ本薬存在下で 0.072±0.004/min 及び 0.166±0.009/min、GRN 存在下で 0.064±0.006/min 及び 0.147±0.010/min、並びに 5-HT 存在下で 0.053±0.002/min 及び 0.198±0.014/min であった。

ii) 脳における結合部位 (試験番号 AT6325 : 4.2.1.1.4)

マウス及びラットの脳切片に本薬の [³H] 標識体を作用させたところ、脳幹 (孤束核、迷走神経背側神経核及び三叉神経脊髄路を含む最後野) において高いリガンド結合が認められ、大脳皮質領域や大脳辺縁領域 (海馬や扁桃体) において中程度のリガンド結合が認められた。

iii) 摘出組織標本における作用 (試験番号 AT6036 及び PALO-99-50 : 4.2.1.1.5 及び 4.2.1.1.7)

イヌ伏在静脈の 5-HT による収縮 (5-HT₁ 受容体を介する作用) 及びモルモット回腸の

*新薬承認情報提供時に置換えた。

5-HT による収縮 (5-HT₄ 受容体を介する作用²) に対し、本薬 1 μ M の影響は認められなかった。また、ウサギ大動脈の 5-HT による収縮 (5-HT₂ 受容体を介する作用³) は本薬 1 μ M により増強されたが、その意義は不明であると申請者は説明している。さらに、モルモット回腸の 5-HT による収縮 (5-HT₃ 受容体を介する作用⁴) に対し、本薬 1~100nM により抑制が認められ、見かけの親和性 (-logK_B 値) は 8.4~8.9 であった。

一方、モルモット回腸の 5-HT による収縮 (5-HT₃ 受容体を介する作用⁵) に対する本薬、OND、並びに本薬の主要代謝物である M4 及び M9 による抑制作用が検討され、IC₅₀ 値 [95%信頼区間] は本薬 28nM [24nM, 34nM]、OND 0.71 μ M [0.51 μ M, 0.97 μ M]、M4 2.7 μ M [2.5 μ M, 3.0 μ M] 及び M9 12 μ M [8.1 μ M, 18 μ M] であった。なお、M4 は 1 μ M 以上で回腸の収縮を誘発したが、これに対する GRN による抑制は部分的であったため、申請者は、M4 による回腸の収縮は 5-HT₃ 受容体を介さない作用であると考察している。

② *in vivo* 試験

i) 薬剤誘発嘔吐に対する作用 (試験番号 AT5999、AT6001~AT6003、AT6028~AT6031、AT6033~AT6035、AT6664 及び 023425 : 4.2.1.1.9~4.2.1.1.12、4.2.1.1.14-1、4.2.1.1.15~4.2.1.1.18 及び 4.2.1.1.20~4.2.1.1.23)

特に記載がない場合は、嘔吐誘発薬剤投与から 5 時間までの嘔吐回数が評価された (レッチング回数は加算されていない)。

イヌ及びフェレットにおける各種抗悪性腫瘍薬誘発嘔吐は、本薬及び OND を抗悪性腫瘍薬投与の 0.5~2 時間前及び 1 時間後に投与することにより抑制されたが (表 3)、アポモルヒネ 0.1mg/kg (皮下投与 (以下、「s.c.」)) 及び硫酸銅 20mg/kg (経口投与 (以下、「p.o.」)) 誘発嘔吐 (投与後 1 時間までの嘔吐回数を評価) は、本薬 0.001~1.0mg/kg (p.o.)、OND 1.0mg/kg (p.o.) 及び GRN 1.0mg/kg (p.o.) により抑制されなかった。

イヌにおけるシスプラチン (以下、「CDDP」) 3mg/kg (静脈内投与 (以下、「i.v.」)) 誘発嘔吐に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の作用持続時間が検討され、本薬 30 μ g/kg (i.v.) 及び OND 300 μ g/kg (i.v.)⁶ では CDDP 投与前 7 時間以内に投与された際に、CDDP 誘発嘔吐の抑制が認められた。また、別試験において、本薬 100 μ g/kg (i.v.)⁷ では CDDP 投与前 10 時間以内に投与された際に、CDDP 誘発嘔吐の抑制が認められたが、OND 150 μ g/kg (i.v.) では CDDP 投与 1 時間前に投与された場合のみ抑制作用が認められ、GRN 40 μ g/kg (i.v.) では抑制作用は認められなかった。

さらに、フェレットにおける CDDP 10mg/kg (i.v.) 誘発嘔吐に対する本薬の作用持続

² メチセルギド 1 μ M と 2-メチル-5-HT 10 μ M 存在下 (5-HT₁ 及び 5-HT₂ 受容体を阻害し、5-HT₃ 受容体の作用を脱感作するため)

³ アトロピン 1 μ M、フェントラミン 1 μ M 及びクロルフェニラミン 1 μ M 存在下 (ムスカリン様作用、アドレナリン様作用及び 5-HT 再取り込みを阻害するため)

⁴ メチセルギド 1 μ M と 5-メトキシトリプタミン 10 μ M 存在下 (5-HT₁ 及び 5-HT₂ 受容体を阻害し、5-HT₄ 受容体の作用を脱感作するため)

⁵ メチセルギド 1 μ M と 5-メトキシトリプタミン 10 μ M 存在下 (5-HT₁ 及び 5-HT₂ 受容体を阻害し、5-HT₃ 受容体の作用を脱感作するため)

⁶ 最大 CDDP 投与 8 時間前までの効果が検討された (CDDP 投与 12 時間前及び 24 時間前の予防効果持続時間も検討されているが、十分な例数の検討が行われていない)

⁷ 最大 CDDP 投与 12 時間前までの効果が検討された

時間が検討され⁸、本薬 0.1mg/kg (p.o.) が CDDP 投与前 6 時間以内に投与された際に CDDP 誘発嘔吐の抑制が認められた。

一方、フェレットにおける CDDP 5mg/kg (腹腔内投与 (以下、「i.p.」)) 誘発性の遅発性嘔吐 (CDDP 投与 24~72 時間に発現した嘔吐及びレッチング) に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (CDDP 投与後 0、24 及び 48 時間後に投与) の抑制作用が検討され、本薬 30µg/kg 及び 100µg/kg (i.v.)、並びに GRN 1mg/kg (i.v.) により約 50%の抑制が認められたが、OND 1mg/kg (i.v.) による抑制は認められなかった。

＜表 3 抗悪性腫瘍薬誘発嘔吐に対する作用＞

動物種	嘔吐誘発薬剤	嘔吐抑制薬剤 (検討用量、投与経路、投与開始時間)	最小有効投与量 ^{a)}
イヌ	ダカルバジン 30mg/kg i.v.	本薬 (1~30µg/kg i.v. 2 時間前)	10µg/kg
		OND (10~300µg/kg i.v. 2 時間前)	100µg/kg
		本薬 (3~100µg/kg p.o. 2 時間前)	10µg/kg
		OND (30~1,000µg/kg p.o. 2 時間前)	100µg/kg
	アクチノマイシン D 0.15mg/kg i.v.	本薬 (1~30µg/kg i.v. 2 時間前)	1µg/kg ^{b)}
		OND (10~300µg/kg i.v. 2 時間前)	10µg/kg ^{c)}
		本薬 (3~100µg/kg p.o. 2 時間前)	3µg/kg
		OND (30~1,000µg/kg p.o. 2 時間前)	300µg/kg
	メクロレタミン 0.4mg/kg i.v.	本薬 (1~30µg/kg i.v. 2 時間前)	10µg/kg
		OND (10~300µg/kg i.v. 2 時間前)	30µg/kg ^{d)}
		本薬 (3~100µg/kg p.o. 2 時間前)	3µg/kg
		OND (30~1,000µg/kg p.o. 2 時間前)	300µg/kg
シスプラチン 3mg/kg i.v.	本薬 (0.3~300µg/kg i.v. 1 時間後)	1µg/kg	
	OND (1~1,000µg/kg i.v. 1 時間後)	100µg/kg	
	本薬 (0.3~300µg/kg p.o. 1 時間前)	10µg/kg	
	OND (1~1,000µg/kg p.o. 1 時間前)	300µg/kg	
フェレット	シスプラチン 10mg/kg i.v.	本薬 (1~100µg/kg i.v. 30 分前)	1µg/kg
		本薬 (0.3~30µg/kg p.o. 30 分前)	3µg/kg

^{a)} 統計学的に有意 (vs. 溶媒投与群、 $p < 0.05$ (Dunnnett's t-test)) であった最小投与量

^{b)} 3µg/kg では有意な差は認められていない

^{c)} 30µg/kg 及び 100µg/kg では有意な差は認められていない

^{d)} 100µg/kg では有意な差は認められていない

ii) 2-メチル-5-HT 誘発徐脈に対する作用 (試験番号 AT5618 : 4.2.1.1.8)

2-メチル-5-HT の 5-HT₃ 受容体刺激により迷走神経を介した Bezold-Jarisch 反射による徐脈を誘発させた麻酔下のラットにおいて、この徐脈は本薬、OND 及び GRN の単回静脈内投与により抑制された (ID₅₀ 値 [95%信頼区間] : 本薬 0.04µg/kg [0.024µg/kg, 0.063µg/kg]、OND 2.2µg/kg [0.5µg/kg, 3.9µg/kg] 及び GRN 0.10µg/kg [0.01µg/kg, 0.19µg/kg])。

(2) 副次的薬理試験

① 消化管組織における作用 (試験番号 AT6446 及び PALO-01-30 : 4.2.1.2.1 及び 4.2.1.2.3)

ラットの食道粘膜筋板において、カルバコールによる収縮に対し本薬は弛緩作用 (5-HT₄ 受容体を介する作用) をほとんど示さず、5-HT による弛緩作用に対する拮抗作用も示さなかった。

また、モルモット回腸において⁹、サブスタンス P による収縮 (-logEC₅₀ 値 [95%信頼区

⁸⁾ 最大 CDDP 投与 6 時間前までの効果が検討された

⁹⁾ メチセルギド 1µM と 2-メチル-5-HT 10µM 存在下 (5-HT₁ 及び 5-HT₂ 受容体を阻害し、5-HT₃ 受容体の作用を脱感作するため)

間] 8.93 [8.71, 9.14]) を、本薬 1 μ M はわずかに抑制した (-logEC₅₀ 値 [95%信頼区間] 8.68 [8.52, 8.85])

モルモットの近位結腸において¹⁰、本薬 1 μ M~100 μ M の影響は認められなかったが、5-HT₄受容体作動薬である 5-メトキシトリプタミンによる収縮を抑制し、IC₅₀ 値 [95%信頼区間] は 12 μ M [9.7 μ M, 14 μ M] であった。

② 海馬細胞膜における作用 (試験番号 AT5964 : 4.2.1.2.2)

モルモットの海馬におけるアデニレートシクラーゼ活性に対し、本薬 100 μ M の影響は認められず、5-HT 及び 5-カルボキシアミドトリプタミンによる活性上昇作用 (5-HT₄ 受容体を介する作用とされている) にも影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に対する作用 (試験番号 PALO-99-11、AT5452、AT5985 及び AT6037 : 4.2.1.3.12、4.2.1.3.16、4.2.1.3.18 及び 4.2.1.3.20)

マウスにおいて、痙攣閾値での電撃やペンチレンテトラゾール 57.5mg/kg の痙攣閾値に対する本薬 10~60mg/kg (p.o.) の影響は認められなかった。

マウスにおいて、明暗ボックスを用いて行動反応を観察したところ、本薬 1ng/kg~1mg/kg (i.p.) による影響は認められなかったが、別試験で本薬 0.3ng/kg~30mg/kg (p.o.) を投与した時に、本薬 0.3ng/kg~3mg/kg により暗所滞在時間の短縮が認められ、自発運動の亢進も認められた。

マウスにおいて、Irwin 法による行動観察を行ったところ、本薬 3 μ g/kg~10mg/kg (i.p.) を投与した時に、本薬 0.1~1mg/kg 及び 10mg/kg により自発運動の亢進が数例に認められたが、その他、特段の作用は認められなかった。

また、ラットにおいて、本薬 1~300 μ g/kg (p.o.) 投与による摂餌量への影響は認められなかった。

② 心血管系に対する作用

i) イオン電流に対する作用 (試験番号 PALO-00-10、PALO-01-01、PALO-01-02 及び PALO-01-31 : 4.2.1.3.1~4.2.1.3.3 及び 4.2.1.3.7)

hERG cDNA を形質導入した HEK293 細胞において、本薬により hERG 電流の抑制が認められ、IC₂₅ 値は 0.51 μ M、IC₅₀ 値は 2.04 μ M、IC₇₅ 値は 27.9 μ M であった。また、別試験において、本薬により hERG 電流の抑制が認められ、IC₅₀ 値は 1.9 μ M であった。

hHNa cDNA を形質導入した HEK293 細胞において、本薬により hHNa チャネル電流の抑制が認められ、IC₅₀ 値は 6.5 μ M であった。

イヌ単離心室筋中層細胞 (M 細胞) において、本薬により I_{Kr} チャネル電流の抑制が認められ、IC₅₀ 値は 3.38 μ M であった。

¹⁰ メチセルギド 1 μ M と GRN 1 μ M 存在下 (5-HT₁、5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体受容体を阻害するため)

ii) 活動電位に対する作用 (試験番号 PALO-01-32、PALO-01-33 及び PALO-99-48 : 4.2.1.3.8、4.2.1.3.9 及び 4.2.1.3.13)

モルモットの乳頭筋、ウサギのプルキンエ線維及びイヌのプルキンエ線維における静止電位 (APA)、活動電位振幅、最大脱分極速度 (V_{max}) 及び再分極時活動電位持続時間 (APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀) に及ぼす本薬 0.03 μ M~30 μ M、M9 0.03 μ M~30 μ M 及び 類縁物質B* 0.03 μ M~30 μ M の影響が検討された。本薬により V_{max} が低下し、APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀ の延長が認められ、低頻度 (12 パルス/min (ppm)) 刺激下では APA の低下も認められた。M9 による影響はほとんど認められなかったが、類縁物質B* により V_{max} が低下し、APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀ の延長が認められた (表 4)。

<表 4 心臓の活動電位に対する作用>

標本	刺激頻度	薬剤	投与前に対する変化量の割合			
			APA	V_{max}	APD ₅₀	APD ₉₀
モルモット 乳頭筋	120ppm	本薬 0.3 μ M	102 \pm 2%	89 \pm 8%	112 \pm 5%	111 \pm 4%
		本薬 3 μ M	96 \pm 3%	87 \pm 8%	124 \pm 7%	123 \pm 6%
		本薬 30 μ M	99 \pm 2%	77 \pm 8%	125 \pm 7%	129 \pm 5%
ウサギ プルキンエ線維	60ppm	本薬 0.3 μ M	103 \pm 2%	99 \pm 2%	111 \pm 3%	108 \pm 1%
		本薬 3 μ M	101 \pm 3%	106 \pm 7%	122 \pm 5%	128 \pm 2%
		本薬 30 μ M	92 \pm 6%	63 \pm 7%	111 \pm 20%	165 \pm 11%
	12ppm	本薬 0.3 μ M	102 \pm 1%	101 \pm 6%	119 \pm 3%	118 \pm 4%
		本薬 3 μ M	103 \pm 1%	98 \pm 4%	219 \pm 23%	209 \pm 18%
		本薬 30 μ M	97 \pm 4%	80 \pm 6%	387 \pm 137%	539 \pm 71%
イヌ プルキンエ線維	60ppm	本薬 0.3 μ M	107 \pm 2%	101 \pm 5%	97 \pm 3%	101 \pm 1%
		本薬 3 μ M	107 \pm 1%	96 \pm 8%	85 \pm 5%	111 \pm 2%
		本薬 30 μ M	92 \pm 2%	56 \pm 5%	26 \pm 2%	78 \pm 5%
	12ppm	本薬 0.3 μ M	98 \pm 4%	99 \pm 8%	99 \pm 3%	106 \pm 1%
		本薬 3 μ M	102 \pm 3%	104 \pm 6%	101 \pm 9%	132 \pm 3%
		本薬 30 μ M	85 \pm 4%	62 \pm 3%	9 \pm 4%	82 \pm 6%
	60ppm	M9 30 μ M	97 \pm 2%	90 \pm 9%	100 \pm 2%	102 \pm 1%
	12ppm	M9 30 μ M	95 \pm 2%	94 \pm 7%	100 \pm 4%	100 \pm 2%
	60ppm	類縁物質B* 0.3 μ M	97 \pm 3%	91 \pm 10%	99 \pm 3%	102 \pm 1%
		類縁物質B* 3 μ M	104 \pm 3%	105 \pm 10%	94 \pm 3%	110 \pm 1%
		類縁物質B* 30 μ M	88 \pm 8%	60 \pm 9%	38 \pm 11%	99 \pm 4%
	12ppm	類縁物質B* 0.3 μ M	100 \pm 4%	97 \pm 11%	97 \pm 7%	104 \pm 2%
類縁物質B* 3 μ M		104 \pm 3%	102 \pm 13%	109 \pm 11%	134 \pm 6%	
類縁物質B* 30 μ M		87 \pm 6%	78 \pm 15%	43 \pm 10%	103 \pm 6%	

n=6、平均値 \pm 標準誤差

本薬及び 類縁物質B* により APD の延長が認められ、この APD 延長作用は刺激頻度逆依存性であったため、 I_{Kr} チャンネル遮断作用が示唆され、また、 V_{max} の低下作用も認められたため、Na チャンネルへの影響も示唆された、と申請者は説明している。

iii) *in vivo* における心伝導に対する作用 (試験番号 PALO-00-05、PALO-00-34、PALO-00-35、PALO-99-49 及び AT6242 : 4.2.1.3.6、4.2.1.3.10、4.2.1.3.11、4.2.1.3.14 及び 4.2.1.3.23)

麻酔下のイヌにおいて、心房内、房室及び心室内伝導、電気刺激後の洞調律復帰、並びに心電図パラメータ (P 波時間、PR 間隔、QT 間隔及び心拍数補正 QT 間隔) に対し本薬 1 μ g/kg~1mg/kg (i.v.) による影響は認められなかったが、本薬 0.3mg/kg 及び 1mg/kg により一時的で軽度の血圧低下が認められた。

覚醒下のイヌにおいて、テレメトリー法により動脈血圧及び心電図に対する本薬

*新薬承認情報提供時に置換えた。

10 μ g/kg \sim 1mg/kg (i.v.)、M9 1 μ g/kg \sim 100 μ g/kg (i.v.) 及び 類縁物質B* 0.1 μ g/kg \sim 10 μ g/kg (i.v.) の影響が検討されたが、特段の影響は認められなかった。

迷走神経を切断後、左前心耳に刺激電極を設置し、 β 受容体拮抗薬のプロプラノロール 2 μ mol/kg (i.v.) で処理された麻酔下のモルモットにおいて、洞周期、单相活動電位持続時間 (MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀) に対する本薬 10 μ g/kg \sim 10mg/kg (i.v.) の影響が検討されたが、本薬 10mg/kg では血圧低下が認められ、約半数の動物の死亡が認められた。本薬 3mg/kg 投与時に電気刺激期間の MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ に影響は認められなかったが、刺激期間外では洞周期、MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ の延長が認められた (投与前に比べ、洞周期 31 \pm 6%、MAPD₇₀ 16 \pm 4% 及び MAPD₉₀ 17 \pm 4% の延長 (平均値 \pm 標準誤差))。

α_1 受容体作動薬のメトキサミン 70nmol/kg/min (i.v. 持続注入) で処理された麻酔下のウサギにおいて、動脈血圧、心拍数及び心電図が測定され、本薬 10mg/kg (1mg/kg/min 10min i.v.) により、血圧低下、頻脈及び心電図異常 (QT 間隔及び QTc 間隔の延長) が認められた。

iv) 血行動態に対する作用 (AT5493 : 4.2.1.3.17)

麻酔下のイヌにおいて、本薬 1 μ g/kg \sim 1mg/kg (i.v.) の心拍数、動脈血圧、左室圧、左室拡張終期圧、肺動脈圧、大腿動脈血流、血液ガス及び心拍出量が測定され、平均大動脈及び肺動脈圧、1 回拍出量及び全身血管抵抗に本薬による影響はほとんど認められなかった。

③ 呼吸器系に対する作用 (試験番号 AT6161 : 4.2.1.3.21)

麻酔下のイヌにおいて、本薬 1 μ g/kg \sim 1mg/kg (i.v.) の血圧、心拍数、1 回換気量、吸気及び呼気時間、呼吸数、最大吸気及び呼气流速、食道内圧、肺抵抗、並びに動脈血ガス及び pH に対する影響が検討され、本薬 1mg/kg により吸気時間及び呼吸数にわずかな低下作用が認められたものの、他のパラメータへの影響は認められなかった。

④ 自律神経系における作用 (試験番号 AT6168 : 4.2.1.3.22)

麻酔下のイヌにおいて、各自律神経刺激 (ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジメチル-4-フェニルピペラジニウム、アセチルコリン) による血圧と心拍数変動作用に対し、本薬 10 μ g/kg \sim 1mg/kg (i.v.) の影響は認められなかったが、交感神経節のムスカリン受容体作動薬の McNeil-A-343 による血圧変動作用に対し、部分的で用量相関性の抑制作用が認められた。

⑤ 消化器系における作用 (試験番号 AT5244 : 4.2.1.3.15)

ラットにおける試験食の胃内容排出に対し、本薬 1 μ g/kg \sim 1mg/kg (i.p.) の影響は認められなかった。

⑥ 腎、泌尿器系における作用 (試験番号 AT6005 : 4.2.1.3.19)

食塩水を負荷したラットにおいて、本薬 1 μ g/kg \sim 1mg/kg (p.o.) の尿中の各パラメータが検討され、Na 濃度及び Cl 濃度の低下が認められたものの、3 時間以内に回復し、その他、

*新薬承認情報提供時に置換えた。

尿量、K 濃度、クレアチニン値及び浸透圧に影響は認められなかった。

⑦ 血液適合性 (試験番号 CL5911 : 4.2.1.3.24)

ヒト全血又はヒト血漿と本薬 10mg/mL を 9 : 1 で混和したが、溶血 (ヘモグロビン値 0.5g/dL 以上と定義)、並びに沈殿又は凝塊は認められなかった。

(4) 薬物相互作用試験 (試験番号 AT6777、PALO-99-36、PALO-99-37 及び PALO-99-66～PALO-99-68 : 4.2.1.4.1～4.2.1.4.6)

各種担がんマウスにおける各種抗悪性腫瘍薬 (CDDP、シタラビン、シクロホスファミド (以下、「CY」)、マイトマイシン C 及びドキシソルピシン (以下、「ADR」)) の生存期間延長効果に対し、本薬の影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、CINV の発現機序及びそれらに対する本薬の作用機序について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CINV の発現機序として、消化管粘膜の腸クロマフィン細胞が抗悪性腫瘍薬により刺激され、5-HT を分泌し、消化管の 5-HT₃ 受容体を介し求心性迷走神経から直接嘔吐中枢に伝達される経路、求心性迷走神経から CTZ を経て嘔吐中枢に伝達される経路、抗悪性腫瘍薬が直接 CTZ を刺激し、5-HT₃ 受容体やドパミン受容体を介し嘔吐中枢に伝達される経路が考えられているが、近年、消化管と脳幹の NK₁ 受容体を介する経路も存在することが明らかとなっている。また、抗悪性腫瘍薬投与後 24 時間以降に発現する遅発性悪心・嘔吐の発現機序は明らかでないものの、抗悪性腫瘍薬による求心性迷走神経刺激の結果、中枢で 5-HT とともにタキキニンが遊離することにより誘発するとされる機序、又は抗悪性腫瘍薬により消化管運動障害や細胞崩壊産物が産生し、炎症が誘発され消化管でタキキニンや 5-HT が分泌されることによる機序が推察されている。

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与した時に最も高い組織/血漿中放射能濃度比を示した組織は消化管であり、また脳での薬物動態推移が血漿中と類似していることを勘案すると、本薬は消化管及び中枢において 5-HT₃ 受容体を遮断することにより、急性期及び遅発期の CINV を抑制すると考えられる。

なお、本薬は他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比べて受容体に対する高い親和性を有し、ヒトにおける本薬の半減期 (約 40 時間) が他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (半減期 3～6 時間) と比べ長いことが特徴である。

機構は、非臨床試験成績から、CINV が本薬により抑制される可能性は示唆されており、他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様に CINV を抑制する選択肢の一つとなると考えられ、CINV に対する効果は期待できると考える。

(2) 心血管系への影響について

機構は、安全性薬理試験から、本薬の心血管系に対する影響が懸念されるため、*in vitro* における安全性薬理試験で検討された本薬の薬物濃度と *in vivo* における安全性薬理試験の本薬の血中濃度及び臨床における本薬の血中濃度の関係を示し、臨床において本薬が心血管系に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

効力を裏付ける試験での最小有効投与量における推定 C_{max} 、安全性薬理試験で影響が認められなかった最大投与量における推定 C_{max} 、及びヒトの臨床推奨用量における推定 C_{max} を表 5 に示したが、安全性薬理試験で影響が認められなかった最大投与量における推定 C_{max} は臨床試験における推定 C_{max} よりも高いことから、臨床での安全性が担保されていると考える。

<表 5 投与量と推定される C_{max} の関係>

試験項目	投与量 (投与経路)	試験番号 (資料番号)	推定 C_{max}	
効力を裏付ける試験	イヌの CDDP 誘発嘔吐に対する作用	1µg/kg (i.v.)	AT6029 (4.2.1.1.14-1)	0.2ng/mL ^{a)}
		10µg/kg (p.o.)	AT6028 (4.2.1.1.16)	0.3ng/mL ^{a)}
安全性 ^{b)} 薬理試験	麻酔下イヌの心伝導に対する作用	1mg/kg (i.v.)	AT6242 (4.2.1.3.23)	雄 387 ng/mL、雌 382 ng/mL ^{c)}
	覚醒下イヌの心伝導に対する作用	1mg/kg (i.v.)	PALO-99-49 (4.2.1.3.14)	雄 387 ng/mL、雌 382 ng/mL ^{c)}
国内第Ⅱ相臨床試験		12.5µg/kg (i.v.) ^{d)}	10037010 (5.3.5.2.1)	2.277ng/mL

^{a)} イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与又は経口投与した時の C_{max} (静脈内投与 122ng Eq/mL 又は経口投与 16.4ng Eq/mL) から、線形性が認められると仮定し算出 (試験番号 AT5976 : 4.2.2.2.5)

^{b)} モルモット、ウサギを用いた安全性薬理試験は血中濃度を推定できないため、除外

^{c)} イヌに本薬 1mg/kg 単回静脈内投与時の C_{max} (試験番号 PALO-99-10 : 4.2.3.2.8)

^{d)} 予定臨床推奨用量 (0.75mg) を体重 60kg 換算で算出

機構は、安全性薬理試験の *in vitro* 試験から本薬濃度が高くなると心血管系に影響する可能性が示唆されたが、本薬 1mg/kg が静脈内投与された安全性薬理試験の *in vivo* 試験において作用が認められていないこと (推定 C_{max} は約 380ng/mL)、また、*in vitro* 試験において影響が認められた濃度 (hERG 電流に対する IC_{50} 値 2.04µM <604ng/mL> 及び 1.9µM <562ng/mL>、hHNa チャネル電流に対する IC_{50} 値 6.5µM <1.92µg/mL>、 I_{Kr} チャネルに対する IC_{50} 値 3.38µM <1.0µg/mL>、モルモット乳頭筋、ウサギ及びイヌプルキンエ線維における最低影響濃度¹¹⁾ 0.3µM <88.8 ng/mL>) と臨床推奨用量における推定 C_{max} との間には差が認められていること、臨床試験において、対照薬である GRN と比較して心血管系の有害事象の発現に特段懸念すべき点は認められていないこと (表 43) を踏まえると、今後も引き続き臨床における安全性情報等に注意すべきであるが、現時点において安全性の上で特段問題となるものではないと考える。

(3) 中枢神経系への影響について

機構は、本薬に中枢移行性が認められること、安全性薬理試験において暗所滞在時間の短縮や自発運動の亢進が認められたことから、中枢における薬物濃度も考慮したうえで、臨床における中枢神経系への影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与した時の大脳・小脳、又は延髄と血漿中放射

¹¹⁾ 有意差が認められた濃度と定義 (ウサギプルキンエ線維において、本薬 0.3µM 適用時に APD_{90} の延長作用が認められた (試験番号 PALO-01-33 : 4.2.1.3.9))

能濃度比は、大脳・小脳 0.374~2.48、延髄 0.506~2.55 であり、脳からは本薬のみが検出されたため、本薬の血漿中濃度と大脳・小脳濃度又は延髄濃度は同程度であると考え。したがって、ヒトの中樞神経系における本薬濃度は不明であるが、臨床推奨用量 (0.75mg/日) 投与時の中樞神経系における濃度は最高血中濃度 2.277ng/mL (約 8nM) を大きく超えないと推察される。

本薬の 5-HT₃ 受容体以外の受容体等に対する Ki 値は 1 μ M 以上 (pKi 値 5.9 以下) であるため、血漿中濃度を踏まえると、本薬は中樞神経系において 5-HT₃ 受容体以外の受容体等に作用しないと考えられた。

また、本薬の国内臨床試験 (10037010、10037020、10037030 及び 10037040) における精神神経系に関する有害事象のうち、5.0%以上に認められた有害事象は、頭痛 11.9% (160/1,343 例)、味覚障害 6.8% (91/1,343 例) 及び不眠症 11.4% (153/1,343) であった。また、非臨床試験で認められた抗不安作用、自発運動亢進作用に関連する事象としては、不眠症の発現頻度が高かった。添付文書 (案) において「不眠症」及び「不安」を「その他の副作用」として記載しており、その他に注意すべき事象は認められないと考える。

なお、ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与した時に、大脳・小脳又は延髄において投与 24 時間後には検出限界未満であったため、蓄積性も認められないと考える。

機構は、臨床試験において精神神経障害に関する事象の発現頻度は低く、また認められた事象もその多くがグレード 1 であったため、現時点において特段問題となるものではないと考える。

(4) 本薬の代謝物の作用について

機構は、本薬の代謝物の作用及びその影響について、以下のように考える。

本薬の主要代謝物である M4 や M9 はモルモット回腸において 5-HT₃ 受容体を介する収縮反応を抑制したが、その IC₅₀ 値は本薬とは 100 倍程度乖離していた。健康成人を対象とした国内臨床試験 (0100) において、本薬 10 μ g/kg を静脈内投与した時の C_{max} (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬で 7.79 \pm 3.31ng/mL 及び M9 で 0.17 \pm 0.07ng/mL であったこと、また、海外臨床試験 (2216) において本薬の [¹⁴C] 標識体 10 μ g/kg を静脈内投与した時の本薬の放射能濃度の C_{max} (平均値 \pm 標準偏差) は 3.93 \pm 1.09ng Eq/mL で、測定された本薬の代謝物の放射能濃度の最大の値は M4 で 0.32ng Eq/mL、M5 で 0.17ng Eq/mL 及び M9 で 0.36ng Eq/mL であったことより、代謝物の血漿中濃度は本薬よりも 10 倍程度低く、本薬の代謝物が有効性及び安全性に及ぼす影響は低いと考えた。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルにおける本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を経口又は静脈内投与した時の薬物動態、各動物種及びヒトにおける本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与した時の代謝及び排泄が検討された。また、ヒトにおける血球移行率を検討する *in vivo* 試験、各動物種及びヒトにおける血漿タンパク結合及び代謝を検討する *in vitro* 試験が実施された。

本薬の [¹⁴C] 標識体使用時における本薬の未変化体及び代謝物、並びに放射能の測定には

HPLC 法、液体シンチレーション法又は定量的全身オートラジオグラフィーが、非標識の本薬の未変化体及び代謝物の測定には HPLC 分離後のラジオイムノアッセイ法又は HPLC-紫外可視吸光度測定法が用いられた。

なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性の動物が用いられた。

(1) 吸収

① 単回投与試験 (試験番号 AT6264、AT6285、AT6303、AT5976、AT6304 及び DM1078 : 4.2.2.2.1~4.2.2.2.3 及び 4.2.2.2.5、4.2.2.2.6 及び 4.2.2.2.8)

ラット (白色及び有色)、雌性イヌ及びサルに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与した時の本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。また、白色ラット、雌性イヌ及びサルに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg を経口投与した時の本薬のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は、それぞれ 6.4%、12.5%及び 9.0%であり、一方で放射能としての BA はほぼ 100%であったことから、本薬は、経口投与時に大きな初回通過効果を受けることが示唆された。

<表 6 本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体単回投与時の薬物動態パラメータ>

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL, 又は ng Eq/mL)	AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL, 又は ng Eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL (L/hr/kg)	Vd _{ss} (L/kg)
ラット (白色)	i.v.	0.5	3 ^{c)}	75.7	171 ¹⁾	1.79	0.083	NA	NA
				58.3	58.9 ¹⁾	1.49	0.083	7.96	17.1
	p.o.	0.5	3 ^{c)}	119	171 ¹⁾	2.07	0.25	NA	NA
				0.964	3.94 ¹⁾	ND	0.25	NA	NA
				0.346	0.454 ²⁾	ND	0.25	NA	NA
p.o.	180 ^{b)}	3 ^{c)}	2,170	2,520 ³⁾	ND	0.25	NA	NA	
			5,600	11,300 ⁴⁾	ND	0.25	NA	NA	
ラット (有色)	i.v.	0.5	3 ^{c)}	65.5	158 ¹⁾	1.62	0.083	NA	NA
				52.9	51.9 ¹⁾	0.877	0.083	8.67	11.0
イヌ	i.v.	0.5	4	169±26	1,020±173 ⁴⁾	2.30±0.28	0.88±0.25	NA	NA
				122	194 ¹⁾	1.87	0.083	2.58	6.95
	p.o.	0.5	4	254±64	1,260±112 ³⁾	2.07±0.47	1.5±0.58	NA	NA
				16.4	24.2 ³⁾	2.17	1	NA	NA
				4.98±3.18	29.9±25.9 ⁴⁾	2.12±0.29	1.38±0.75	NA	NA
p.o.	20 ^{b)}	4	100±28	295±98 ⁴⁾	4.54±1.18	0.50±0.35	NA	NA	
			1,400±746	2,890±777 ⁵⁾	9.97±3.23	0.38±0.14	NA	NA	
サル	i.v.	0.5	3	150±52	1,620±618 ⁴⁾	6.55±0.89	1.17±0.76	NA	NA
				112	495 ⁴⁾	4.44	0.083	1.03	6.60
p.o.	0.5	1	178	2,300 ⁴⁾	ND	8	NA	NA	
			4.65	44.4 ⁴⁾	ND	8	NA	NA	

平均値±標準偏差、ただし、各試験報告書中で確認できなかったパラメータについては平均値のみで記載
上段又は下段に分かれている場合、上段は「総放射能の薬物動態パラメータ」、下段は「本薬未変化体の薬物動態パラメータ」を示した。それ以外は本薬未変化体の薬物動態パラメータである

ND : not determined, NA : not analyzed

^{a)} 投与 t 時間後の血漿中濃度から算出した値 (*¹⁾ AUC₀₋₂₄, *²⁾ AUC₀₋₄, *³⁾ AUC₀₋₈, *⁴⁾ AUC₀₋₁₈, *⁵⁾ AUC₀₋₉₆)

^{b)} 非標識体

^{c)} 各測定時点の例数

② 反復投与試験 (試験番号 AT6302 及び AT6301 : 4.2.2.2.4 及び 4.2.2.2.7)

ラット及び雌性イヌに本薬を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

＜表7 反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ＞

動物種		投与量 (mg/kg/day)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
ラット ^{b)}	投与1日目	60	1,970	3,340	ND	0.25
	投与5日目	60	2,030	2,490	ND	0.5
イヌ ^{c)}	投与1日目	6	126±43	519±437	1.74±0.36	1.56±1.20
	投与5日目	6	175±101	659±647	2.06±0.56	0.81±0.38

平均値±標準偏差、ラットについては平均値のみ記載

ND : not determined

^{a)} ラット : AUC_{0-8h}、イヌ : AUC_{0-24h}

^{b)} n=4 (各測定時点の例数)

^{c)} n=4

(2) 分布

① 単回静脈内投与時の臓器及び組織分布 (試験番号 AT6264、AT6285 及び ■■■5228-G : 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2 及び 4.2.2.3.2)

白色及び有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与し、96 時間後までの臓器・組織内放射能濃度が検討された。

白色ラットにおいては、総ての組織で投与後 0.083~4 時間に最高濃度を示し、時間の経過とともに消失した。多くの臓器・組織の各時点における放射能の組織/血漿中濃度比は 1 以上であったことから、本薬は組織移行性が高いことが示唆された。

有色ラットにおいて、総ての組織で投与後 0.083~4 時間に最高濃度を示した。有色ラットの眼球における放射能の C_{max} 及び AUC はそれぞれ白色ラットの約 12.7 倍及び約 277.4 倍と高く、投与後 96 時間においても有色ラットでは白色ラットと比較して高い放射能濃度が認められた。

また、延髄及び大脳・小脳における放射能の組織/血漿中濃度比は、白色ラットで 1.65 及び 1.17、有色ラットでは 2.55 及び 2.48 であったことから、本薬は血液脳関門を通過することが示された。

また、有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.445mg/kg を単回静脈内投与し、336 時間後までの放射能の臓器及び組織内分布が全身オートラジオグラフィーにより検討された。投与後 2 時間において、皮膚白色部、脳及び白色脂肪を除く臓器及び組織で血液中の放射能よりも高濃度の放射能が検出された。投与後 8 時間には、眼球及び皮膚有色部を除く、ほとんどの組織中で放射能濃度は減少し、投与後 96 時間には、眼球、肝臓、皮膚有色部を除き、組織及び臓器に放射能は検出されなかった。

② 血漿タンパク結合 (試験番号 CL6204 : 4.2.2.3.1)

本薬の [¹⁴C] 標識体を用いてラット、イヌ及びヒトの血漿における *in vitro* 血漿タンパク結合率が検討された。ラットにおける本薬の [¹⁴C] 標識体 255~2,010ng/mL の濃度範囲での血漿タンパク結合率は 46.0~49.1%であった。イヌにおける本薬の [¹⁴C] 標識体 75~600ng/mL の濃度範囲での血漿タンパク結合率は 63.4~68.5%であった。ヒトにおける本薬の [¹⁴C] 標識体 5~412ng/mL の血漿タンパク結合率は、61.0~63.0%であった。

③ 血球移行性 (試験番号 AT6264 及び 2216 : 4.2.2.2.1 及び 5.3.3.1.3)

白色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg を単回静脈内投与した時の放射能の血液/血漿中濃度比は 1.37~1.63 であった。また、健康成人に本薬の [¹⁴C] 標識体 10µg/kg を単回

静脈内投与した時の放射能の血液/血漿中濃度比は 1.10~1.24 であり、本薬は血球に分布することが示された。

④ ラットにおける胎盤通過性 (試験番号 5228-G : 4.2.2.3.2)

妊娠 16 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.445mg/kg を単回静脈内投与した時の臓器及び組織内放射能が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

母体組織については、血液、肺、肝臓、腎臓、副腎、乳腺、羊水、胎盤、子宮、卵巣、胎膜における放射能濃度が測定され、投与後 2 時間の各組織における放射能濃度は胎膜、腎臓、肺、肝臓、子宮、副腎、乳腺、卵巣、胎盤の順で、いずれの組織及び臓器でも、血液中放射能濃度の 6.21~1.66 倍と、血液中の放射能よりも高濃度の放射能が検出された。羊水の放射能濃度は母体の血液中放射能濃度より低かった。胎児組織については、脳、肺及び肝臓における放射能濃度が測定され、放射能濃度は母体血液中放射能濃度と比べ、肝臓で 1.49 倍、肺で 0.87 倍及び脳で 0.85 倍であった。

投与後 24 時間では、母体の胎膜及び肝臓の放射能濃度はそれぞれ投与後 2 時間値の 11% 及び 4% まで減少し、他の母体の組織及び臓器、並びに胎児の組織及び臓器では放射能は認められなかった。投与後 96 時間では、母体の肝臓の放射能濃度は投与後 2 時間値の 0.9 % まで減少し、それ以外の検討された総ての組織及び臓器では放射能は認められなかった。

(3) 代謝

① 本薬の代謝物について

i) *in vitro* における検討 (試験番号 PALO-00-02、PALO-02-01 及び PALO-98-02 : 5.3.2.2.1、5.3.2.2.2 及び 5.3.2.2.3)

ヒト肝ミクロソームと本薬の [¹⁴C] 標識体をインキュベーションした結果、本薬は 2 又は 3 種の水酸化体に代謝されることが確認され、そのうちの 2 つは M9 及び M4 であった。

また、ヒト肝ミクロソーム、凍結肝細胞及び新鮮肝スライスに本薬の [¹⁴C] 標識体 5µM 及び 100µM を添加したところ、最終製剤に %以下の含量で含まれる本薬の である 類縁物質B* の生成は認められなかった。

ii) *in vivo* における検討 (試験番号 PALO-01-12、AT6264、AT6285、AT5976 及び DM1078 : 4.2.2.4.1、4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.5 及び 4.2.2.2.8)

白色及び有色ラット、雌性イヌ、並びにサルに本薬の [¹⁴C] 標識体を静脈内投与及び経口投与した時の血漿中及び尿中の代謝物が検討された。本薬の代謝物として、14 種類の代謝物が検出され、1 種類以上の動物で血漿中放射能の AUC に対する割合又は尿中排泄率が 10%を超えた代謝物、又はヒトで検出された代謝物 (海外第 I 相単回投与試験 (2216) 参照) は、M1 (6-*R*-hydroxy 体)、M2 (構造未同定)、M3 (hydroxy 体)、M4 (6-*S*-hydroxy 体)、M5 (6-keto 体)、M6 (keto 体)、M8 (構造未同定)、M9 (*N*-oxide 体)、M11 (構造未同定)、及び M12 (dihydroxy 体) であった。

ア) 血漿中の代謝物について

白色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内投与した時の血漿中総放射能の

*新薬承認情報提供時に置換えた。

AUC について、未変化体が 34.5%、M1 が 27.1%及び M12 が 11.6%を占め、静脈内投与後の M1 及び M12 の t_{max} は 0.25~1 時間であった。有色ラットにおいても同様の傾向であった。

イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内投与した時の血漿中総放射能の AUC について、M1 が 20.6%、未変化体が 19.0%、M2 が 17.5%及び M3 が 15.4%を占め、代謝物の t_{max} は 0.083~4 時間であった。

サルに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内投与した時の血漿中総放射能の AUC について、未変化体が 30.6%、M8 が 20.8%及び M9 が 9.8%を占め、代謝物の t_{max} は 1~6 時間であった。

一方、本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg 経口投与時の主な代謝物は白色ラットで M1、M12 及び M6、イヌで M1、M3 及び M2、また、サルで M4、M11 及び M1 であった。ラット、イヌ及びサルのいずれの動物種においても、血漿中濃度に占める未変化体の放射能の割合が約 2%であった。

イ) 尿中に排泄された代謝物について

白色及び有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内又は経口投与した時の主な尿中代謝物は M1 及び M12 であった。

イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内又は経口投与した時の主な尿中代謝物は M1、M2、M3、M4 及び M5 であった。

サルに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg を静脈内投与した時の主な尿中代謝物は M3、M4、M8、M9 及び M14 (*N*-oxo-6-*R*-hydroxy 体) であり、経口投与時の主な尿中代謝物は M1、M4 及び M11 であった。

なお、健康成人に本薬の [^{14}C] 標識体 10 μ g/kg を静脈内投与した時、尿中には主に未変化体が検出され、投与量の 39.3%を占めた。代謝物としては、M4 及び M9 が検出され、投与量に占める代謝物の放射能の割合はそれぞれ 10.9%及び 12.5%であった (「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相単回投与試験 (2216)」の項参照)。

② 本薬の代謝に関与するヒト CYP 分子種 (試験番号 PALO-98-02 : 5.3.2.2.3)

ヒト肝ミクロソームにおいて、本薬の M9 及び水酸化体への代謝活性と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A) の代謝活性の相関性が検討され、CYP2D6 のみ有意な相関が認められた。

また、発現系 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4) における K_m 値 (μ M) 及び V_{max} 値 (pmol/min/mg protein) は、それぞれ、M9 の生成について、CYP1A1 : 39 \pm 11 及び 11.6 \pm 0.8、CYP2D6 : 41 \pm 15 及び 34.0 \pm 3.6、CYP3A4 : 39 \pm 38 及び 4.9 \pm 0.8、極性代謝物の生成について、CYP1A1 : 93 \pm 29 及び 22.7 \pm 2.7、CYP1A2 : 104 \pm 48 及び 11.4 \pm 2.1、CYP2D6 : 55 \pm 6 及び 59.7 \pm 2.1、CYP3A4 : 287 \pm 111 及び 10.8 \pm 2.3 であった。

以上より、本薬の代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP2D6 であり、CYP3A4 及び CYP1A2 も本薬の代謝に関与すると考えられた。

③ ヒトにおける本薬の酵素阻害及び酵素誘導作用 (試験番号 PALO-98-02 : 5.3.2.2.3)

本薬による CYP 分子種の阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用が検討され、本薬 300~600 μ M の高濃度条件下で、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して競合的な阻害が認められた (それぞれ、 K_i 値 201 \pm 52 μ M、118 \pm 13 μ M 及び 423 \pm 119 μ M)。しかし、この阻害作用は臨床用量での本薬の最高血中濃度 (2.277ng/mL (約 8nM)) と比較して、高濃度で認められていることから、臨床用量下での本薬による CYP 分子種の阻害作用は認められないと申請者は考察している。また、M9 については、CYP 分子種の阻害作用は認められなかった。

本薬による CYP 分子種の誘導作用について、ヒト非凍結肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4/5 について検討した結果、酵素誘導作用は認められなかった。

④ ラットにおける本薬の酵素誘導作用 (試験番号 ████████ : 4.2.2.4.2)

ラットに本薬 0.0445~4.45mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した時の CYP 含量、cytochrome b5 含量、NADPH-cytochrome c reductase 活性、Aminopyrine *N*-demethylase 活性、Aniline hydroxylase 活性、7-ethoxycoumarin deethylase 活性、4-Methylumbelliferone UDP-glucuronosyltransferase 活性を測定した結果、本薬による酵素活性への影響は認められなかったことから、本薬が肝臓の薬物代謝酵素誘導作用を有さないことが示唆された。

(4) 排泄

① 尿、糞及び胆汁中排泄 (試験番号 ██████-5429-G、AT6264、AT6285、AT5976 及び DM1078 : 4.2.2.5.1、4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.5 及び 4.2.2.2.8)

ラット、雌性イヌ及びサルに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与した時の尿中及び糞中排泄率は表 8 のとおりであった。

<表 8 本薬単回投与時の尿及び糞中排泄率>

動物種	投与経路	例数	時点	尿中排泄率 (%)	未変化体の割合 (%)	糞中排泄率 (%)
ラット (白色)	静脈内	6	0-96 時間	56.2 \pm 9.1	4.43 ^{a)}	33.9 \pm 6.4
	経口	6	0-96 時間	50.8 \pm 4.2	ND	40.7 \pm 5.4
ラット (有色)	静脈内	6	0-96 時間	50.9 \pm 6.5	5.76 ^{b)}	ND
イヌ	静脈内	4	0-168 時間	77.3 \pm 4.4	0.90 ^{c)}	13.5 \pm 4.7
	経口	4	0-168 時間	75.4 \pm 12.5	0.029 ^{d)}	18.5 \pm 10.5
サル	静脈内	3	0-168 時間	69.7 \pm 13.1	5.95	ND
	経口	1	0-168 時間	78.4	ND	ND

平均値 \pm 標準偏差、ND : not determined

^{a)}0-96 時間、^{b)}0-24 時間、^{c)}0-48 時間、^{d)}0-72 時間

④ ラットにおける乳汁移行性 (試験番号 AE-5228-G : 4.2.2.3.2)

分娩後 11 日目の授乳中ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.445mg/kg を単回静脈内投与した時の乳汁中及び血漿中放射能濃度を検討した。乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間で 290.1ng Eq/mL を示した後経時的に減少し、投与後 48 時間以降は検出限界未満であった。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度比は、投与後 8 時間まで 5.95~6.16 であった。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬のメラニン親和性について

機構は、ラットに本薬を単回静脈内投与した時の臓器及び組織分布の検討において、有色ラットでは白色ラットよりも高濃度で本薬が検出されており、特に眼球及び皮膚では長時間にわたって本薬が検出されていることから、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえて、本薬がメラニン含有組織に影響を及ぼす可能性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（2330、PALO-99-03、PALO-99-04 及び PALO-99-05）を併合解析し、臨床試験で認められた有害事象を解析したところ、本薬群において眼及び皮膚に関連する有害事象の発現率に明らかな人種差は認められなかった。また、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（10037010、10037020、10037030 及び 10037040）の併合解析において、本薬群における眼及び皮膚組織に関連する有害事象の発現率に、海外 4 試験と比較して国内で発現率が高い傾向は認められなかった。なお、国内試験では、海外で認められなかった色素沈着に関する有害事象の発現が認められたが、いずれの事象も臨床的に問題となる程度ではなかった。

以上より、本薬のメラニン含有組織に対する安全上の懸念はないと考える。

機構は、イヌの 9 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（PALO-99-10）における雄性イヌの第 40 週目では、ヒトにおける臨床用量付近である 10µg/kg 投与時と比較して、未変化体及び M9 について高い曝露が得られているが、当該毒性試験においてメラニン含有組織である眼及び皮膚に対する本薬の影響は認められていないこと、国内外の臨床試験において、眼及び皮膚組織に関連する有害事象の発現状況について白色人種と有色人種間で特段差異が認められていないこと、本薬は基本的に連日反復投与されないことから、現時点において、本薬のメラニン親和性に起因する安全上の懸念は少ないと考える（PALO-99-10 試験における雄性イヌの第 40 週目の $AUC_{0.167-24}$ （平均値±標準偏差）：本薬 2,205.0±734.0ng・h/mL 及び M9 890.06±398.53ng・h/mL、国内第Ⅰ相単回投与試験〈0100〉の AUC_{0-24} ：本薬 22.6±3.38ng・h/mL 及び M9 2.67±0.99ng・h/mL）。

(2) 本薬の薬物動態の性差について

トキシコキネティクスにおける検討から、ラット 104 週間反復経口投与試験（PALO-98-03）において雄より雌で C_{max} 及び AUC（平均値）が高値を示しているのに対し（雄： C_{max} 99.84ng/mL 及び AUC_{0-24} 215.3ng・h/mL、雌： C_{max} 392.70ng/mL 及び AUC_{0-24} 662.4ng・h/mL 〈15mg/kg 投与群の第 52 週目〉）、ラット 26 週間反復静脈内投与試験（PALO-99-08）では雌より雄で C_{max} 及び AUC（平均値）が高い傾向にあること（雄： C_{max} 2,460.66ng/mL 及び $AUC_{0.167-24}$ 3,787.41ng・h/mL、雌： C_{max} 1,779.42ng/mL 及び $AUC_{0.167-24}$ 2,155.70ng・h/mL 〈10mg/kg 群の第 26 週目〉）、また、同様にマウス 104 週間反復経口投与試験（PALO-99-18）においても雌より雄で C_{max} 及び AUC（平均値）が高値を示していることから（雄： C_{max} 310.34ng/mL 及び AUC_{0-24} 1,167ng・h/mL、雌： C_{max} 166.90ng/mL 及び AUC_{0-24} 521ng・h/mL 〈10mg/kg 投与群の第 52 週目〉）、動物種及び投与経路によって本薬の薬物動態に性差が認められた原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

ラットでは、本薬の [¹⁴C] 標識体投与時の放射能濃度及び本薬未変化体の BA から、本薬は吸収が良好であるものの初回通過効果の影響を大きく受けることが示唆されていること（「<提出された資料の概略>(1) 吸収 ① 単回投与試験」の項参照）、及び雄の代謝能が雌より高い可能性が示唆されていることから（Biochim Biophys Acta 1097: 187-192, 1991）、ラットに本薬を経口投与した時に認められた C_{max} 及び AUC の性差は、肝代謝能の差が現れたと考えられる。一方、静脈内投与では、初回通過効果を受けないため、経口投与時に認められたような C_{max} 及び AUC の性差が現れなかったと考えるが、雄の方が C_{max} 及び AUC が高くなった原因は不明である。なお、経口及び静脈内の両投与経路とも、消失過程における血中濃度推移に雌雄で差は認められなかったことから、C_{max} 及び AUC の性差は消失過程に起因するものではないと考える。

マウスにおいても、消失過程における血中濃度推移に雌雄で差は認められていないが、静脈内投与での検討をしておらず、投与経路による薬物動態の差異の有無及び静脈内投与時の性差の原因は不明である。

なお、ヒトにおいては、健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験（PALO-02-12）の体重補正した薬物動態パラメータに性差は認められず、国内及び海外第 II 相試験（I0037010 及び 2330）を対象に実施した母集団薬物動態解析（07DA35）、及び海外第 III 相試験（PALO-99-03、PALO-99-04 及び PALO-99-05）を対象に実施した母集団薬物動態解析（PALO-99-33）において、性別は有意な共変量ではなかった。

機構は、動物で性差が認められた原因は明らかではないものの、ヒトにおける本薬の薬物動態について、健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験（PALO-02-12）の体重補正した薬物動態パラメータにおいて特に性差は認められないこと、母集団薬物動態解析（PALO-99-33）から、本薬の臨床薬物動態に性差が認められる可能性は小さいと考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験はパロノセトロン塩酸塩又は遊離塩基を用いて実施されているが、投与量については遊離塩基換算で表記されている。なお、特に言及しない限り、雌雄の動物が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験（試験番号 AT5921、711-M-92、711-R-91、AT5939、743-R-90、AT6284、710-D-91、AT5922、744-D-90 及び AT6268 : 4.2.3.1.1~10）

マウス、ラット及びイヌを用いた静脈内投与試験及び経口投与試験が実施された。

静脈内投与時に、マウス及びラットで 30mg/kg 以上で死亡例が認められたが、イヌでは 20mg/kg まで投与され、痙攣が認められたものの死亡例は認められなかった。経口投与時に、マウスで 250mg/kg 以上、ラットで 500mg/kg 以上、イヌで 100mg/kg で死亡例が認められた。

いずれの動物種でも死亡例では痙攣と虚脱が認められており、その他の所見として活動性低下、振戦、運動失調、努力性呼吸、嘔吐（イヌのみ）等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた静脈内投与試験、並びにマウス、ラット及びイヌを用いた経口投

与試験が実施された。

各反復投与毒性試験における無毒性量での AUC とヒトの臨床投与条件下での AUC₀₋₂₄ (25.14±6.28ng・hr/mL：高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (10037010)) を比較した場合、静脈内投与では最も安全域が狭いと考えられるラット 26 週間投与試験 (PALO-99-08) においても約 60 倍を超える安全域が得られた。一方、経口投与では静脈内投与と比較すると無毒性量での AUC は低値であった。

主な個々の反復投与毒性試験の概略は以下のとおりである。

① ラット 1 ヶ月及び 26 週間静脈内投与試験 (試験番号 AT5962 及び PALO-99-08 : 4.2.3.2.2~4.2.3.2.3)

1 ヶ月間投与試験では、0、1、3 及び 10mg/kg/日が投与され、10mg/kg/日投与群で投与直後に一過性の発声が認められた以外は特記する所見は認められず、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

26 週間投与試験では、0、2、7 及び 10mg/kg/日¹² (4 週間回復群あり) が投与され、本薬投与に関連した死亡例は 10mg/kg/日投与群で認められた。10mg/kg/日投与群では、痙攣、驚愕反応の亢進、異常歩行、挙尾等の症状が認められたが、その他に本薬投与に関連する所見は認められず、無毒性量は 7mg/kg/日と判断された。

② イヌ 1 ヶ月及び 9 ヶ月間静脈内投与試験 (試験番号 AT5963 及び PALO-99-10 : 4.2.3.2.7 ~8)

1 ヶ月間投与試験では、0、1、3 及び 10mg/kg/日が投与され、10mg/kg/日投与群で流涎等の一般状態の変化と血清カルシウム及びコレステロールの軽度な低値が認められたが、その他の所見は認められず、無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

9 ヶ月間投与試験では、0、1、3 及び 6mg/kg/日¹³ (4 週間回復群あり) が投与され、10mg/kg/日投与時に痙攣、運動失調、行動抑制、嘔吐、軟便等の所見が認められ、1 例安楽死された。減量後の 6mg/kg/日投与では本薬投与に関連した所見は認められず、無毒性量は 6mg/kg/日と判断された。

③ マウス 3 ヶ月間経口投与試験 (試験番号 AT6751 : 4.2.3.2.1)

0、30、60、90 及び 120mg/kg/日が投与され、90mg/kg/日投与群の雄及び 120mg/kg/日投与群の雌雄で本薬投与に関連した死亡例が認められており、これらの動物では努力性呼吸、痙攣、虚脱等の一般状態が観察された。90mg/kg/日以上投与群の雌で尿タンパクの増加、120mg/kg/日投与群の雄で副生殖器の重量減少が認められたが、本薬投与に関連すると考えられる病理組織学的変化は認められておらず、無毒性量は 60mg/kg/日と判断された。

④ ラット 1 ヶ月及び 3 ヶ月間経口投与試験 (試験番号 AT6329 及び AT6665 : 4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.5)

1 ヶ月間投与試験では、0、6、18、60 及び 180mg/kg/日が投与され、本薬投与に関連した

¹² 10mg/kg/日群は初日は 14mg/kg/日が投与されたが、痙攣等の所見が高頻度で認められたため、投与 2 日目より 10mg/kg/日に減量された

¹³ 6mg/kg/日群は 5mg/kg/日で投与開始し、1 週間後に 10mg/kg/日に増量したところ、増量後 2 日間で重篤な所見が認められたため、6mg/kg/日に減量された

死亡例は認められなかった。60mg/kg/日投与群の雄でビリルビン及び中性脂肪の増加、180mg/kg/日投与群で体重増加抑制、粗毛等の一般状態の悪化所見に加え、雄で精巣の精上皮の変性・壊死、肝細胞の小葉中心性腫大、雌で胸腺リンパ球の枯渇等が認められた。無毒性量は18mg/kg/日と判断された。

3 ヶ月間投与試験では、0、18、60、120 及び 180mg/kg/日が投与され、180mg/kg/日投与群で本薬投与に関連した死亡例が認められた。60mg/kg/日以上の投与群では、体重増加抑制（雄のみ）、中性脂肪の増加、骨梁の減少、精巣の萎縮等の所見、120mg/kg/日以上の投与群では、これらに加え、一般状態の悪化した個体が増加し、ビリルビンの増加や胸腺の萎縮等の所見も認められた。また、180mg/kg/日投与群では、副腎球状帯の肥大、骨髓細胞の減少、甲状腺濾胞上皮の肥厚等の所見も認められた。無毒性量は 18mg/kg/日と判断された。

⑤ イヌ 1 ヶ月、3 ヶ月及び本薬のカプセル剤投与による 3 ヶ月間経口投与試験（試験番号 AT6328、AT6787 及び PALO-02-13 : 4.2.3.2.10、4.2.3.2.11 及び 4.2.3.2.17）

1 ヶ月間投与試験では、0、2、6 及び 20mg/kg/日が投与され、死亡例は認められなかった。20mg/kg/日投与群で ALP、総タンパク及びコレステロールの低値や精巣重量の低値が認められたが、病理組織学的な変化はなく、無毒性量は6mg/kg/日と判断された。

3 ヶ月間投与試験では、0、3、10 及び 20mg/kg/日¹⁴が投与され、20mg/kg/日投与群の雄 1 例で死亡が認められた。20mg/kg/日投与群では心電図 QT 及び ST 間隔の延長が認められたが、その他に投与に関連すると考えられる所見は認められておらず、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

本薬のカプセル剤を用いた 3 ヶ月間投与試験では、0、2、10 及び 40mg/kg/日で 1 日 2 回分割投与され、死亡例は認められなかった。40mg/kg/日投与群において、嘔吐の発現頻度の増加、グロブリン及びコレステロールの低値等が認められたが、病理組織学的な変化はなく、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

(3) 幼若動物を対象とした毒性試験（試験番号 PALO-99-25、PALO-99-12、PALO-02-05、PALO-99-41 及び PALO-99-22 : 4.2.3.2.12～4.2.3.2.16）

ラットを用いた皮下投与試験及びイヌを用いた静脈内投与試験が実施された。いずれの動物種でも本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。

ラットでは生後 4 日齢から投与開始され、28 日及び 31 日間投与試験（0、5、15 及び 25mg/kg/日）が実施された。投与局所の刺激性に伴う変化が本薬群全群で認められたが、28 日間投与試験ではその他に投与に関連した所見は認められず、無毒性量は 25mg/kg/日と判断された。31 日間投与試験では 15mg/kg/日以上の投与群でヘモグロビンの低下及びアルブミンの低下、25mg/kg/日投与群で肝重量の低値（雄）や胸腺重量の低値（雌）が認められており、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

イヌでは生後 2 週齢から 28 日間の静脈内投与試験（0、1、3 及び 6mg/kg/日）が実施され、本薬投与に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 6mg/kg/日と判断された。

¹⁴ 20mg/kg 群は 25mg/kg/日で投与開始されたが、痙攣等の所見が認められたため、投与 2 週以降 20mg/kg/日に減量された

(4) 遺伝毒性試験 (試験番号 0400、0402、0401、0399 及び PALO-99-38 : 4.2.3.3.1~4.2.3.3.5)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験 (静脈内投与) 及び雄性ラットを用いた肝細胞の不定期 DNA 合成試験 (静脈内投与) が実施された。

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (0401) では、本薬 201ng/mL において構造異常の増加が認められたが、臨床推奨用量における C_{max} から十分に乖離した濃度での変化であり、また、*in vivo* 試験においては陰性結果が得られていることから、問題はないものと判断されている。(健康成人に対して本薬の臨床予定用量付近の用量 (10µg/kg) を静脈内投与した時の C_{max} は 7.8 ± 3.3 ng/mL (国内第 I 相単回投与試験 (0100))、及び悪性腫瘍患者に対して本薬 0.75mg を静脈内投与した時の C_{max} は 2.3 ± 0.6 ng/mL (国内第 II 相試験 (10037010)) であった。)

(5) がん原性試験 (試験番号 PALO-99-18、PALO-98-03、PALO-02-06、PALO-02-14、AT7455 及び AT7464 : 4.2.3.4.1~6)

マウス及びラットを用いた経口投与時のがん原性試験 (2年間) が実施された。

マウスがん原性試験 (0 (対照 1)、0 (対照 2)、10、30 及び 60mg/kg/日) では、本薬投与に関連するがんの発生は認められなかった。

ラットがん原性試験 (雄 : 0 (対照 1)、0 (対照 2)、15、30 及び 60mg/kg/日、雌 : 0 (対照 1)、0 (対照 2)、15、45 及び 90mg/kg/日) では、高用量群 (雄の 60mg/kg/日投与群及び雌の 90mg/kg/日投与群) で死亡率の増加が認められた。膵臓及び下垂体の増殖性病変の発現率の上昇が総ての本薬投与群の雄性動物で認められた。また、高用量群のみで副腎、肝、甲状腺、乳腺、皮膚及び尾の増殖性病変の発現率上昇が認められた。本薬が遺伝毒性を有しないと考えられること、腫瘍発生のパターンが通常自然発生的に認められる腫瘍と同様であること等から、本薬のラットにおける発がん性はエピジェネティックな作用によるものであると推察されている。また、これらの腫瘍はヒトに対して予定臨床投与量時に得られる曝露量を上回る曝露量で長期間反復投与した時の結果であることから、本薬の予定臨床用法・用量では発がんのリスクは小さいものと判断されている。

(6) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び初期胚発生に関する検討 (試験番号 AT6267、AT6700 及び AT6750 : 4.2.3.5.1~4.2.3.5.3)

雄性ラットの受胎能に関する静脈内投与試験 (0、1、3 及び 10mg/kg/日 : 雄動物に交配前 2 週間及び交配期間中 4 週間投与) では、10mg/kg/日投与群で胚の着床前死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められ、無毒性量は親動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、親動物の生殖能及び次世代に対して 3mg/kg/日と判断されている。

雄性ラットの受胎能に関する経口投与試験¹⁵ (0、18、60 及び 120mg/kg/日 : 雄動物に交

¹⁵ ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (AT6665) における動物を一部使用

配前 61～63 日間投与) では、120mg/kg/日投与群において全例で妊娠が成立しなかった (ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験〈AT6665〉で認められた精巣毒性所見〈精細管萎縮〉と関連すると考えられた)。60mg/kg/日投与群においては胚の着床前死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められ、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代に対し、いずれも 18mg/kg/日と判断されている。

雌性ラットの受胎能に関する経口投与試験 (0、9、30 及び 60mg/kg/日：雌動物に交配前 2 週間及び妊娠後 9 日目まで投与) では、60mg/kg/日投与群において交尾率及び受胎率の低値が認められたことから、無毒性量は親動物の一般毒性に対して 60mg/kg/日、親動物の生殖能に対して 30mg/kg/日、次世代に対して 60mg/kg/日と判断された。

② 胚・胎児に関する検討 (試験番号 703-R-94、AT6756、704-B-94 及び AT6755 : 4.2.3.5.4～4.2.3.5.7)

ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 (0、18、60 及び 120mg/kg/日：妊娠 7 日目～16 日目まで投与) では、120mg/kg/日投与群の母動物で体重増加量の低値が認められ、胎児においては 60mg/kg/日以上投与群で骨化遅延を伴う胎児体重の低値が用量依存的に認められた。無毒性量は親動物の一般毒性に対して 60mg/kg/日、親動物の生殖能に対して 120mg/kg/日、次世代に対して 18mg/kg/日と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 (0、18、60 及び 120/90¹⁶mg/kg/日：妊娠 7 日目～19 日目まで投与) では、120/90mg/kg/日投与群で 11 例の親動物に死亡が認められ、これらの動物の大部分は死戦期に生じたと考えられる呼吸器系の所見が認められたが、その他に親動物、胎児共に異常所見は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性に対して 60mg/kg/日、親動物の生殖能及び次世代に対して 120/90mg/kg/日と判断された。

③ 周産期の発育に関する検討 (試験番号 PALO-99-13 : 4.2.3.5.8)

ラットにおける周産期の発育に関する経口投与試験 (0、9、30 及び 60mg/kg/日：妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで投与) では、60mg/kg/日投与群の 2 例で全出生児の死亡が認められた。同群の F₁ 児では他にも生後 7～14 日に対照群と比較して死亡例が多く認められ、母動物では顔を前肢でこする動作、及び授乳期間の初期における体重増加の抑制が認められた。また、F₁ 児の体重は離乳後の一時期に低値を示したが、その後の体重変化に対照群との差は認められなかった。F₁ 児の発達や生殖能等には投与に関連した影響は認められておらず、F₂ 児に対する影響も認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代に対していずれも 30mg/kg/日と判断された。

(7) 局所刺激性試験 (試験番号 AT5923 及び PALO-99-30 : 4.2.3.6.1 及び 4.2.3.6.2)

0.05 及び 0.15mg/mL 製剤、並びに 10mg/mL 製剤を静脈内投与した時、いずれにおいても血管刺激性は認められなかった。

¹⁶ 死亡率が高値であったため、投与 1～4 日に 90mg/kg/日に減量した

(8) その他の毒性試験

① 光毒性試験 (試験番号 PALO-01-14 : 4.2.3.7.1.1)

本薬はメラニン親和性が示されているため、BALB/c3T3 マウス細胞のニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験が実施されたが、陰性と判断された。

② 光遺伝毒性試験 (試験番号 PALO-01-16 : 4.2.3.7.1.2)

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた光染色体異常誘発能試験が実施され、陽性結果が得られた条件もいくつか認められているが、再現性に乏しく、また背景値の範囲内の変化である場合も多く、明確な光遺伝毒性を示唆する結果は得られていないと、申請者は説明している。臨床での曝露条件をはるかに上回る曝露条件下においても明確な光遺伝毒性が認められないという点から、本薬の臨床使用条件下で、光遺伝毒性が問題となる可能性は極めて低いものと考えられる。

③ 光刺激及び光アレルギー試験 (試験番号 PALO-01-15 : 4.2.3.7.1.3)

モルモットを用いて実施され、光刺激性及び光アレルギー誘発性共に陰性と判断された。

④ 不純物に関する毒性試験 (試験番号 AT5515、AT5516、AT5355、AT5356、AT5064、AT5039、AT5069、AT5479、AT5116、AT6261、AT6254、AT6239、AT6238、AT5081、AT6205、AT6057、AT6240、AT6346、 0354、 0355 及び 0371 : 参考資料)

本薬の不純物として 類縁物質B* 及び 類縁物質A* が原薬又は製剤中に存在し、安全性確認の閾値（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」〈平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発 第 1216001 号〉及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」〈平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発 第 0624001 号〉参照）を超えている。

類縁物質B* については、経口及び静脈内投与における単回及び反復投与試験に加え、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験等も実施されており、本薬に比べ若干毒性が強い可能性が示唆されているものの毒性プロファイルは類似しており、規格値上限まで含有していたとしても本薬の毒性プロファイルに影響を与える可能性は低いと予測される。

類縁物質A* については 5-HT₃ 受容体に対する薬理活性が本薬の 1/10 であることから、毒性試験は実施されておらず、安全性上のリスクはないものと判断されている（「<機構における審査の概略> (1) 本薬の不純物に関する毒性について」の項参照）。

<機構における審査の概略>

以下の (1) 及び (2) を踏まえ、機構は、本薬の毒性について以下のように考える。

動物における毒性の発現が認められた用量における曝露量と予定臨床用量における曝露量との間に比較的大きな安全域が存在すること、本薬の臨床使用方法が基本的に単回投与であり、繰り返し投与されるとしても投与間隔がある程度おいて投与されることから、本薬の使用に際して毒性学的に大きな問題点はないと判断した。

*新薬承認情報提供時に置換えた。

(1) 本薬の不純物に関する毒性について

機構は、本薬の不純物として製剤中に含まれる 類縁物質A* の安全性評価について、薬理作用が 1/10 という理由のみでは当該不純物の安全性に問題がないと結論することはできないと考え、類縁物質A* の安全性について、再度考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラット及びイヌの長期反復投与毒性試験（ラット 26 週間静脈内投与試験（PALO-99-08）及びイヌ 9 ヶ月間静脈内投与試験（PALO-99-10））で使用された本薬のバッチには 類縁物質A* が 0.19~0.21%含有されていた。また、いずれの反復投与毒性試験においても本薬の無毒性量は 6~7mg/kg/日であったことから、類縁物質A* の含有量を基に算出した 類縁物質A* の無毒性量は、少なくとも 11µg/kg/日と推定される。仮に製剤の規格値上限（ %) まで 類縁物質A* が含有されていたとしても、本薬の予定臨床用量（0.75mg/日）に含まれる 類縁物質A* は µg/kg/日（50kg 換算）であることから、類縁物質A* の無毒性量（11µg/kg/日）はこれを大きく上回っている。

以上から、類縁物質A* の安全性は担保できていると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 生殖発生毒性試験における投与経路について

機構は、ラットの反復投与毒性試験において、静脈内投与と経口投与で毒性プロファイルに大きな差異が認められるにも拘らず、生殖発生毒性試験の大部分において臨床投与経路ではない経口投与を選択した理由、及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の開発当初、臨床投与経路として静脈内投与又は経口投与のいずれの製剤が選択されても安全性を担保できるように、経口投与による生殖発生毒性試験を実施した経緯がある。ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（AT6665）の最終投与週における本薬 120mg/kg/日群の AUC₀₋₅ については、ラット 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（PALO-99-08）の最終投与週における本薬 10mg/kg/日群の AUC_{0.167-24} を上回る曝露量が得られている。

また、ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg を投与した試験（AT6264）において、経口投与後の主代謝物（M1 及び M12）の曝露量は、静脈内投与後の曝露量より高い傾向にあることが示されており、ヒトに本薬を静脈内投与した際に認められた主要な代謝物（M4 及び M9）の C_{max} 及び AUC_{0-inf}（国内第 I 相単回投与試験（0100））は、本薬の [¹⁴C] 標識体をラットに投与した試験（AT6264）における経口投与時の M4 及び M9 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ よりも明らかに低かった。

さらに、雄受胎能を検討したラット生殖発生毒性試験（AT6700 及び AT6267）及びラット 1 ヶ月間反復投与毒性試験の経口及び静脈内投与における毒性プロファイルを比較しても、静脈内投与における試験結果は経口投与における試験結果に包含されるものと考えられた。

以上から、経口投与による生殖発生毒性試験結果は本薬の安全性プロファイルを評価する上で適切な試験系であると考えた。

機構は、申請者の回答を了承した。

*新薬承認情報提供時に置換えた。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験として評価資料 13 試験（ヒト試料を用いた *in vitro* 試験を除く）が提出された。評価資料の概略は以下のとおりであるが、海外臨床薬理試験の安全性については、特段の事象が認められない限り、有害事象発現率、死亡例及び重篤な有害事象のみ記載することとした。

なお、臨床試験に使用された製剤は、有効成分として本薬の塩酸塩を含むが、投与量は総て本薬の遊離塩基量として表記している。

血漿中及び尿中の本薬未変化体及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー分取後の分画のラジオイムノアッセイ（HPLC-RIA）、高速液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー（LC/MS）、高速液体クロマトグラフィー-紫外吸光検出法（HPLC-UV）及び高速液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）により測定された。

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 ② 血漿タンパク結合、及び (3) 代謝 ① 本薬の代謝物について、② 本薬の代謝に関与するヒト CYP 分子種、及び ③ ヒトにおける本薬の酵素阻害及び酵素誘導作用」の項に記載した。

(2) 国内第 I 相単回投与試験（試験番号 0100 : 5.3.3.1.1<1994 年 11 月～1995 年 3 月>）

20～45 歳の健康成人男性（目標症例数 32 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 3 μ g/kg、10 μ g/kg、30 μ g/kg 及び 90 μ g/kg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 32 例（プラセボ群 8 例、本薬群 24 例〈各群 6 例〉）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬及び代謝物 M9 の薬物動態パラメータ及び尿中排泄率を表 10 及び表 11 に示した。

<表 10 本薬単回静脈内投与時の未変化体の薬物動態パラメータ及び尿中排泄率>

投与量 (μ g/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	V_d (L/kg)	CL_{int} (mL/min/kg)	$CL_{r, 0-12h}$ (mL/min/kg)	尿中排泄率 (%)
3	4.68 \pm 4.68	0.692 \pm 1.62	30.8 \pm 9.22	15.2 \pm 4.58	8.81 \pm 1.38	3.50 \pm 0.817	0.803 \pm 0.153	22.1 \pm 7.96
10	7.79 \pm 3.31	0.0167 \pm 0.00	34.1 \pm 3.75	51.2 \pm 9.44	9.85 \pm 1.90	3.37 \pm 0.747	0.860 \pm 0.218	24.9 \pm 5.52
30	23.3 \pm 32.3	0.131 \pm 0.184	31.3 \pm 3.55	208 \pm 68.3	6.96 \pm 1.75	2.58 \pm 0.667	0.801 \pm 0.191	30.6 \pm 4.25
90	52.6 \pm 36.7	0.0694 \pm 0.0452	36.8 \pm 4.72	561 \pm 129	8.70 \pm 1.24	2.78 \pm 0.549	1.01 \pm 0.174	35.5 \pm 8.72

平均値 \pm 標準偏差 (n=6)

<表 11 本薬単回静脈内投与時の代謝物 M9 の薬物動態パラメータ及び尿中排泄率>

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	$CL_{r, 0-168}$ (mL/min/kg)	尿中排泄率 (%)
3	0.0933±0.0545 ^{a)}	42.7±67.0 ^{a), b)}	ND	ND	50.4±49.7 ^{a)}	12.1±4.13
10	0.170±0.0669	6.67±4.33	37.4±19.2	6.70±2.76	8.31±3.67	16.4±5.43
30	0.319±0.115	3.34±2.06	24.3±2.30	11.1±2.54	9.11±1.59	14.8±1.34
90	0.777±0.137	2.83±1.33	34.0±3.15	33.3±5.05	9.93±3.08	19.6±5.22

平均値±標準偏差 (n=6)、ND: 血漿中濃度が定量限界未満のため、算出できなかった

^{a)} n=3

^{b)} 投与後 120 時間時点のみで定量可能な血漿中 M9 濃度を示した被験者が 1 例いたため、他群と比較し延長している

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0% (4/8 例)、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 83.3% (5/6 例)、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 16.7% (1/6 例)、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 33.3% (2/6 例) 及び 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 100.0% (6/6 例) に認められ、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 50% (4/8 例)、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 83.3% (5/6 例)、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 16.7% (1/6 例)、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 33.3% (2/6 例) 及び 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 100.0% (6/6 例) に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、尿の異常 (プラセボ群 1 例及び 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 2 例)、下痢 (プラセボ群 1 例及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 2 例) 及び頭痛 (プラセボ群 2 例、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 1 例及び 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 2216 : 5.3.3.1.3 <1993 年 6 月>)

21~44 歳の健康成人 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体投与時の薬物動態を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 12 に、代謝物の尿中排泄率を表 13 に示した。

<表 12 本薬の [¹⁴C] 標識体 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与時の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ>

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	V_d (L/kg)	CL_{tot} (mL/min/kg)	CL_r (mL/min/kg)
未変化体	3.13±0.98	0.0833±0.00	37.4±14.2	65.0±13.8	8.34±2.45	160±35	66.5±18.2
放射能	3.93±1.09 ^{a)}	0.0833±0.00	39.4±7.9	89.2±9.8 ^{b)}	NA	NA	NA

平均値±標準偏差 (n=6)、NA: 算出せず

^{a)} ng Eq/mL

^{b)} ng Eq·h/mL

<表 13 本薬の [¹⁴C] 標識体 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与時の尿中排泄率 (%) ^{a)}>

総放射能	未変化体	M9	M4	その他の代謝物
79.5±6.0	39.3±1.6	12.5±0.5	10.9±0.7	16.8±0.7

平均値±標準偏差 (n=6)

^{a)} 投与後 0~144 時間の投与量に対する放射能割合

安全性について、有害事象は 83.3% (5/6 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 PALO-04-21 : 5.3.3.1.5<2004 年 11 月~2004 年 12 月>)

18~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.25mg を 15 分又は 30 秒かけて単回静脈内投与することとされた。各投与法の間には 14 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 15 例全例が安全性解析対象とされ、投与部位出血により薬物動態解析ができなかった等の理由で投与中止された 4 例を除く 11 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 14 に示した。30 秒投与時に対する 15 分投与時の各 C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値比 [90%信頼区間] はそれぞれ 60.2% [40.4%, 89.8%] 及び 99.3% [91.9%, 107.3%] であった。

<表 14 本薬 0.25mg 単回静脈内投与時の未変化体の薬物動態パラメータ>

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	V_d (L)	CL_{tot} (mL/min)
15 分投与時	0.919±0.403	15.0 (14.0, 120.0)	37.0±9.0	20.7±5.1	610.6±148.1	214±55.1
30 秒投与時	1.65±0.99	3.0 (1.0, 120.0)	33.3±9.9	20.7±4.3	553.8±165.4	209±43.4

平均値±標準偏差 (n=11)

^{a)} 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は 15 分投与時 53.3% (8/15 例) 及び 30 秒投与時 30.8% (4/13 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相反復投与試験 (試験番号 PALO-02-12 : 5.3.3.1.4<2003 年 3 月~2003 年 4 月>)

18~45 歳の健康成人 (目標症例数 16 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.25mg を 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与することとされた。

総投与症例 16 例 (プラセボ 4 例及び本薬 12 例) 全例が安全性解析対象とされ、本薬投与例の 12 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータ及び蓄積率を表 15 に示した。

<表 15 本薬 0.25mg 反復静脈内投与時の未変化体の薬物動態パラメータ及び蓄積率>

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	蓄積率 ^{a)}
1 日目	1.13±0.69	0.54±1.22	NA	8.90±1.99	2.10±0.45
3 日目	2.43±1.14	0.22±0.56	42.8±10.5	18.20±3.45	

平均値±標準偏差 (n=12)、NA: 算出せず

^{a)} 1 日目の AUC_{0-24} に対する 3 日目の AUC_{0-24} の比

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0% (2/4 例) 及び本薬群 50.0% (6/12 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(6) CDDP 連日投与患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験番号 PALO-04-09 : 5.3.3.2.1 < 2005年3月~2006年2月 >)

18歳以上で CDDP 20mg/m² の連続 5 日間投与を含むがん化学療法が計画されている精巣癌患者 (目標症例数 40 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目、3 日目及び 5 日目の CDDP 投与 30 分前に本薬 0.25mg を静脈内投与することとされ、デキサメタゾン (以下、「DEX」) は 1 日目及び 2 日目の抗悪性腫瘍薬投与 30 分前に 20mg、6 日目及び 7 日目に 1 日 8mg を 2 回に分けて、8 日目に 1 日 4mg を 2 回に分けて静脈内又は経口投与することとされた。

総投与症例 41 例全例が安全性及び intention-to-treat (以下、「ITT」) 解析対象とされ、そのうち薬物動態を評価する施設に登録された 11 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータ及び蓄積率を表 16 に示した。

<表 16 本薬静脈内投与時の未変化体の薬物動態パラメータ及び蓄積率>

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₅ (ng·h/mL)	蓄積率 ^{a)}
1 日目	1.92±1.09	0.04±0.01	1.27±0.41	1.42±0.34
3 日目	2.50±2.10	0.08±0.14	1.55±0.60	
5 日目 ^{b)}	2.58±1.86	0.06±0.09	1.68±0.54	

平均値±標準偏差 (n=11)

a) 1 日目の AUC₀₋₄ に対する 5 日目の AUC₀₋₄ の比

b) n=10

安全性について、有害事象は 87.8% (36/41 例) に認められた。10.0%以上に認められた有害事象は、「疲労」43.9% (18 例)、「胃腸障害」26.8% (11 例)、「便秘」、「悪心」及び「頭痛」各 17.1% (7 例) 及び「不安」14.6% (6 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症・白血球減少症」、「発熱性好中球減少症・急性腎不全」、「水分過負荷・無症候性洞性徐脈」及び「感染性下痢」が各 1 例認められ、「水分過負荷」、「無症候性洞性徐脈」及び「感染性下痢」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

有効性について、抗悪性腫瘍薬投与開始後の経過時間別における嘔吐性事象なしの患者割合を表 17 に示した。

<表 17 抗悪性腫瘍薬投与開始後の経過時間別における嘔吐性事象なしの患者割合>

抗悪性腫瘍薬投与後経過時間	例数	嘔吐性事象なし	
		患者割合 [95%信頼区間]	例数
0~120 時間 (1 日目~5 日目)	41	51.2% [35.1%, 67.1%]	21
120~216 時間 (6 日目~10 日目)	41	82.9% [67.9%, 92.8%]	34
0~216 時間 (全体)	41	48.8% [32.9%, 64.9%]	20

(7) 腎機能障害者における海外薬物動態試験 (試験番号 PALO-99-35 : 5.3.3.3.1 < 2000年9月~2001年9月 >)

18~80 歳で Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」) に基づく腎機能障害の程度が軽度又は中等度 (Ccr 30~80mL/min) 及び重度 (Ccr 10~29mL/min) の腎機能障害者及び腎機能が正常 (Ccr>80mL/min) である 18~45 歳の健康成人を対象 (目標症例数 27 例) に、本薬投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検

試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 25 例（正常群 9 例、軽度又は中等度群 9 例及び重度群 7 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、各群の未変化体の薬物動態パラメータを表 18 に示した。正常群及び軽度又は中等度群で未変化体の C_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同程度であったが、重度群では $t_{1/2}$ は延長し、 AUC_{0-t} は増大する傾向が認められた。また、代謝物 M9 の薬物動態パラメータについて、正常群及び軽度又は中等度群では未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} はほぼ同程度であったが、重度群では C_{max} 及び AUC_{0-t} は増加する傾向が認められた（正常群： C_{max} 0.074±0.036ng/mL 及び AUC_{0-t} 2.11±1.30ng·h/mL 〈n=9〉、軽度又は中等度群： C_{max} 0.058±0.021ng/mL 及び AUC_{0-t} 1.99±1.08ng·h/mL 〈n=9〉 及び重度群： C_{max} 0.126±0.083ng/mL 及び AUC_{0-t} 7.84±5.95ng·h/mL 〈n=6〉）。

＜表 18 健康成人及び腎機能障害者における未変化体の薬物動態パラメータ＞

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	V_d (L)	CL_{est} (mL/min)	CL_r (mL/min)
正常群	9	2.71±0.94	3.31±7.86	39.3±9.84	79.4±30.4	617±396	173±73.1	52.5±28.6
軽度又は 中等度群	9	2.75±1.11	0.25±0.00	47.3±13.8 ^{a)}	80.3±19.0	607±142 ^{b)}	154±38.8 ^{b)}	62.1±15.9
重度群	7	2.84±1.34	0.40±0.28	61.5±18.4 ^{b)}	117±51.5	668±226 ^{b)}	149±107 ^{b)}	23.3±18.5

平均値±標準偏差

^{a)} n=8

^{b)} n=4

安全性について、有害事象は正常群 88.9% (8/9 例)、軽度又は中等度群 77.8% (7/9 例) 及び重度群 100.0% (7/7 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(8) 肝機能障害者における海外薬物動態試験（試験番号 PALO-99-51：5.3.3.3.2<2000年9月～2001年10月>）

18～80 歳で Child-Pugh 分類における肝機能障害が軽度（Child-Pugh score 5～6）、中等度（Child-Pugh score 7～9）及び重度（Child-Pugh score 10）の患者を対象（目標症例数 24 例）に、本薬投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 24 例（軽度群、中等度群及び重度群、各 8 例）全例が安全性解析対象とされ、健康成人 9 例¹⁷⁾を加えた 33 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、各群の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった（健康成人の薬物動態パラメータは「(7) 腎機能障害者における海外薬物動態試験 (PALO-99-35)」の項参照）。また、代謝物 M9 の薬物動態について、PALO-99-35 試験の健康成人被験者の薬物動態パラメータと比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は低下する傾向にあった。（軽度群： C_{max} 0.080±0.033ng/mL 及び AUC_{0-t} 2.87±1.27ng·h/mL 〈n=8〉、中等度群： C_{max} 0.033±0.012ng/mL 及び AUC_{0-t} 0.96±0.78ng·h/mL 〈n=8〉 及び重度群： C_{max} 0.027±0.013ng/mL 及び AUC_{0-t}

¹⁷⁾ 腎機能障害者における海外薬物動態試験 (PALO-99-35) において検討された健康成人の薬物動態データを対照とした

0.91±1.44ng·h/mL (n=7))。

＜表 19 肝機能障害者における未変化体の薬物動態パラメータ＞

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	V _d (L)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)
軽度群	8	1.91±0.88	1.63±2.65	30.7±5.6	56.7±19.6	564±176 ^{a)}	214±64 ^{a)}	66±41 ^{a)}
中等度群	8	1.88±0.59	0.34±0.27	56.3±28.4	73.8±34.6	636±230 ^{a)}	160±60 ^{a)}	62±39 ^{a)}
重度群	8	1.06±0.39	1.94±2.58	59.9±26.1	66.4±32.5	913±252 ^{a)}	248±183 ^{a)}	87±77 ^{a)}

平均値±標準偏差

^{a)} n=7

安全性について、有害事象は軽度群 50.0% (4/8 例)、中等度群 25.0% (2/8 例) 及び重度群 62.5% (5/8 例) に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、重度群に「蜂巣炎」が 1 例認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(9) CYP2D6 代謝活性の影響を検討した海外薬物動態試験 (試験番号 PALO-99-39 : 5.3.3.3.3<2000年1月～2000年3月>)

18～65 歳の健康成人 (目標症例数 6 例) を対象に、CYP2D6 の代謝活性が本薬の薬物動態に与える影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 6 例 (CYP2D6 の Extensive Metaboliser (以下、「EM」) 及び Poor Metaboliser (以下、「PM」) 各 3 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、各群の未変化体及び代謝物 M9 の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

＜表 20 各群における未変化体及び代謝物 M9 の薬物動態パラメータ＞

		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	V _d (L)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)
未変化体	EM	3	1.62±0.31	1.50±2.17	49.5±2.4	72.5±6.6	686±31.0	161±14.5	54±5.7
	PM	3	1.61±0.43	0.83±1.01	44.1±10.7	62.2±14.7	723±182.0	192±39.8	58±23.5
M9	EM	3	0.10±0.04	5.33±1.16	87.7±20.8	5.99±3.76	13,356±3,758	1,897±874.4	342±148.2
	PM	3	0.12±0.03	6.00±2.00	64.7±44.4	5.06±1.68	10,769±4,365	2,362±1,163	265±51.2

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は EM 群 66.7% (2/3 例) 及び PM 群 66.7% (2/3 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(10) メトクロプラミドとの海外薬物相互作用試験 (試験番号 PALO-99-34 : 5.3.3.4.1<2000年12月～2001年4月>)

18～65 歳の健康成人 (目標症例数 12 例) を対象に、メトクロプラミド (以下、「MCP」) 併用時の本薬及び MCP の薬物動態、並びに安全性を検討する目的で、3 群 3 期非盲検無作為化クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、① 本薬 0.75mg を単回静脈内投与、② MCP 10mg を 6 時間毎に 6 回経口投与、③ MCP 10mg を 6 時間毎に 6 回経口投与し、6 回目の MCP 投与時に本薬 0.75mg を単回静脈内投与することとされ、各投与期の間には 21 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

本薬の薬物動態について、本薬単独投与時に対する MCP 併用時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の対数変換した幾何平均値の比の点推定値 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.14 [0.91, 1.44] 及び 0.96 [0.83, 1.11] であった。MCP の薬物動態について、MCP 単独投与時に対する本薬併用時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の対数変換した幾何平均値の比の点推定値 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.00 [0.91, 1.10] 及び 0.94 [0.85, 1.04] であった。

安全性について、有害事象は本薬単独投与時 91.7% (11/12 例)、MCP 単独投与時 91.7% (11/12 例) 及び併用投与時 83.3% (10 例/12 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(11) DEX との海外薬物相互作用試験 (試験番号 PALO-03-10 : 5.3.3.4.2 <2004年5月～2004年8月>)

18～45 歳の健康成人を対象 (目標症例数 18 例) に、本薬及び DEX 併用時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、3 群 3 期非盲検無作為化クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、① 本薬 0.25mg を単回静脈内投与、② 本薬 0.25mg を単回静脈内投与後に DEX 20mg を単回静脈内投与、③ DEX 20mg を単回静脈内投与することとされ、各投与期の間には 21 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 18 例全例が安全性解析対象とされ、片頭痛のため治験を中止した 1 例を除く 17 例が薬物動態解析対象とされた。

本薬の薬物動態について、本薬単独投与時に対する DEX 併用時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数変換した幾何平均値の比の点推定値 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.02 [0.92, 1.13] 及び 0.95 [0.86, 1.04] であった。DEX の薬物動態について、DEX 単独投与時に対する本薬併用時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の対数変換した幾何平均値の比の点推定値 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.07 [1.02, 1.11] 及び 0.98 [0.92, 1.05] であった。

安全性について、有害事象は本薬単独群 41.2% (7/17 例)、DEX 単独群 100.0% (18/18 例) 及び併用群 88.2% (15/17 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(12) アプレピタントとの海外薬物相互作用試験 (試験番号 PALO-03-05 : 5.3.3.4.3 <2003年6月～2003年7月>)

18～45 歳の健康成人を対象 (目標症例数 12 例) に、本薬及びアプレピタントを併用投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、2 群 2 期非盲検クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、① 本薬 0.25mg を単回静脈内投与、② 投与 1 日目にアプレピタント 125mg を経口投与し、その 30 分後に本薬 0.25mg を静脈内投与し、投与 2 日目及び 3 日目にアプレピタント 80mg を経口投与することとされた。各投与期の間には 14 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬の薬物動態について、本薬単独投与時に対するアプレピタント併用時の C_{max} 及び

AUC_{0-inf} の対数変換した幾何最小平均値の比の点推定値 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.99 [0.62, 1.57] 及び 1.01 [0.86, 1.19] であった。

安全性について、有害事象は単独投与群 25.0% (3/12 例) 及び併用投与群 25.0% (3/12 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(13) QT/QTc 間隔への影響を検討した海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 PALO-03-11 : 5.3.5.4.1 <2005 年 8 月~2006 年 5 月>)

18~65 歳の健康成人 (目標症例数 230 例) を対象に、心電図パラメータに対する本薬の用量反応効果、並びに安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 21 のとおりとされた。本薬又はプラセボを静脈内投与後、モキシフロキサシン (Moxifloxacin : 以下、「MFLX」) 400mg 又はプラセボを経口投与することとされた。

<表 21 用法・用量>

プラセボ群	プラセボ (i.v.) + プラセボ (p.o.)
0.25mg 群	本薬 0.25mg (i.v.) + プラセボ (p.o.)
0.75mg 群	本薬 0.75mg (i.v.) + プラセボ (p.o.)
2.25mg 群	本薬 2.25mg (i.v.) + プラセボ (p.o.)
MFLX 群	プラセボ (i.v.) + MFLX 400mg (p.o.)

総投与症例 221 例 (プラセボ群 42 例、0.25mg 群 44 例、0.75mg 群 46 例、2.25mg 群 46 例及び MFLX 群 43 例) 全例が安全性解析対象とされた。

投与前日 (本薬投与 24 時間前を 0 分とした場合、15 分、30 分、1 時間、2 時間以降 2 時間毎に 16 時間まで)、投与直前 (0 分)、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間以降 2 時間毎に 16 時間まで、24 時間、26 時間、30 時間、36 時間、40 時間及び 48 時間の各時点で 3 回ずつ心電図が測定され、評価方法は、各群の各時点における QTcI 値の平均値について、同時刻に測定された各群のベースラインにおける QTcI 値の平均値の差とプラセボ群における平均値の差を比較して差を算出し、全測定時点を通じた最大値の片側 95%信頼区間の上限が 10msec を超えない場合、本薬は QTcI の延長に影響しないと判断することとされた。

QT/QTc 間隔への影響について、総ての本薬群の総ての測定時点で $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の片側 95%信頼区間の上限は 10msec 未満であったことから、本薬が心臓の再分極に影響を及ぼさないことが示された。一方、MFLX 群では全 17 測定時点中 5 時点で 10msec 以上であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 40.5% (17/42 例)、0.25mg 群 27.3% (12/44 例)、0.75mg 群 34.8% (16/46 例)、2.25mg 群 30.4% (14/46 例) 及び MFLX 群 34.9% (15/43 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 22 に示した。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象 (MedDRA ver.9.0)	プラセボ群 (42 例)		0.25mg 群 (44 例)		0.75mg 群 (46 例)		2.25mg 群 (46 例)		MFLX 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	40.5%	17	27.3%	12	34.8%	16	30.4%	14	34.9%	15
頭痛	16.7%	7	9.1%	4	17.4%	8	8.7%	4	14.0%	6
鼻咽頭炎	7.1%	3	6.8%	3	6.5%	3	0.0%	0	2.3%	1
便秘	0.0%	0	6.8%	3	6.5%	3	8.7%	4	0.0%	0
上腹部痛	0.0%	0	2.3%	1	4.3%	2	2.2%	1	0.0%	0
悪心	0.0%	0	0.0%	0	2.2%	1	2.2%	1	4.7%	2
消化不良	0.0%	0	4.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
鼓腸	2.4%	1	2.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	4.7%	2
四肢痛	2.4%	1	2.3%	1	0.0%	0	6.5%	3	0.0%	0
背部痛	2.4%	1	0.0%	0	0.0%	0	4.3%	2	4.7%	2

(14) 本薬及び DEX を混合投与した海外第 II 相単回投与試験 (試験番号 PALO-04-08 : 5.3.5.4.2<2004 年 5 月~2004 年 12 月>)

18 歳以上で催吐性抗悪性腫瘍薬¹⁸を含むがん化学療法の施行が計画されている患者¹⁹を対象 (目標症例数 32 例) に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、催吐性抗悪性腫瘍薬の投与15分前までに本薬0.25mgをDEX 8mgを混合し、10~15分かけて点滴静脈内投与することとされた。

総投与症例33例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象の発現により治験を中止した1例を除く32例がITT解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 81.8% (27/32 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 23 に示した。

死亡例は 1 例 (「肝病変の悪化」) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」及び「肝酵素上昇」が各 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

＜表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	81.8%	27	白血球減少症	6.1%	2
便秘	21.2%	7	血小板減少症	6.1%	2
疲労	12.1%	4	胃食道逆流症	6.1%	2
下痢	9.1%	3	骨痛	6.1%	2
貧血	6.1%	2	味覚異常	6.1%	2

(MedDRA/J ver.7.0)

有効性について、主要評価項目とされた抗悪性腫瘍薬投与開始後120時間までのComplete Response²⁰率 [95%信頼区間] は59.4% [40.6%, 76.3%] (19/32例) であった。

＜機構における審査の概略＞

(1) 併用薬との薬物相互作用について

申請者は、併用薬との薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬について実施された、MCP 及び DEX との薬物相互作用試験では、本薬とこれらの

¹⁸ CY≤1,500mg/m²、ADR≥20mg/m²、カルボプラチン又はオキサリプラチンのうち、少なくとも 1 剤の単回投与を含むこと

¹⁹ 化学療法未施行又は Hesketh の催吐性分類 (J Clin Onc 15: 103-109, 1997) でレベル 2 以下の抗悪性腫瘍薬の単独投与による既治療例

²⁰ 嘔吐完全抑制 (嘔吐性事象なし、かつ制吐処置なし)

薬剤間で、それぞれの血中濃度に影響を及ぼす傾向は認められず、また本薬とアプレピタントとの薬物相互作用試験でもアプレピタントが本薬の薬物動態に影響を及ぼす傾向は認められなかった（「<提出された資料の概略> (10) メトクロプラミドとの海外薬物相互作用試験、(11) DEX との海外薬物相互作用試験及び (12) アプレピタントとの海外薬物相互作用試験」の項参照）。また、本薬の代謝には、主に CYP2D6 が関与すると考えられるが、本薬の薬物動態に影響する人口統計学的要因及び併用薬剤を検討する目的で実施された海外第Ⅲ相試験 3 試験 (PALO-99-03、PALO-99-04 及び PALO-99-05) の母集団薬物動態解析 (PALO-99-33) において、CYP2D6 阻害作用を有する併用薬が本薬の薬物動態に影響するという結果は得られていない。

機構は、以下のように考える。

DEX との海外薬物相互作用試験 (PALO-03-10) 及びアプレピタントとの海外薬物相互作用試験 (PALO-03-05) において、DEX 及びアプレピタントが本薬の薬物動態に与える影響、並びに本薬が DEX の薬物動態に与える影響について検討されており、両試験において明らかな薬物相互作用は認められていないが、その際の本薬の検出用量は 0.25mg であった。ただし、健康成人に対して本薬の臨床予定用量付近の用量 (10µg/kg) を静脈内投与した時の C_{max} (平均値±標準偏差) は $7.8\pm 3.3\text{ng/mL}$ (国内第 I 相単回投与試験 (0100))、及び悪性腫瘍患者に対して本薬 0.75mg を静脈内投与した時の C_{max} は $2.3\pm 0.6\text{ng/mL}$ (国内第 II 相試験 (10037010)) であったこと、*in vitro* 試験において、本薬 1µg/mL は DEX 又はアプレピタントの主な代謝酵素である CYP3A の酵素活性にほとんど影響を与えなかった (ヒトにおける本薬の酵素阻害及び酵素誘導作用を検討した *in vitro* 試験 (PALO-98-02)) ことも考慮すると、本薬 0.75mg 投与時に CYP3A を阻害して併用薬の薬物動態に影響を与える可能性が低いことは示唆されていると考える。

MCP については、本薬 0.75mg と MCP との海外薬物相互作用試験 (PALO-99-34) 成績から、本薬との薬物相互作用が認められる可能性は低いと考える。

また、CYP2D6 を介した薬物相互作用については、*in vitro* 試験において本薬 1µg/mL は CYP2D6 の酵素活性にほとんど影響しなかったこと、及び CYP2D6 代謝活性の影響を検討した海外薬物動態試験 (PALO-99-39) において、CYP2D6 代謝能の差異による本薬の薬物動態への影響は認められていないことから、上記の日本人の健康成人及び悪性腫瘍患者における C_{max} と比較すると、CYP2D6 を介して本薬が薬物相互作用を引き起こす可能性は小さいと考えられる。

以上を踏まえると、実際に本薬 0.75mg を投与した時の DEX 及びアプレピタントとの薬物相互作用は現時点では明確になっていないが、本薬を MCP、DEX、アプレピタント又は CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と併用した場合に、顕著な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

なお、臨床現場では本薬は DEX 及び各種抗悪性腫瘍薬等、様々な薬剤と併用されることから、製造販売後には、抗悪性腫瘍薬の種類も含めて併用薬剤に関する情報を収集し、併用時の安全性情報について情報集積する必要があると考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅱ相試験 2 試験 (10037010 及び 10037020) 及び国内第Ⅲ相試験 2 試験 (10037030 及び 10037040) の計 4 試験の成績が評価資料として提出された。表 24 に試験の概略を示した。また、提出された臨床試験における有効性評価項目は、表 25 の基準で評価された。

<表24 臨床試験一覧>

試験区分 (試験番号)	試験デザイン	症例数	用法・用量	主要評価項目又は 主な評価項目の試験成績
第Ⅱ相試験 (10037010) (高度催吐性)	二重盲検 用量反応試験	231	単回静脈内投与 0.075mg 0.25mg 0.75mg	抗悪性腫瘍薬投与開始 24 時間後の 嘔吐完全抑制率 0.075mg 群: 77.6% (59/76 例) 0.25mg 群: 81.8% (63/77 例) 0.75mg 群: 79.5% (62/78 例)
第Ⅱ相試験 (10037020) (中等度催吐性)	二重盲検 用量反応試験	204	単回静脈内投与 0.075mg 0.25mg 0.75mg	抗悪性腫瘍薬投与開始 24 時間後の 嘔吐完全抑制率 0.075mg 群: 85.1% (57/67 例) 0.25mg 群: 82.4% (56/68 例) 0.75mg 群: 92.8% (64/69 例)
第Ⅲ相試験 (10037030) (高度催吐性)	実薬対照並行 群間比較試験	1,119	単回静脈内投与 本薬: 0.75mg GRN: 40µg/kg	抗悪性腫瘍薬投与開始 24 時間後の 嘔吐完全抑制率 本薬群: 75.3% (418/555 例) GRN 群: 73.3% (410/559 例) 抗悪性腫瘍薬投与開始 24~120 時間後の 嘔吐完全抑制率 本薬群: 56.8% (315/555 例) GRN 群: 44.5% (249/559 例)
第Ⅲ相試験 (10037040) (高度催吐性)	非盲検 非対照試験	351	静脈内投与、0.75mg 最長で化学療法 3 コース (7030 試験から合計 4 コース) まで	抗悪性腫瘍薬投与開始 24 時間後の 嘔吐完全抑制率 第 1 コース: 76.1% (267/351 例) 第 2 コース: 73.3% (231/315 例) 第 3 コース: 72.8% (185/254 例) 第 4 コース: 75.2% (88/117 例)

<表 25 各評価項目の判定基準>

有効性 評価項目	嘔吐性事象 (嘔吐又は空嘔吐)	抗悪性腫瘍薬投与開始時刻を起点として、24 時間毎に 120 時間後まで嘔吐性事象の 回数を 4 段階 (0 回、1 回、2 回、3 回以上) で評価
	悪心 (嘔吐したくなる感覚)	抗悪性腫瘍薬投与開始時刻を起点として 24 時間毎に 120 時間後まで、4 段階 (0: なし、 1: 軽度、2: 中等度、3: 高度) で患者日記の記録をもとに評価
	制吐処置	抗悪性腫瘍薬投与後に発現した悪心又は嘔吐性事象に対する処置。治験責任 (分 担) 医師が必要と判断した場合、又は被験者が希望した場合に実施
嘔吐完全抑制 Complete Response (以下、「CR」)		嘔吐性事象: なし、制吐処置: なし、悪心の程度: 問わない
完全制御 Complete Control (以下、「CC」)		嘔吐性事象: なし、制吐処置: なし、悪心の程度: なし又は軽度

(1) 高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (試験番号 10037010 (以下、7010) : 5.3.5.2.1<2005 年 4 月~2005 年 10 月>)

20 歳以上 80 歳未満で催吐性を有する抗悪性腫瘍薬²¹を含むがん化学療法の施行が計画されている患者²²を対象 (目標症例数 231 例) に、本薬の用量反応関係を検討する目的で、多施設共同二重盲検無作為化並行群間用量反応試験が国内 34 施設で実施された。

用法・用量は、催吐性抗悪性腫瘍薬投与30分前に本薬0.075mg、0.25mg又は0.75mgを静脈内投与することとされ、DEXは本薬投与前45分以内に12~16mg、催吐性抗悪性腫瘍薬投与24~26時間後 (2日目) に8mg、及び48~50時間後 (3日目) に4~8mgをそれぞれ静脈内投与

²¹ CDDP≥50mg/m²、CY>1,500mg/m²、ダカルバジン (National Comprehensive Cancer Network (以下、NCCN) ガイドライン (Antiemesis V.1, 2004) でレベル 5 に分類されている高度催吐性抗悪性腫瘍薬) のうち、少なくとも 1 剤の単回投与を含むこと

²² 化学療法未施行又は NCCN ガイドライン (Antiemesis V.1, 2004) において催吐性レベル 2 以下の抗悪性腫瘍薬の単独投与による既治療例

することとされた²³。

総投与症例231例（0.075mg群76例、0.25mg群77例及び0.75mg群78例）全例が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間のCR率は、0.075mg群77.6%（59/76例）、0.25mg群81.8%（63/77例）、0.75mg群79.5%（62/78例）であり、3群間で統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった（ $p=0.2858$ 〈片側 p 値〉、有意水準片側2.5%、性別及び年齢〈65歳未満、65歳以上〉を層として、0.075mg群、0.25mg群、0.75mg群に〈-2、1、1〉の対比スコアを用いたCochran-Armitage傾向性検定）。

安全性について、有害事象は0.075mg群100.0%（76/76例）、0.25mg群100.0%（77/77例）及び0.75mg群100.0%（78/78例）に認められ、副作用は、0.075mg群73.7%（56/76例）、0.25mg群80.5%（62/77例）及び0.75mg群69.2%（54/78例）に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表26に、10.0%以上に認められた副作用を表27に示した。

＜表26 いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象 (MedDRA/J ver.8.1)	0.075mg 群 (76 例)		0.25mg 群 (77 例)		0.75mg 群 (78 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	76	100.0%	77	100.0%	78
白血球数減少	68.4%	52	62.3%	48	70.5%	55
便秘	46.1%	35	58.4%	45	61.5%	48
好中球数減少	63.2%	48	54.5%	42	60.3%	47
リンパ球数減少	51.3%	39	46.8%	36	50.0%	39
血中ブドウ糖増加	55.3%	42	54.5%	42	48.7%	38
食欲不振	57.9%	44	58.4%	45	47.4%	37
血中ナトリウム減少	40.8%	31	35.1%	27	44.9%	35
血小板数減少	47.4%	36	44.2%	34	42.3%	33
悪心	52.6%	40	40.3%	31	41.0%	32
ヘモグロビン減少	36.8%	28	45.5%	35	38.5%	30
尿中タンパク陽性	38.2%	29	36.4%	28	37.2%	29
血中アルブミン減少	22.4%	17	27.3%	21	34.6%	27
下痢	27.6%	21	20.8%	16	26.9%	21
血中クレアチニン増加	19.7%	15	10.4%	8	25.6%	20
ALT 増加	32.9%	25	35.1%	27	24.4%	19
体重減少	25.0%	19	16.9%	13	24.4%	19
しゃっくり	18.4%	14	29.9%	23	21.8%	17
倦怠感	25.0%	19	24.7%	19	21.8%	17
白血球数増加	14.5%	11	13.0%	10	20.5%	16
血中カリウム減少	14.5%	11	15.6%	12	19.2%	15
ヘマトクリット減少	9.2%	7	5.2%	4	17.9%	14
好中球数増加	10.5%	8	13.0%	10	16.7%	13
血中尿酸増加	10.5%	8	7.8%	6	16.7%	13
AST 増加	21.1%	16	23.4%	18	15.4%	12
不眠症	14.5%	11	16.9%	13	14.1%	11
発熱	13.2%	10	11.7%	9	14.1%	11
血中カリウム増加	9.2%	7	9.1%	7	14.1%	11
赤血球数減少	9.2%	7	7.8%	6	14.1%	11
尿中ブドウ糖陽性	7.9%	6	20.8%	16	12.8%	10
嘔吐	13.2%	10	14.3%	11	12.8%	10
血中ビリルビン増加	14.5%	11	22.1%	17	11.5%	9
総タンパク減少	5.3%	4	3.9%	3	11.5%	9
γ-GTP 増加	15.8%	12	14.3%	11	10.3%	8
血中コレステロール増加	13.2%	10	7.8%	6	10.3%	8
高血圧	14.5%	11	14.3%	11	5.1%	4
頭痛	10.5%	8	14.3%	11	5.1%	4
胃不快感	10.5%	8	13.0%	10	5.1%	4

²³ パクリタキセルが投与される場合、パクリタキセルの投与約30分前にDEX 20mg、及び塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）が静脈内投与、塩酸ジフェンヒドラミン50mgが経口投与することとされた

＜表 27 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用＞

副作用 (MedDRA/J ver.8.1)	0.075mg 群 (76 例)		0.25mg 群 (77 例)		0.75mg 群 (78 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	73.7%	56	80.5%	62	69.2%	72
便秘	19.7%	15	33.8%	26	37.2%	29
血中ナトリウム減少	11.8%	9	19.5%	15	19.2%	15
食欲不振	17.1%	13	24.7%	19	17.9%	14
白血球数減少	11.8%	9	20.8%	16	17.9%	14
好中球数減少	11.8%	9	14.3%	11	16.7%	13
尿中タンパク陽性	17.1%	13	18.2%	14	15.4%	12
リンパ球数減少	9.2%	7	14.3%	11	14.1%	11
悪心	11.8%	9	10.4%	8	14.1%	11
下痢	9.2%	7	9.1%	7	14.1%	11
ALT 増加	21.1%	16	23.4%	18	11.5%	9
AST 増加	15.8%	5	16.9%	13	10.3%	8
血小板数減少	9.2%	7	15.6%	12	10.3%	8
血中ブドウ糖増加	7.9%	6	11.7%	9	10.3%	8
しゃっくり	7.9%	6	13.0%	10	9.0%	7
倦怠感	9.2%	7	10.4%	8	9.0%	7
ヘモグロビン減少	7.9%	6	18.2%	14	7.7%	6
血中アルブミン減少	6.6%	5	11.7%	9	6.4%	5
血中ビリルビン増加	6.6%	5	15.6%	12	5.1%	4
頭痛	6.6%	5	10.4%	8	3.8%	3

死亡例は、治験期間内には認められず、重篤な有害事象は 0.075mg 群 1 例（「肺炎」）、0.25mg 群 2 例（「食欲不振」及び「好中球数減少」）及び 0.75mg 群 4 例（「急性膵炎」、「下痢・低ナトリウム血症」、「脳梗塞」及び「血中ナトリウム減少」）に認められ、「食欲不振」、「急性膵炎」及び「脳梗塞」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 28 に示した。

＜表 28 各群における本薬未変化体の薬物動態パラメータ＞

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	V _d (L)	CL _{CR} (mL/min)
0.075mg 群	9	0.25±0.11	0.26±0.03	53.1 ^{a)}	20.53 ^{a)}	280 ^{a)}	3.65 ^{a)}
0.25mg 群	6	0.63±0.07	0.25±0.01	43.3±13.7 ^{b)}	20.16±3.78 ^{b)}	766±141 ^{b)}	12.79±2.57 ^{b)}
0.75mg 群	9	2.28±0.59	0.44±0.33	41.6±13.1	66.38±19.28	695±191	12.14±3.34

平均値±標準偏差

a) n=1

b) n=5

(2) 中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号 10037020 〈以下、「7020」〉：5.3.5.2.2〈2005 年 4 月～2005 年 11 月〉）

20 歳以上 80 歳未満で催吐性抗悪性腫瘍薬²⁴を含むがん化学療法の施行が計画されている患者²⁵を対象（目標症例数 204 例）に、本薬の用量反応関係を検討する目的で、多施設共同二重盲検無作為化並行群間用量反応試験が国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、催吐性抗悪性腫瘍薬投与 30 分前に本薬 0.075mg、0.25mg 又は 0.75mg を静脈内投与することとされ、本薬投与前 45 分以内に DEX 8mg を静脈内投与することとされた²⁶。

総投与症例 204 例（0.075mg 群 67 例、0.25mg 群 68 例及び 0.75mg 群 69 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後 24 時間の CR 率は、

²⁴ NCCN ガイドライン (Antiemesis V.1, 2004) において、催吐性レベル 3 又は 4 に分類されている催吐性抗悪性腫瘍薬

²⁵ 化学療法未施行例

²⁶ パクリタキセルが投与される場合、パクリタキセルの投与約 30 分前に DEX 20mg、及び塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして 50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20mg）が静脈内投与、塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が経口投与することとされた

0.075mg群85.1% (57/67例)、0.25mg群82.4% (56/68例) 及び0.75mg群92.8% (64/69例) であり、3群間に統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった (p=0.2499 <片側p値)、有意水準片側2.5%、性別及び年齢 (65歳未満、65歳以上) を層として、0.075mg群、0.25mg群、0.75mg群に (-2、1、1) の対比スコアを用いたCochran-Armitage傾向性検定)。

安全性について、有害事象は0.075mg群100.0% (67/67例)、0.25mg群98.5% (67/68例) 及び0.75mg群100.0% (69/69例) に認められ、副作用は0.075mg群62.7% (42/67例)、0.25mg群50.0% (34/68例) 及び0.75mg群56.5% (39/69例) に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表29に、10.0%以上に認められた副作用を表30に示した。

<表29 いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象 (MedDRA/J ver.8.1)	0.075mg 群 (67 例)		0.25mg 群 (68 例)		0.75mg 群 (69 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	67	98.5%	67	100.0%	69
白血球数減少	76.1%	51	64.7%	44	78.3%	54
好中球数減少	64.2%	43	50.0%	34	58.0%	40
リンパ球数減少	50.7%	34	45.6%	31	50.7%	35
血中ブドウ糖増加	43.3%	29	36.8%	25	43.5%	30
ヘモグロビン減少	35.8%	24	42.6%	29	37.7%	26
便秘	34.3%	23	29.4%	20	34.8%	24
血小板数減少	26.9%	18	22.1%	15	29.0%	20
食欲不振	26.9%	18	25.0%	17	27.5%	19
血中アルブミン減少	22.4%	15	11.8%	8	20.3%	14
倦怠感	19.4%	13	20.6%	14	18.8%	13
血中コレステロール増加	11.9%	8	19.1%	13	18.8%	13
ALT 増加	23.9%	16	16.2%	11	18.8%	13
尿中タンパク陽性	14.9%	10	13.2%	9	18.8%	13
血中ナトリウム減少	20.9%	14	16.2%	11	15.9%	11
血中ビリルビン増加	14.9%	10	11.8%	8	15.9%	11
悪心	11.9%	8	8.8%	6	14.5%	10
γ-GTP 増加	10.4%	7	10.3%	7	11.6%	8
AST 増加	9.0%	6	4.4%	3	11.6%	8
尿中ブドウ糖陽性	9.0%	6	16.2%	11	10.1%	7
脱毛症	14.9%	10	13.2%	9	10.1%	7
発疹	11.9%	8	13.2%	9	10.1%	7
しゃっくり	6.0%	4	2.9%	2	10.1%	7
関節痛	14.9%	10	11.8%	8	8.7%	6
血中カリウム増加	6.0%	4	10.3%	7	8.7%	6
頭痛	11.9%	8	7.4%	5	7.2%	5
口内炎	10.4%	7	5.9%	4	5.8%	4
白血球数増加	10.4%	7	7.4%	5	2.9%	2
体重減少	13.4%	9	10.3%	7	2.9%	2
心電図 QT 延長	13.4%	9	2.9%	2	1.4%	1
嘔吐	3.0%	2	10.3%	7	0.0%	0

<表30 いずれかの群で10.0%以上に認められた副作用>

副作用名 (MedDRA/J ver.8.1)	0.075mg 群 (67 例)		0.25mg 群 (68 例)		0.75mg 群 (69 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	62.7%	42	50.0%	34	56.5%	39
便秘	20.9%	14	16.2%	11	21.7%	15
白血球数減少	16.4%	11	13.2%	9	14.5%	10
リンパ球数減少	11.9%	8	13.2%	9	11.6%	8
血中ブドウ糖増加	9.0%	6	8.8%	6	11.6%	8
ALT 増加	10.4%	7	8.8%	6	10.1%	7
好中球数減少	13.4%	9	8.8%	6	8.7%	6
発疹	10.4%	7	13.2%	9	5.8%	4
ヘモグロビン減少	6.0%	4	10.3%	7	5.8%	4
心電図 QT 延長	10.4%	7	2.9%	2	1.4%	1

死亡例は治験薬投与後 11 日目に 1 例（「肺非小細胞癌」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 0.075mg 群 1 例（「好中球減少症」）、0.25mg 群 4 例（「好中球減少症」2 例、「血小板減少・白血球減少」及び「食欲不振」）及び 0.75mg 群 4 例（「好中球減少症」3 例及び「錯乱（せん妄）」）に認められ、「好中球減少症」及び「食欲不振」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 10037030（以下、「7030」）：5.3.5.1.1<2006年7月～2007年5月>）（Lancet Oncol 10:115-24, 2009）

20 歳以上で催吐性抗悪性腫瘍薬²⁷を含むがん化学療法の施行が計画されている患者²⁸を対象（目標症例数 1,140 例）に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化並行群間比較試験²⁹が国内 75 施設で実施された。

用法・用量は、催吐性抗悪性腫瘍薬投与30分前に本薬0.75mg又はプラセボを静脈内投与、及びGRN 40µg/kg又はプラセボを点滴静注することとされた。また、DEXは、催吐性抗悪性腫瘍薬がCDDPの場合は治験薬投与前45分以内に16mg、CDDP投与24～26時間後（2日目）及び48～50時間後（3日目）にそれぞれ8mgを静脈内投与することとされ、催吐性抗悪性腫瘍薬がADRとCYの併用療法（以下、「AC療法」）又はエピルビン塩酸塩とCYの併用療法（以下、「EC療法」）の場合、治験薬投与前45分以内に16mgを静脈内投与、AC療法又はEC療法投与24～26時間後（2日目）及び48～50時間後（3日目）にそれぞれ4mgを経口投与（経口投与が困難な場合は静脈内投与）することとされた。

総投与症例1,119例（本薬群557例及びGRN群562例）全例が安全性解析対象集団とされ、1日目に投与された抗悪性腫瘍薬が高度催吐性の定義に合致する薬剤ではない5例（本薬群2例及びGRN群3例）を除外した1,114例（本薬群555例及びGRN群559例）がFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、2つの主要評価項目が設定され、催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間のCR率において本薬群のGRN群に対する非劣性が検証され、かつ、催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24～120時間のCR率において本薬群のGRN群に対する優越性が検証された場合に、本薬の有効性が示されたと判断するとされた。

催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間のCR率は本薬群75.3%（418/555例）及びGRN群73.3%（410/559例）であり、調整済CR率³⁰の群間差〔95%信頼区間〕は2.29%〔-2.70%, 7.27%〕であり、95%信頼区間の下限値が予め設定された非劣性限界値である-10.0%を上回っていたことから、本薬群のGRN群に対する非劣性が検証された。また、催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24～120時間のCR率は本薬群56.8%（315/555例）及びGRN群44.5%（249/559

²⁷ CDDP \geq 50mg/m²、ADR+CY又はエピルビン塩酸塩+CY（NCCNガイドライン〈Antiemesis V.1, 2006〉で催吐性レベルがHighに分類されている抗悪性腫瘍薬）

²⁸ 化学療法未施行又はNCCNガイドライン（Antiemesis V.1, 2006）において催吐性レベルがLow以下の抗悪性腫瘍薬の単独投与による既治療例

²⁹ GRNとそのプラセボが外見上識別可能であったため、実施医療機関の治験薬調製担当者は、他の治験関係者（被験者、治験責任医師等、治験協力者等及び治験依頼者）に開鍵まで割付けに関する情報を漏洩しないこととされ、実施された

³⁰ 投与群及び割付け調整因子である抗悪性腫瘍剤別、性別、年齢を説明変数とし、CRの有無を目的変数としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

例)であり、本薬群のGRN群に対する優越性が検証された (p<0.001、抗悪性腫瘍薬別、性別、年齢を層としたCochran Mantel Haenszel検定)

安全性について、有害事象は本薬群97.8% (545/557例) 及びGRN群98.4% (553/562例) に認められ、副作用は本薬群67.5% (376/557例) 及びGRN群66.4% (373/562例) に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表31に、10.0%以上に認められた副作用を表32に示した。

<表 31 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	本薬群 (557 例)		GRN 群 (562 例)		有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	本薬群 (557 例)		GRN 群 (562 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	97.8%	545	98.4%	553	ALT 増加	14.0%	78	14.8%	83
便秘	50.4%	281	44.3%	249	尿中タンパク陽性	14.0%	78	14.1%	79
食欲不振	41.3%	230	43.8%	246	尿中ブドウ糖陽性	12.2%	68	10.1%	57
白血球減少	38.6%	215	36.3%	204	白血球数増加	11.5%	64	13.0%	73
リンパ球数減少	28.4%	158	28.8%	162	頭痛	11.5%	64	12.5%	70
悪心	26.9%	150	31.0%	174	血中ナトリウム減少	11.1%	62	12.3%	69
好中球数減少	25.3%	141	25.1%	141	不眠症	11.0%	61	10.7%	60
倦怠感	22.8%	127	23.3%	131	好中球数増加	10.4%	58	13.2%	74
血中ブドウ糖増加	17.6%	98	17.1%	96	下痢	9.5%	53	10.7%	60
しゃっくり	17.2%	96	16.7%	94	AST 増加	9.0%	50	11.2%	63
血小板数減少	16.0%	89	14.4%	81	体重減少	7.0%	39	10.9%	61

<表 32 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用>

有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	本薬群 (557 例)		GRN 群 (562 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	67.5%	376	66.4%	373
便秘	35.0%	195	29.9%	168
食欲不振	15.6%	87	14.9%	84
白血球減少	12.7%	71	12.3%	69
ALT 増加	10.6%	59	10.3%	58
リンパ球数減少	9.7%	54	10.0%	56

死亡例は、治験期間内には認められず、重篤な有害事象は、本薬群 5 例 (「悪心・食欲不振」、「悪心」、「食欲不振」、「肝炎」及び「意識消失」各 1 例) 及び GRN 群 11 例 (「食欲不振」、「食欲不振・悪心・嘔吐」、「不全片麻痺」、「低酸素症」、「間質性肺疾患・血小板数減少」、「胃潰瘍」、「喀血」、「尿崩症」、「心電図 QT 補正間隔延長」、「低ナトリウム血症」及び「発熱」各 1 例) に認められ、本薬群の「肝炎」及び「意識消失」、GRN 群の「心電図 QT 補正間隔延長」、「胃潰瘍」及び「発熱」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内繰返し投与試験 (試験番号 10037040 (以下、「7040」) : 5.3.5.2.7<2006年7月~2007年3月>)

7030 試験を終了し、催吐性抗悪性腫瘍薬を同様のレジメンで継続することが計画されている患者³¹を対象 (目標症例数 308 例以上) に、本薬を繰返し投与した際の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内の 56 施設で実施された。

用法・用量は、抗悪性腫瘍薬投与30分前に本薬0.75mgを静脈内投与することとされた。本

³¹ CDDP250mg/m²、AC療法又はEC療法の各がん化学療法について、NCCNガイドライン (Antiemesis V.1, 2006) の高度催吐性抗悪性腫瘍薬の定義に合致すれば、7030試験における高度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与量を変更してもよい

試験ではがん化学療法最大3コース（7030試験も含めて計4コース）までとし、本薬の投与間隔は7日間以上あけることとされた。また、DEXは、催吐性抗悪性腫瘍薬がCDDPの場合には、本薬投与前45分以内に16mg、CDDP投与24～26時間後（2日目）及び48～50時間後（3日目）にそれぞれ8mgを静脈内投与することとされ、催吐性抗悪性腫瘍薬がAC療法又はEC療法の場合には、本薬投与前45分以内に16mg、AC療法又はEC療法施行24～26時間後（2日目）及び48～50時間後（3日目）にそれぞれ4mgを経口投与又は静脈内投与することとされた。

なお、がん化学療法のレジメンに塩酸イリノテカン（以下、「CPT-11」）が含まれている場合、8日目及び15日目のCPT-11単独投与30分前にも本薬0.75mgを静脈内投与することとされ、DEXは治験責任（分担）医師の判断により必要に応じて併用可能とされた。

総投与症例351例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は99.4%（349/351例）に認められ、副作用は76.1%（267/351例）に認められた。10.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表33に示した。

<表33 10.0%以上に認められた有害事象と副作用>

有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	有害事象		副作用		有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	有害事象		副作用	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	99.4%	349	76.1%	267	赤血球数減少	17.7%	62	3.4%	12
リンパ球数減少	72.1%	253	27.4%	96	好中球数増加	17.4%	61	2.6%	9
白血球数減少	70.7%	248	24.2%	85	尿中タンパク陽性	16.5%	58	8.8%	31
好中球数減少	61.8%	217	20.2%	71	尿中ブドウ糖陽性	15.7%	55	6.0%	21
便秘	52.4%	184	37.6%	132	頭痛	15.7%	55	11.4%	40
食欲不振	46.4%	163	17.7%	62	単球数減少	15.1%	53	3.1%	11
悪心	45.0%	158	17.7%	62	AST増加	14.2%	50	7.7%	27
倦怠感	38.2%	134	17.9%	63	嘔吐	14.0%	49	5.1%	18
ヘモグロビン減少	32.5%	114	7.1%	25	味覚異常	13.7%	48	7.4%	26
白血球数増加	25.4%	89	8.0%	28	食欲減退	13.4%	47	5.4%	19
血中ブドウ糖増加	24.8%	87	8.3%	29	不眠症	11.7%	41	5.1%	18
しゃっくり	23.4%	82	10.3%	36	血中ナトリウム減少	10.8%	38	4.6%	16
血小板数減少	21.4%	75	5.1%	18	血中クレアチニン増加	10.5%	37	3.7%	13
ヘマトクリット減少	20.8%	73	3.7%	13	口内炎	10.3%	36	5.1%	18
血管障害	18.2%	64	10.0%	35	鼻咽頭炎	10.3%	36	1.1%	4
ALT増加	17.9%	63	10.0%	35	体重減少	10.3%	36	3.1%	11
下痢	17.7%	62	6.3%	22					

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、14例（「発熱性好中球減少症」3例、「肺炎」2例、「好中球数減少」、「好中球減少症」、「静脈炎」、「ショック」、「食欲不振」、「回腸炎・発熱性好中球減少症」、「意識消失」、「下痢」及び「血管迷走神経性失神・脊椎圧迫骨折」が各1例）に認められ、「意識消失」、「下痢」及び「血管迷走神経性失神」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

有効性について、コース毎の高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後0～24時間まで、及び24～120時間までのCR率を表34に示した。

<表34 有効性観察期間におけるCR率>

	第1コース (351例)		第2コース (315例)		第3コース (254例)		第4コース (117例)	
	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数
0～24時間	76.1% [71.3%, 80.4%]	267	73.3% [68.1%, 78.1%]	231	72.8% [66.9%, 78.2%]	185	75.2% [66.4%, 82.7%]	88
24～120時間	58.7% [53.3%, 63.9%]	206	54.3% [48.6%, 59.9%]	171	62.2% [55.9%, 68.2%]	158	65.0% [55.6%, 73.5%]	76

* 7030試験において本薬が投与された患者は本試験の初回コースを第2コースとし、7030試験においてGRNが投与された患者は本試験の初回コースを第1コースと取り扱うこととした

また、本試験では国内第Ⅲ相試験（7030）の登録終了時点で治験期間が終了している症例について解析する計画であったが、その後、登録された全症例の解析も実施されたため、登録された全症例における解析結果を参考までに以下に示した。

総投与症例538例全例が安全性解析対象及びFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は99.6%（536/538例）に認められ、副作用は76.4%（411/538例）に認められた。10.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表35に示した。

<表35 10.0%以上に認められた有害事象と副作用>

有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	有害事象		副作用		有害事象 (MedDRA/J ver.10.0)	有害事象		副作用	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	99.6%	536	76.4%	411	下痢	17.8%	96	5.9%	32
白血球数減少	70.6%	380	21.9%	118	血管障害	16.9%	91	9.7%	52
リンパ球数減少	68.0%	366	23.2%	125	尿中タンパク陽性	16.4%	88	8.4%	45
好中球数減少	62.6%	337	19.3%	104	AST 増加	16.4%	88	9.5%	51
便秘	55.4%	298	37.5%	202	頭痛	16.2%	87	11.0%	59
食欲不振	48.9%	263	16.5%	89	尿中ブドウ糖陽性	14.5%	78	5.2%	28
悪心	46.1%	248	17.8%	96	単球数減少	13.9%	75	3.0%	16
倦怠感	38.1%	205	15.4%	83	嘔吐	13.9%	75	4.1%	22
ヘモグロビン減少	32.9%	177	8.6%	46	食欲減退	12.3%	66	4.1%	22
白血球数増加	25.7%	138	8.4%	45	味覚異常	12.1%	65	5.8%	31
しゃっくり	25.1%	135	11.1%	61	口内炎	11.9%	64	6.1%	33
血中ブドウ糖増加	24.9%	134	8.4%	45	不眠症	11.3%	61	5.4%	29
ヘマトクリット減少	24.3%	131	5.6%	30	胃不快感	10.8%	58	4.5%	24
血小板数減少	23.8%	128	6.3%	34	血中尿素増加	10.8%	58	3.2%	17
赤血球数減少	21.6%	116	5.2%	28	血中クレアチニン増加	10.8%	58	3.0%	16
好中球数増加	20.4%	110	5.4%	29	体重減少	10.2%	55	3.2%	17
ALT 増加	19.0%	102	11.2%	60	鼻咽頭炎	10.0%	54	0.9%	5

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、上記の 14 例に加え、さらに 8 例（「嘔吐」、「発熱性好中球減少症」、「好中球数減少・白血球数減少」、「肺炎」、「喘息」、「急性肝不全」、「食欲不振・麻疹」及び「硬膜下血腫」が各 1 例）に認められ、「急性肝不全」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

有効性について、コース毎の高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後 0～24 時間まで、及び 24～120 時間までの CR 率を表 36 に示した。

<表36 有効性観察期間におけるCR率>

	第1コース (538例)		第2コース (486例)		第3コース (389例)		第4コース (171例)	
	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数	CR率 [95%信頼区間]	例数
0～24時間	77.0% [73.2%, 80.4%]	414	74.5% [70.4%, 78.3%]	362	71.7% [67.0%, 76.1%]	279	75.4% [68.3%, 81.7%]	129
24～120時間	59.1% [54.8%, 63.3%]	318	56.0% [51.4%, 60.4%]	272	59.6% [54.6%, 64.6%]	232	62.6% [54.9%, 69.8%]	107

* 7030 試験において本薬が投与された患者は本試験の初回コースを第 2 コースとし、7030 試験において GRN が投与された患者は本試験の初回コースを第 1 コースと取り扱うこととした

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本邦における本薬の臨床的位置付けについて、海外の CINV に関するガイドライン等を参考に、海外における本薬の臨床的位置付けも考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外における CINV に関するガイドラインのうち、米国臨床腫瘍学会（以下、「ASCO」：American Society of Clinical Oncology）ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）及び National Comprehensive Cancer Network（以下、「NCCN」）ガイドライン（Antiemesis V.3, 2009）に記載されている高度及び中等度催吐性 CINV に対する推奨薬物療法を表 37 に示す。

＜表 37 海外ガイドラインにおける高度及び中等度催吐性 CINV に対する推奨薬物療法＞

	NCCN ガイドライン		ASCO ガイドライン	
高度催吐性 (急性嘔吐 発現割合 90%以上)	1 日目	NK ₁ 受容体拮抗薬、5-HT ₃ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用	1 日目	NK ₁ 受容体拮抗薬、5-HT ₃ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用
	2 及び 3 日目	NK ₁ 受容体拮抗薬、DEX の併用	2 及び 3 日目	NK ₁ 受容体拮抗薬、DEX の併用
	4 日目	DEX	4 日目	DEX
	(いずれの投与日も場合によりロラゼパム、H ₂ 受容体拮抗剤又は PPI の併用可)			
中等度催吐性 (急性嘔吐 発現割合 30~90%)	1 日目	NK ₁ 受容体拮抗薬、5-HT ₃ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用	1 日目	① NK ₁ 受容体拮抗薬、5-HT ₃ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用② 5-HT ₃ 受容体拮抗薬及び DEX の併用
	2 及び 3 日目	① NK ₁ 受容体拮抗薬及び DEX の併用、② DEX、③ 5-HT ₃ 受容体拮抗薬のいずれか	2 及び 3 日目	① NK ₁ 受容体拮抗薬、② DEX
	(がん化学療法の種類により①~③のいずれかが推奨、また、いずれの投与日も場合によりロラゼパム、H ₂ 受容体拮抗剤又は PPI の併用可)		(がん化学療法の種類により①又は②のいずれかが推奨)	

NCCN ガイドライン（Antiemesis V.3, 2009）では、高度催吐性がん化学療法時の 5-HT₃ 受容体拮抗薬として、本薬、ドラセトロン、GRN 及び OND が挙げられており、本薬は 5-HT₃ 受容体拮抗薬の中で推奨薬剤（preferred）と記載され、根拠として国内第Ⅲ相試験（7030 試験）の報告が引用されているが、国内第Ⅲ相試験（7030 試験）での検討用量（0.75 mg）が海外の承認用量（0.25 mg）と異なることから、推奨のエビデンス及びコンセンサスのレベルはカテゴリ 2B とされている。中等度催吐性がん化学療法時の 5-HT₃ 受容体拮抗薬については優先順位が明記されていない。また、本薬の使用方法はがん化学療法開始日のみの単回投与であり、がん化学療法後 2~3 日目及び連日投与のがん化学療法時における投与を支持する報告はないことが記載されている。

ASCO ガイドラインでは、5-HT₃ 受容体拮抗薬として、OND、GRN、ドラセトロン、本薬及びトロピセトロンが挙げられているが、5-HT₃ 受容体拮抗薬を比較した検証的試験の報告がないとしてこれらの薬剤の優先順位は明記されていない。

一方、本邦には CINV に関するガイドラインは存在していないが、催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（7030）で、急性期（0~24 時間）の CR 率について、本薬群の GRN 群に対する非劣性が、遅発期（24~120 時間）の CR 率について、本薬群の GRN 群に対する優越性が検証されていることから、本薬は他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬に比べて特に遅発期の CINV に対する効果が期待され、また、高リスクの催吐性抗悪性腫瘍薬投与時には、DEX との併用が推奨される薬剤となると考える。

機構は、以下のよう考える。

国内第Ⅲ相試験（7030）において、CCDP 等の強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬による急性期（0~24 時間）の CINV について本薬群の GRN 群に対する非劣性が示されたこと、安全性については GRN 群と比べ臨床的に問題となるような差異は認められなかったことから、急性期（0~24 時間）の CINV については、他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様の位置付け

となると考える。また、国内第Ⅲ相試験（7030）において遅発期（24～120時間）のCINVについて本薬単回投与によりGRNの単回投与に対する優越性が示されたことから、本薬は、既存の5-HT₃受容体拮抗薬に比し、単回投与でCDDP等の抗悪性腫瘍薬投与時の遅発期CINVに対しても有用性が期待される薬剤であると考ええる。

(2) 有効性について

機構は、以下の①～③より、CDDP等の強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬の投与によるCINVに対する本薬の有効性は示されていると判断した。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 主要評価項目について

機構は、以下のよう考える。

国内第Ⅲ相試験（7030）では「催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間のCR率」及び「催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後24～120時間までのCR率」が主要評価項目として設定された。

CRの評価方法及び判定基準については、CINVに対する制吐剤の有効性評価方法に関する報告（Support Care Center 6: 221-227, 1998）に準じており、ASCOガイドラインにおいても制吐剤の臨床試験の標準的な評価項目とすることが推奨され、催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象として実施された本薬の海外臨床試験をはじめ、本薬以外の制吐剤の臨床評価でも用いられている。以上より、機構は、CRはCINVに対する総合的評価指標として妥当と考える。

また、CINVは急性期（抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間以内）だけではなく2日目以降にも発現することを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（7030）の有効性評価において、急性期（24時間以内）と遅発期（24～120時間）のCINVに分けて2つの主要評価項目を設定し、それぞれ評価したことは差し支えないと考える。

国内第Ⅲ相試験（7030）において、表38に示すとおり、主要評価項目である抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間のCR率について、事前に設定された本薬群とGRN群の調整済CR率の差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値-10.0%を下回らないことが確認され、本薬群のGRN群に対する非劣性が検証された。また、もう一つの主要評価項目である抗悪性腫瘍薬投与開始後24～120時間のCR率について、本薬群のGRN群に対する優越性が検証された。

以上から、機構は、CDDP等の強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬投与患者における急性期（0～24時間）及び遅発期（24～120時間）のCINVに対する本薬の有効性は示されたと考える。

<表38 国内第Ⅲ相試験（7030）における急性期（0～24時間）及び遅発期（24～120時間）のCR率>

投与群	急性期（0～24時間）		遅発期（24～120時間）	
	CR率（例数）	調整済みCR率の群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	CR率（例数）	p値 ^{b)}
本薬群 (555例)	75.3% (418例)	2.29 [-2.70%, 7.27%]	56.8% (315例)	p<0.001
GRN群 (559例)	73.3% (410例)		44.5% (249例)	

^{a)} 投与群及び割付調整因子である抗悪性腫瘍剤別、性別、年齢を説明変数とし、CRの有無を目的変数としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

^{b)} 抗悪性腫瘍薬別、性別、年齢を層としたCochran Mantel Haenszel検定

② 副次評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験（7030）の副次評価項目のうち、評価期間別のCR率（表39）は本薬群とGRN群で、抗悪性腫瘍薬投与（本薬又はGRN投与）からの時間経過とともに差が大きくなる傾向にあることを確認し、また、CC率（表40）は、急性期（0～24時間）では本薬群とGRN群でほぼ同様であり、遅発期（24～120時間）では本薬群の方がやや高い傾向にあることを確認した。

<表 39 国内第Ⅲ相試験（7030）における有効性評価期間別の CR 率>

	時間	CR 率 (例数)	群間差 [95%信頼区間]
本薬群 (555 例)	0～24 時間	75.3% (418 例)	1.97% [-3.16%, 7.10%]
GRN 群 (559 例)		73.3% (410 例)	
本薬群 (555 例)	0～48 時間	64.0% (355 例)	4.57% [-1.13%, 10.28%]
GRN 群 (559 例)		59.4% (332 例)	
本薬群 (555 例)	0～72 時間	59.1% (328 例)	7.40% [1.58%, 13.22%]
GRN 群 (559 例)		51.7% (289 例)	
本薬群 (555 例)	0～96 時間	53.9% (299 例)	10.22% [4.38%, 16.06%]
GRN 群 (559 例)		43.6% (244 例)	
本薬群 (555 例)	0～120 時間	51.5% (286 例)	11.10% [5.29%, 16.92%]
GRN 群 (559 例)		40.4% (226 例)	
本薬群 (555 例)	24～120 時間	56.8% (315 例)	12.21% [6.39%, 18.04%]
GRN 群 (559 例)		44.5% (249 例)	

<表 40 国内第Ⅲ相試験（7030）における急性期（0～24 時間）及び遅発期（24～120 時間）の CC 率>

	急性期（0～24 時間）		遅発期（24～120 時間）	
	CC 率 (例数)	調整済み CC 率の群間差 ^{*)} [95%信頼区間]	CC 率 (例数)	調整済み CC 率の群間差 ^{*)} [95%信頼区間]
本薬群 (555 例)	73.7% (409 例)	1.94% [-3.15%, 7.03%]	53.0% (294 例)	10.84% [5.01%, 16.67%]
GRN 群 (559 例)	72.1% (403 例)		42.4% (237 例)	

^{*)} 投与群及び割付調整因子である抗悪性腫瘍剤別、性別、年齢を説明変数とし、CC の有無を目的変数としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

③ 繰返し投与時の有効性について

国内繰返し投与試験（7040）において、がん化学療法3コース（国内第Ⅲ相試験〈7030〉も含めて計4コース）まで繰返し投与を行っても、急性期（0～24時間）及び遅発期（24～120時間）における効果は大きく減弱しないことを確認した（「〈提出された資料の概略〉（4）高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内繰返し投与試験」の項参照）。

ただし、4コースを超えるがん化学療法施行時における有効性及び安全性については検討されていないことを情報提供する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（7030）における本薬群と GRN 群の安全性を比較検討した結果（「〈提出された資料の概略〉（3）高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験」の項参照）、及び以下の①～⑥より、本薬の安全性について類薬である GRN に比べ、現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。また、海外市販後においても数例のアナフィラキシーショックの報告を除き、現在までに特段の問題点は指摘されていないが、海外での承認用量が 0.25mg であるのに対し本邦での用量は 0.75mg となることから、0.75mg 投与時の安全性情報は国内外を通じて限られており、今後も国内の製造販売後調査等において安全性情報を重点的に収集していくことが必要と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験併合時の有害事象について

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（7010、7020及び7030）併合時においていずれかの用量で10.0%以上に認められた有害事象を表41に示した。

<表 41 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（7010、7020 及び 7030）併合時におけるいずれかの用量で10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象 (MedDRA ver10.0)	0.075mg (143 例)		0.25mg (145 例)		0.75mg (704 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	143	99.3%	144	98.3%	692
Grade 1	7.0%	10	10.3%	15	19.3%	136
Grade 2	35.0%	50	29.7%	43	43.8%	308
Grade 3	36.4%	52	37.9%	55	28.1%	198
Grade 4	21.7%	31	21.4%	31	7.0%	49
Grade 5	0.0%	0	0.0%	0	0.1%	1
各有害事象						
便秘	40.6%	58	44.8%	65	50.1%	353
白血球数減少	72.0%	103	63.4%	92	46.0%	324
食欲不振	43.4%	62	42.8%	62	40.6%	286
リンパ球数減少	51.0%	73	46.2%	67	33.0%	232
好中球数減少	63.6%	91	52.4%	76	32.4%	228
悪心	33.6%	48	25.5%	37	27.3%	192
血中ブドウ糖増加	49.7%	71	46.2%	67	23.6%	166
倦怠感	22.4%	32	22.8%	33	22.3%	157
血小板数減少	37.8%	54	33.8%	49	20.2%	142
しゃっくり	12.6%	18	17.2%	25	17.0%	120
尿中タンパク陽性	27.3%	39	25.5%	37	17.0%	120
ALT 増加	28.7%	41	26.2%	38	15.6%	110
血中ナトリウム減少	31.5%	45	26.2%	38	15.3%	108
ヘモグロビン減少	36.4%	52	44.1%	64	13.1%	92
尿中ブドウ糖陽性	8.4%	12	18.6%	27	12.1%	85
白血球数増加	12.6%	18	10.3%	15	11.6%	82
血中クレアチニン増加	12.6%	18	6.9%	10	11.5%	81
下痢	17.5%	25	13.8%	20	11.2%	79
血中アルブミン減少	22.4%	32	20.0%	29	10.8%	76
不眠症	11.9%	17	13.1%	19	10.8%	76
頭痛	11.2%	16	11.0%	16	10.4%	73
好中球数増加	9.8%	14	10.3%	15	10.4%	73
AST 増加	15.4%	22	14.5%	21	9.9%	70
血中ビリルビン増加	14.7%	21	17.2%	25	8.5%	60
体重減少	19.6%	28	13.8%	20	8.5%	60
γ-GTP 増加	13.3%	19	12.4%	18	7.4%	52
嘔吐	8.4%	12	12.4%	18	7.1%	50
血中カリウム減少	10.5%	15	9.0%	13	5.5%	39
血中コレステロール増加	12.6%	18	13.1%	19	4.4%	31
発熱	9.1%	13	10.3%	15	4.1%	29
発疹	10.5%	15	9.7%	14	3.0%	21
高血圧	11.2%	16	11.7%	17	1.7%	12

表41から、有害事象の発現頻度に用量間での差異は認められず、個別の有害事象では便秘について0.75mgで高い傾向が認められたものの、Grade 3が1.8%（13/704例）に認められた他は、Grade 1又は2であり、Grade 3についてはすべて回復又は軽快が確認されている。

5-HT₃受容体拮抗薬では、有害事象として便秘等の消化器症状が発現することが知られている。重篤な便秘は国内臨床試験において認められていないものの、国内第Ⅲ相試験（7030）における便秘の発現頻度は本薬群50.4%（281/557例）、GRN群44.3%（249/562例）であり、大きな差異ではないが、本薬群でやや高い傾向にあった。海外臨床試験では本薬0.75mg投与時に宿便性閉塞を起こした重度の便秘が2例認められたこと、海外での承認用量が0.25mgであるのに対し本邦での用量は0.75mgとなることも踏まえると、製造販売後には重篤な便秘に関連する有害事象の発現状況について重点的に調査する必要があると考える。

② 死亡例について

国内臨床試験の死亡例は、国内第Ⅱ相試験（7020）の本薬 0.75mg 群で 1 例（「肺非小細胞癌」：治験薬投与後 11 日目）認められたが、治験薬との因果関係は否定された（「＜提出された資料の概略＞（2）中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照）。その他の国内試験では、治験期間内の死亡例は認められなかった。

また、海外で実施された CINV の抑制を目的とした第Ⅲ相試験（PALO-99-03、PALO-99-04 及び PALO-99-05）では、本薬 0.25mg 群 0.7%（4/605 例：「呼吸不全」2 例、「卵巣癌 NOS」及び「脱水・呼吸困難 NOS・肺癌・尿路性敗血症」各 1 例）、本薬 0.75mg 群 1.6%（10/608 例：「胃癌増悪」、「無気肺・胸水・肺炎 NOS」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「貧血 NOS・胃腸出血 NOS」、「非ホジキンリンパ腫 NOS・敗血症 NOS・敗血症性ショック」、「肺転移・肺炎 NOS」、「急性腎不全」、「咽頭癌」、「心筋梗塞」及び「気管支痙攣 NOS・心停止」各 1 例）及び対照薬（OND 32mg 又はドラセトロン 100mg）群 0.7%（4/604 例：「肺塞栓症」、「状態悪化・対麻痺・転移 NOS」、「脳転移・胃腸障害 NOS」及び「血液量減少性ショック」各 1 例）に認められ、繰返し投与試験（PALO-99-06）では 0.3%（3/891 例：「状態悪化・呼吸不全」、「状態悪化・肝性脳症」及び「状態悪化」各 1 例）に認められた。

機構は、国内及び海外臨床試験において認められた死亡例について、他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比較して本薬投与時に臨床的に問題となるような死亡例の増加及び本薬特有の事象は認められないことを確認した。

③ 重篤な有害事象について

国内で実施された臨床試験において認められた重篤な有害事象（死亡例を除く）は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（7010、7020 及び 7030）で 2.1%（21/992 例）に認められ、0.075mg 投与例で 1.4%（2/143 例）、0.25mg 投与例で 4.1%（6/145 例）、0.75mg 投与例で 1.8%（13/704 例）であった。国内繰返し投与試験（7040）では 4.1%（22/538 例）に認められた。国内第Ⅲ相試験（7030）の GRN 群における重篤な有害事象（死亡例を除く）は 2.0%（11/562 例）に認められた。なお、認められた各事象は「＜提出された資料の概略＞」の項に記載のとおりである。

また、海外で実施された CINV の抑制を目的とした第Ⅲ相試験（PALO-99-03、PALO-99-04 及び PALO-99-05）において、重篤な有害事象（死亡例を除く）は本薬 0.25mg 群 3.3%（20/605 例）、本薬 0.75mg 群 3.8%（23/608 例）及び対照薬（OND 32mg 又はドラセトロン 100mg）群 4.3%（26/604 例）に認められ、繰返し投与試験（PALO-99-06）では 4.2%（37/891 例）に認められた。

機構は、国内外の臨床試験において認められた重篤な有害事象の発現頻度について、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比較して単回投与時には大きな差異は認められず、また本薬特有の事象も特段認められていないものとする。しかし、国内臨床試験では単回投与時と比べて繰返し投与時に重篤な有害事象の発現頻度が若干増加する傾向が認められており、

これには、治験期間の差異が影響している可能性もあるが、本薬が複数回投与された場合の安全性について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

④ 試験中止に至った有害事象について

国内で実施された臨床試験について、試験中止に至った有害事象は国内第Ⅱ相試験(7010)で本薬0.075mg群に1例(「中枢神経系転移」)、国内第Ⅱ相試験(7020)で本薬0.25mg群に1例(「食欲不振・疲労」)認められ、国内第Ⅲ相試験(7030)では認められなかった。国内繰返し投与試験(7040)では、中止例は3例(「便秘・しゃっくり・心房細動」、「過敏症・低血圧」及び「不眠症・脊椎圧迫骨折・血管迷走神経性失神」各1例)に認められた。

また、海外で実施されたCINVの抑制を目的とした第Ⅲ相試験(PALO-99-03、PALO-99-04及びPALO-99-05)において、試験中止に至った有害事象は本薬0.25mg群0.5%(3/605例)、本薬0.75mg群1.0%(6/608例)及び対照薬(OND 32mg又はドラセトン100mg)群0.5%(3/604例)に認められ、繰返し投与試験(PALO-99-06)では0.1%(1/891例)に認められた。

機構は、国内外の臨床試験において認められた試験中止に至った有害事象の発現頻度について、本薬と既存の5-HT₃受容体拮抗薬とで大きな差異は認められないことを確認した。

⑤ QTc延長及び心臓関連の有害事象について

非臨床安全性薬理試験の*in vitro*試験において、高濃度の本薬によりhERG電流の抑制等、心伝導系に対し影響する可能性が示唆されているため、機構は、本薬の心血管系に及ぼす影響について、以下のように考察した。

QTc延長について、海外の健康成人を対象として実施されたThorough QT/QTc試験(PALO-03-11)において、本薬はQTc延長に影響を及ぼさないとされている(「2)臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (13) QT/QTc間隔への影響を検討した海外第Ⅰ相単回投与試験」の項参照)。

また、国内第Ⅲ相試験(7030)及び国内繰返し投与試験(7040)について申請者はQTcに関する中央解析を実施し、以下のように説明している。国内第Ⅲ相試験(7030)において、投与前値から比べてQTcが60msec以上延長した症例は本薬群1.6%(9/557例)に対しGRN群1.2%(7/562例)、治験薬投与後に500msec以上のQTc延長が認められた症例は、本薬群0.7%(4/557例)に対しGRN群0.5%(3/562例)と、両群間に問題となるような差は認められなかった。国内繰返し投与試験(7040)において、投与前値から比べてQTcが60msec以上延長した症例は第1コースで1.3%(7/538例)、第2コースで1.6%(8/486例)、第3コースで1.3%(5/389例)、第4コースで1.8%(3/171例)であり、治験薬投与後に500msec以上のQTc延長が認められた症例は、第1コースで0.2%(1/538例)及び第2コースで0.6%(3/486例)であった。

有害事象の発現状況について、国内第Ⅱ相試験(7010及び7020)を併合した心臓障害及び心電図異常に関する有害事象の発現状況を表42に示す。本薬の投与量が増加しても、心臓障害及び心電図異常に関する有害事象の発現状況に違いは認められなかった。

<表 42 心臓障害及び心電図異常に関する有害事象 (7010 及び 7020 試験) >

有害事象名 (PT) (MedDRA/J ver.8.1)	0.075mg 投与例 (143 例)		0.25mg 投与例 (145 例)		0.75mg 投与例 (147 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全心臓障害	2.8%	4	2.1%	3	1.4%	2
心拡大	0%	0	0%	0	0.7%	1
上室性期外収縮	0%	0	0%	0	0.7%	1
心房細動	0.7%	1	0.7%	1	0%	0
上室性頻脈	0%	0	0.7%	1	0%	0
頻脈	0%	0	0.7%	1	0%	0
期外収縮	0.7%	1	0%	0	0%	0
動悸	0.7%	1	0%	0	0%	0
心室性期外収縮	0.7%	1	0%	0	0%	0
全心電図異常	10.5%	15	4.8%	7	4.8%	7
心電図 QT 延長	9.8%	14	4.8%	7	4.1%	6
心拍数増加	0%	0	0%	0	0.7%	1
異常 P 波	0.7%	1	0%	0	0%	0

さらに、国内第Ⅲ相試験 (7030) における心臓障害及び心電図異常に分類される有害事象の発現状況を表43に示す。心電図QTc延長の有害事象は本薬群3.2% (18/557例)、GRN群3.9% (22/562例) に認められ、両群間に問題となるような差は認められなかった。なお、国内繰返し投与試験 (7040) では、心電図QTc延長の有害事象は9.1% (49/538例) に認められた。

<表 43 心臓障害及び心電図異常に関する有害事象 (7030 試験) >

事象名 (MedDRA/J ver.10.0)	有害事象				副作用			
	本薬群 (557 例)		GRN 群 (562 例)		本薬群 (557 例)		GRN 群 (562 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全心臓障害	3.9%	22	3.9%	22	1.8%	10	1.8%	18
頻脈	1.1%	6	0.7%	4	0.5%	3	0.5%	3
心房細動	0.9%	5	0.4%	2	0.4%	2	0.4%	2
動悸	0.7%	4	1.1%	6	0.5%	3	0.9%	5
洞性頻脈	0.7%	4	0.0%	0	0.5%	3	0.0%	0
上室性期外収縮	0.4%	2	0.4%	2	0.0%	0	0.2%	1
心室性期外収縮	0.2%	1	0.7%	4	0.2%	1	0.5%	3
狭心症	0.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
洞性不整脈	0.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
上室性頻脈	0.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
不整脈	0.0%	0	0.5%	3	0.0%	0	0.5%	3
第一度房室ブロック	0.0%	0	0.4%	2	0.0%	0	0.4%	2
徐脈	0.0%	0	0.2%	1	0.0%	0	0.2%	1
心室性不整脈	0.0%	0	0.2%	1	0.0%	0	0.2%	1
心電図異常全体	4.7%	26	4.4%	25	3.9%	22	3.9%	22
QTc 延長	3.2%	18	3.9%	22	2.9%	16	3.6%	20
ST 部分下降	0.7%	4	0.0%	0	0.5%	3	0.0%	0
T 波逆転	0.7%	4	0.0%	0	0.7%	4	0.0%	0
ST 部分異常	0.2%	1	0.0%	0	0.2%	1	0.0%	0
心拍数増加	0.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
T 波振幅減少	0.0%	0	0.4%	2	0.0%	0	0.2%	1
ST-T 変化	0.0%	0	0.2%	1	0.0%	0	0.2%	1

機構は、国内臨床試験における本薬のQTc間隔に対する影響及び心臓障害及び心電図異常に関する有害事象の発現状況はGRNと同程度であり、海外Thorough QT/QTc試験 (PALO-03-11) において本薬はQTc延長に影響を及ぼさないとされていること、GRNについて現在までに心臓障害が特段の問題点として注意喚起されていないことを考慮すると、本薬についても臨床上問題となる可能性は低いと考える。

⑥ 海外市販後データについて

申請者は、海外における本薬³²の市販後安全性情報について、以下のように説明している。

2003年9月15日から2009年7月27日までに全世界で本薬が投与された推定患者数は200万人以上であるが、この間に新たなリスクは特定されず、新たな副作用の追加、又は既知の副作用に対する注意喚起の強化を理由とした添付文書の改訂は行われなかった。

機構は、海外において、市販後に安全性上特段の問題が生じていないことを確認したが、市販後にアナフィラキシーショックの報告が数例確認されているため、本邦においても製造販売後には十分注視して安全性情報を収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（7030）において、抗悪性腫瘍薬（CDDP \geq 50mg/m²、AC療法又はEC療法）投与時の急性期（0～24時間）及び遅発期（24～120時間）CINVに対する抑制効果が検証された。また、抗悪性腫瘍薬の種類によるサブグループ解析（CDDP投与例とAC療法又はEC療法施行例）の結果においても、サブグループ間でCR率の群間差に大きな差異は認められなかった（表44）。

＜表44 国内第Ⅲ相試験（7030）における抗悪性腫瘍薬の種類別のCR率＞

がん化学療法	投与群	例数	急性期（0～24時間）		遅発期（24～120時間）	
			CR率 (例数)	群間差 [95%信頼区間]	CR率 (例数)	群間差 [95%信頼区間]
CDDP	本薬群	316	80.1% (253)	0.50% [-5.73%, 6.72%]	53.5% (169)	12.92% [5.25%, 20.60%]
	GRN群	323	79.6% (257)		40.6% (131)	
AC療法、 又はEC療法	本薬群	239	69.0% (165)	4.21% [-4.25%, 12.66%]	61.1% (146)	11.09% [2.21%, 19.97%]
	GRN群	236	64.8% (153)		50.0% (118)	

以上より、本薬投与の対象となる催吐性抗悪性腫瘍剤について「シスプラチン、ドキシソルピシンとシクロホスファミドとの併用療法、エピルビシンとシクロホスファミドとの併用療法等」と明記することが適当と判断した。また、既存の5-HT₃受容体拮抗薬と異なり、本薬単回投与にて遅発期のCINVに対する抑制効果が確認されたことから、効能・効果に「急性及び遅延性の悪心、嘔吐」と明記することとした。

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（7030）において、本薬群は5-HT₃受容体拮抗薬であるGRN群に対し急性期（0～24時間）CINVについて非劣性が検証されているが、既存の5-HT₃受容体拮抗薬の効能・効果では急性期と表記されていない実態を考慮すると、本薬についてもあえて急性期と表記する必要性は低いと考える。一方、国内第Ⅲ相試験（7030）ではGRN群に対し遅発期（24～120時間）CINVについて優越性が検証されていることから、既存の5-HT₃受容体拮抗薬の効能・効果と区別し、遅発期における有効性が認められた点を効能・効果として

³² 海外における本薬の用量は0.25mg

表記することは理解可能と考える。

また、効能・効果に抗悪性腫瘍薬の種類を列記することについて、国内第Ⅲ相試験（7030）では CDDP \geq 50mg/m²、AC療法又はEC療法の施行予定患者が対象とされたことは事実であるものの、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬は強い催吐性を示す抗悪性腫瘍薬投与時に使用することとされ、特定の抗悪性腫瘍薬に限って使用されている訳ではないこと、また、抗悪性腫瘍薬により催吐性のメカニズムが異なるということも現時点では指摘されていないことから、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様に代表的な「シスプラチン等」の記載に留め、個々の患者に応じて医師が判断することで差し支えないと考える。

投与の対象となる抗悪性腫瘍薬の催吐性の強度については、国内第Ⅲ相試験（7030）では NCCNガイドライン（Antiemesis V.1, 2006）において高度催吐性抗悪性腫瘍薬に分類されている CDDP \geq 50mg/m²、AC療法又はEC療法を対象としたCINVに対する有効性が検証されている。一方、国内における CDDP \geq 50mg/m²、AC療法又はEC療法以外の抗悪性腫瘍薬による CINVに対する有効性については、主に国内第Ⅱ相試験（7020）で検討されているが（カルボプラチン、CDDP<50mg/m²、CY単独又はADR単独）、当該試験では対照群が設定されておらず、また用量反応性が確認されていないため、これらの催吐性抗悪性腫瘍薬による CINVに対する有効性は検証されていない。

しかし、抗悪性腫瘍薬の催吐性の強度分類について、AC療法及びEC療法はNCCNガイドライン（Antiemesis V.1, 2004）では中等度催吐性に分類されていたものの、現在のNCCNガイドライン（Antiemesis V.3, 2009）では高度催吐性に分類され、また、ASCOガイドラインでは中等度催吐性に分類されているなど、ガイドラインの発出時期やガイドラインによってその分類には差異が認められている。このように、抗悪性腫瘍薬の催吐性強度分類は、新たに得られる知見及び科学の進歩によるガイドラインの変遷や判定基準の変更等の影響を受けるため、抗悪性腫瘍薬の催吐性強度を一律に区分することは困難であると考えた。さらに、本薬はがん化学療法施行時に用いられる薬剤であり、医療現場ではがん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、投与時点における最新の各種ガイドライン及び成書等のエビデンスに基づいて本薬の投与対象等を選択することとなるため、本薬についても、催吐性分類による適用範囲を規定する必要はないと考える。

これらの点を考慮し、本薬は強い催吐性を有する抗悪性腫瘍薬の投与の場合に限り使用するよう、注意喚起するとともに、国内第Ⅲ相試験（7030）ではCDDP \geq 50mg/m²、AC療法又はEC療法の施行予定患者を対象に臨床試験が実施された旨を情報提供することが適切と考えた。

以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果を「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）」、効能・効果に関連する使用上の注意として、「本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること（【臨床成績】の項参照）。」とすることが適切と考えた。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

① 用量について

国内各第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）では、いずれの試験においても主要評価項目である

急性期 CINV に対する CR 率において統計学的に有意な用量反応関係は認められていないことから（表 45）、機構は、申請用量を 0.75mg と設定した経緯を詳細に説明するよう、申請者に求めた。

<表45 国内各第Ⅱ相試験（7010及び7020）における急性期（0～24時間）のCR率>

試験	投与群	例数	CR率 [95%信頼区間]	CRの例数	p値（片側） ^{a, b)}
7010 試験	0.075mg 群	76	77.6% [66.6%, 86.4%]	59	0.2858
	0.25mg 群	77	81.8% [71.4%, 89.7%]	63	
	0.75mg 群	78	79.5% [68.8%, 87.8%]	62	
7020 試験	0.075mg 群	67	85.1% [74.3%, 92.6%]	57	0.2499
	0.25mg 群	68	82.4% [71.2%, 90.5%]	56	
	0.75mg 群	69	92.8% [83.9%, 97.6%]	64	

^{a)} 有意水準片側2.5%

^{b)} 性別及び年齢（65歳未満、65歳以上）を層として、L群、M群、H群に（-2, 1, 1）の対比スコアを用いた Cochran-Armitage 傾向性検定により算出

申請者は、以下のように説明した。

本薬は他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬に比べて 5-HT₃ 受容体に対する親和性が高く、ヒトにおける消失半減期が長いこと、検討用量の範囲内で C_{max} 及び AUC とともに用量比例的に増加し、薬物動態の線形性が示されたこと、海外では中等度催吐性抗悪性腫瘍薬による遅発期の CINV に対する適応を取得していることを考慮し、遅発期の CINV に対する効果も含めて本薬の推奨用量を検討することとした。

国内各第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）における遅発期 CINV に対する CR 率は表 46 のとおりであり、いずれの試験においても 0.75 mg 群の CR 率が大きく、次に 0.25 mg 群、0.075 mg 群の順であった。

<表46 国内各第Ⅱ相試験（7010及び7020）における遅発期（24～120時間）のCR率>

試験	投与群	例数	CR率 [95%信頼区間]	CRの例数
7010 試験	0.075mg 群	76	40.8% [29.6%, 52.7%]	31
	0.25mg 群	77	53.2% [41.5%, 64.7%]	41
	0.75mg 群	78	56.4% [44.7%, 67.6%]	44
7020 試験	0.075mg 群	67	62.7% [50.0%, 74.2%]	42
	0.25mg 群	68	66.2% [53.7%, 77.2%]	45
	0.75mg 群	69	71.0% [58.8%, 81.3%]	49

一方、2005 年 NCCN ガイドラインにおいて AC 療法及び EC 療法が高度催吐性に分類されたことから、国内第Ⅱ相試験（7020）のうち AC 療法又は EC 療法を受けた症例の成績を国内第Ⅱ相試験（7010）に併合して解析を実施した。その結果、急性期の CINV に対する CR 率は 0.075mg 群 73.5%（75/102 例）、0.25mg 群 76.9%（80/104 例）及び 0.75mg 群 81.0%（85/105 例）と同様であったが、遅発期の CINV に対する CR 率は 0.075mg 群 40.2%（41/102 例）、0.25mg 群 51.9%（54/104）及び 0.75mg 群 58.1%（61/105 例）であり、0.75 mg 群の CR 率が最も大きかった。また、抗悪性腫瘍薬投与開始後 24 時間ごと及び累積時間のいずれにおいても、0.75mg 群の CR 率が最も高かった。

以上の検討結果から、急性期及び遅発期での効果が期待できる 0.75mg を国内第Ⅲ相試験（7030）の検討用量として選択した。

また、本薬の 0.075mg、0.25mg 及び 0.75mg の安全性について検討するために、国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（7010、7020 及び 7030）を併合して検討した（「(3) 安全性について ① 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験併合時の有害事象について」の項参照）が、表 41 に示す

ように、用量間において有害事象の発現頻度に大きな差異はなく、Grade 3～5³³の発現率にも大きな差異は認められなかった。0.75mg 群で便秘の発現頻度が他の 2 用量と比べて高値であったが（0.075mg 群 40.6%（58/143 例）、0.25mg 群 44.8%（65/145 例）及び 0.75mg 群 50.1%（353/704 例））、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であり、安全性に影響を及ぼすほどではないと考える。したがって、本薬 0.075mg、0.25mg 及び 0.75mg 投与時に認められた有害事象の発現頻度について用量反応関係は認められず、安全性は同程度と考えられた。

以上の検討結果から、国内第Ⅲ相試験（7030）において GRN に対する急性期 CINV における非劣性、及び遅発期 CINV における優越性が検証され、安全性も GRN と比べ特段の差異は認められていなかったことから、0.75mg を申請用量とした。

機構は、本薬の用量について、以下のように考える。

国内各第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）では、いずれも急性期 CINV の抑制効果に対する用量反応関係を検討することを目的に実施された試験であり、急性期の CINV 抑制効果に対する用量反応関係が統計学的に有意には認められなかったことから、当初の試験目的から考えると、第Ⅲ相試験の実施に対する用量選択根拠として有益な情報は得られなかったと考える。

一方、申請者は、約 40 時間の消失半減期を有し、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比べて消失が遅い傾向にあることが示唆されている本薬の特長を考慮して、遅発期の CINV に対する抑制効果に着目し、また 2005 年以降の NCCN ガイドラインで催吐性の強度分類に変更が生じた点も加味して、国内第Ⅱ相試験（7020）で AC 療法又は EC 療法を受けた症例の成績を国内第Ⅱ相試験（7010）成績に併合して解析を実施し、本薬の用量として 0.75mg を選択している。

機構は、併合解析は事後的な解析であるため必ずしも適切とは言えず、また、申請者が本薬の有効性として遅発期の CINV に対する抑制効果を重視するのであれば、本来は、最新の催吐性強度分類に準じて対象となる抗悪性腫瘍薬を選択した上で、遅発期の CINV に対する抑制効果を指標とした用量反応試験を改めて実施し、本薬の至適用量を設定すべきであったと考える。しかし、安全性について、国内各第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）の有害事象の発現頻度に各用量群間で問題となる差異が認められなかったことも踏まえると、消失半減期が長いという本薬の特長から、既存療法では十分な効果が得られていない遅発期の CINV に対する抑制効果に着目したこと、また、CINV に起因するコンプライアンス不良が、がん化学療法の継続に支障をもたらす可能性があることを考慮し、点推定値において遅発期の CINV に最も有効であった 0.75mg を、第Ⅲ相試験で用いる用量として選択したことは受容可能と考える。

その結果、0.75mg 単回投与で実施した国内第Ⅲ相試験（7030）において、本薬の急性期及び遅発期の CINV に対する効果が検証されたこと、安全性においても GRN 群と比較して本薬群に特有の有害事象や重篤な有害事象は認められておらず、発現頻度も特段の差異はないことが示されているが、本薬の用量については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

³³ Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE Ver.3.0, 日本語版 JCOG/JSCO 版）に準じ判定

② 用法について

i) 本薬投与時の投与速度及び抗悪性腫瘍薬との投与タイミングについて

機構は、本薬を静脈内投与する際の適切な投与速度について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第 I 相単回投与試験 (PALO-04-21) では、本薬 0.25mg を 15 分間又は 30 秒間かけて単回静脈内投与した時の薬物動態が検討され、15 分間の点滴静注では 30 秒間の投与に比べ C_{max} は約 60% に低下したが、 AUC_{0-inf} は類似していた。がん患者における本薬の消失半減期は 40 時間以上であるため (「<提出された資料の概略> (1) 高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内第 II 相臨床試験」の項参照)、仮に数時間かけて点滴静注した場合でも、急速静注時と比べ血漿中濃度が低下するのは薬剤の投与終了時までであり、それ以降はほぼ同じ濃度推移を示すと推測される。また、本薬 0.25mg を投与した海外第 I 相単回投与試験 (PALO-04-21) において投与後 24 時間から 120 時間までの本薬の血漿中濃度は投与速度により変動しないことが確認されているため、遅発期 CINV に対する効果について投与速度の影響を受ける可能性は低いと考える。

なお、米国の添付文書では、本薬の用法として 30 秒以上かけて静脈内投与するよう記載されており、国内第 II 相試験 (7010 及び 7020) でも 30 秒以上かけて静脈内投与することとしていたが、国内第 III 相試験 (7030) 及び国内繰返し投与試験 (7040) では約 1 分かけて静脈内投与していた。

以上のように、投与速度が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるため、投与速度を規定する必要はないと考える。

機構は、本薬の投与タイミングについて、国内臨床試験では抗悪性腫瘍薬の投与 30 分前に本薬を投与することとされており、海外の添付文書では用法・用量の項に「化学療法開始の約 30 分前に投与するのが望ましい」旨が記載されているにもかかわらず、添付文書 (案) には「30 分前に投与する」旨が記載されていないことから、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の投与タイミングは、国内外の臨床試験では概ね抗悪性腫瘍薬投与開始 30 分前とされていた。一般的に CINV は抗悪性腫瘍薬投与直後に発現することはなく、急性期 CINV であっても抗悪性腫瘍薬投与から数時間経過後に発現するため、催吐性抗悪性腫瘍薬投与時に本薬の投与が完了していれば抗悪性腫瘍薬投与終了時には薬効発現に必要な血中濃度は得られていると考えられ、厳密に投与タイミングを規定する必要はないと考える。しかし、抗悪性腫瘍薬投与開始前に本薬の投与が終了していることは重要と考えられるため、添付文書に「本剤の投与は、抗悪性腫瘍薬投与前に終了すること」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与速度について、薬物動態の観点からの申請者の説明は本薬 0.25mg 投与時の

試験成績に基づいているが、0.25mg と 0.75mg では薬物動態に線形性も認められているため、受容可能と考える。しかし、国内臨床試験では 30 秒未満の急速静注が行われた経験はないこと、海外の添付文書においても臨床試験等を踏まえて 30 秒以上かけて静脈内投与する旨が記載されていること、投与速度に起因する事象か不明ではあるが海外ではアナフィラキシー様症状が報告されていることから、本邦においても添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項等で緩徐に投与するよう注意喚起すべきと考える。

また、本薬の投与タイミングについては、申請者の説明は了承可能と考えるため、添付文書において注意喚起することで差し支えないと考える。

これらの注意喚起の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

ii) 本薬の短期間で繰返し投与について

機構は、臨床使用時に本薬が短期間で繰返し投与される場合も想定されるが、繰返し投与により曝露量が上昇する可能性、及びその際の安全上の懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内繰返し投与試験（7040）において CPT-11 を併用した患者 25 例（国内第Ⅲ相試験〈7030〉への症例登録終了後に組み入れられた症例も含めると 37 例）では本薬 0.75mg が 1 週間隔で繰返し投与されたが、CPT-11 投与例（25 例）とそれ以外の症例（326 例）でグレード別の有害事象発現割合に大きな差はなかった。また、1-コンパートメントモデルを仮定し、本薬の消失半減期を 40 時間とした場合、本薬 0.75mg を 1 週間隔で繰返し投与した時の曝露量における蓄積率は約 1.06 と推定され、臨床的に問題となる上昇ではないと考える。以上より、1 週間隔の繰返し投与における安全性は確認できていると考える。

一方、1 週間以内の間隔での繰返し投与については、患者を対象とした本薬 0.75mg における臨床試験成績は得られていないが、健康成人に本薬 0.25mg を 1 日 1 回 3 日間連日静脈内投与した試験（PALO-02-12）においては、投与 3 日目の AUC_{0-24} は投与初日と比較して約 2.1 倍の上昇が認められている。なお、臨床現場における 1 週間以内の間隔での繰返し投与の可能性については、BEP 療法（プレオマイシン、エトポシド及び CDDP）等、CDDP を数日間で分割投与するがん化学療法に対して本薬を使用する際が想定されるが、現時点では本薬を 1 週間以内に複数回投与する投与方法は推奨できない。

したがって、本薬を 1 週間以内に繰返し投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことを注意喚起する必要があると考えた。

機構は、以下のように考える。

1 週間隔での繰返し投与について、申請者は安全性が確認できていると説明しているが、国内繰返し投与試験（7040）では本薬 0.75mg が 1 週間隔で繰返し投与された CPT-11 併用例は CPT-11 非併用例と比較して大幅に少なく、有害事象の発現率について厳密に比較検討することは困難と考えること、及び薬物動態の観点からも本薬 0.75mg を 1 週間隔で繰返し投与した際の蓄積性を検討した試験成績は得られていないことから、本薬 0.75mg の 1 週間隔での投与について、投与経験はあるものの、安全性が確認されていると判断することは困難と考える。

また、1 週間以内の間隔での繰返し投与については、本薬 0.75mg を 1 週間以内の間隔で繰返し投与した際の有効性及び安全性は検討されていない。また、がん患者に本薬 0.25mg 連日静脈内投与時の薬物動態が検討された海外第Ⅱ相試験 (PALO-04-09) では、1 日目に対する 5 日目の AUC₀₋₄ の比 (蓄積率: 平均値±標準偏差) は 1.42±0.34 であり、本薬の蓄積傾向が認められている (「2. 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (6) CDDP 連日投与患者を対象とした海外第Ⅱ相試験」の項参照)。

なお、がん化学療法のレジメンに基づく投与以外で本薬が短期間で繰返し投与されることが想定される状況として、CINV のコントロールが不十分なときに追加投与される場合が考えられるが、NCCN ガイドライン (Antiemesis V.3, 2009) では、CINV のコントロールが不十分な場合、原則として異なる種類の制吐剤を加えることとされている。また、本薬に関しては他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (GRN、OND 及びドラセトン) と異なり、繰返し投与に関する記載はなく、海外においても本薬の効果が不十分な場合に追加投与した際のエビデンスはない。

以上より、本薬の短期間で繰返し投与については、特に 1 週間以内の間隔での繰返し投与に関する経験がないこと、及び本薬は消失半減期が長く蓄積による血中濃度の上昇とそれに伴う有害事象の発現が懸念されることから、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。なお、製造販売後には本薬が短期間で繰返し投与された症例の情報を収集し、特に安全性について確認する必要があると考える。

短期間で繰返し投与に関する注意喚起の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) DEX 等のステロイド製剤との併用について

機構は、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験 (7010、7020 及び 7030) では本薬と DEX を併用して試験が実施されていたことから、添付文書において DEX の併用を規定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験 (7030) では、治験開始時に参加施設に対して DEX の投与量に関する調査を行い、調査施設の平均的な用量から、CDDP 投与時は 1 日目に 16mg を静脈内投与、2 日目及び 3 日目に 8mg を静脈内投与、AC 療法又は EC 療法時は 1 日目に 16mg を静脈内投与、2 日目及び 3 日目に 4mg を経口投与することと規定した。一方、国内第Ⅱ相試験 (7010) では治験開始時に調査した DEX の使用量に基づき、1 日目に 12~16mg、2 日目に 8mg、3 日目に 4~8mg を静脈内投与することと規定し、国内第Ⅱ相試験 (7020) では、DEX は 1 日目のみ 8mg を静脈内投与することと規定した。ただし、国内第Ⅱ相試験 (7010 及び 7020) においては、パクリタキセル投与患者については、添付文書に従い DEX 20mg を静脈内投与することとした。

このように、抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした国内臨床試験では 4~20mg の DEX が本薬と併用されたが、急性期及び遅発期の CINV に対する CR 率に抗悪性腫瘍薬及び試験間で顕著な差は認められなかったことから、本薬と併用される DEX の投与量は DEX の承認用量範囲 (1 日 4~20mg) で使用することで問題なく、投与量の規定は必要ないと考えられる。

また、投与経路の違いによる DEX の薬効の違いは明確でないことから、投与経路の規定も必要ないと考えられる。

以上、本薬は DEX と併用することが推奨されるが、用法・用量に関する規定は必要なく、また抗悪性腫瘍薬の催吐性レベルによって使用期間の調整が可能と考えられることから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に「高リスクの催吐性抗悪性腫瘍薬投与時には、本剤と DEX との併用が推奨される。」と情報提供することとした。

なお、国内において CINV に対する効能・効果が承認されているステロイド製剤は DEX のみであり、NCCN ガイドライン (Antiemesis V.3, 2009) ではステロイド製剤として DEX の使用が推奨されていることから、DEX 以外のステロイド製剤は本薬と併用できないと考える。

機構は、以下のように考える。

併用される DEX の用法・用量について、国内臨床試験 (7010、7020 及び 7030) においても治験計画時点における最新の情報を考慮して設定されており、臨床現場でも最新の治療実態を考慮して選択される可能性が高く、また、本薬と DEX との間に顕著な薬物相互作用は認められていないことから、DEX の具体的な投与量及び投与経路について、本薬の添付文書で規定する必要性は低いと考える。また、「高リスクの催吐性抗悪性腫瘍薬投与時には、本剤と DEX との併用が推奨される。」と記載する必要性についても、医療現場ではがん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、投与時点における最新の各種ガイドライン及び成書等に基づいて本薬の投与対象、ステロイド剤の種類、投与量等を選択することとなるため、特段記載する必要性は低いと考えるが、国内第Ⅲ相試験 (7030) は本薬と DEX の併用投与により検討された旨を【臨床成績】の項等で情報提供する必要があると考える。

なお、臨床現場では、DEX 以外のステロイド剤が併用される可能性も否定できないことから、製造販売後に併用薬剤の情報及び併用時の安全性及び有効性についての情報を収集する必要があると考える。

(7) NK₁受容体拮抗薬について

機構は、新規作用機序を有する CINV 抑制薬剤である NK₁ 受容体拮抗薬と本薬を併用した際の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

健康成人を対象とした海外薬物相互作用試験 (PALO-03-05) では、NK₁ 受容体拮抗薬であるアプレピタントを併用した時、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認されている (「2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (12) アプレピタントとの海外薬物相互作用試験」の項参照)。また、本薬は注射剤であり、経口剤であるアプレピタントの吸収過程における直接的な薬物相互作用はないこと、また本薬のタンパク結合率は 61~63%と比較的低く、タンパク結合を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いこと等から、本薬がアプレピタントの薬物動態に影響を及ぼす可能性も低いと考えられる。

米国において、中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象に、本薬とアプレピタントの併用投与試験 (PALO-03-06) が実施されている。当該試験では、1 日目の抗悪性腫瘍薬投与開始 1 時間前にアプレピタント 125mg を経口投与することとされ、30 分前に DEX 12mg を経

口投与及び本薬 0.25mg を静脈内投与することとされた。2 日目及び 3 日目は、アプレピタント 80mg 及び DEX 8mg をそれぞれ経口投与することとされた。58 例が登録され、用いられたがん化学療法レジメンは AC 療法が 41.4%を占めていた。有効性について、急性期（0～24 時間）CINV に対する CR 率は 87.9%、遅発期（24～120 時間）CINV に対する CR 率は 77.6%であった。安全性について、10.0%以上の頻度で認められた有害事象は、便秘、下痢、疲労、不眠及び血小板減少であり、副作用は、便秘 2 例、痙攣、下痢及び頭痛各 1 例であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は痙攣 1 例のみであった。また、高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象に本薬とアプレピタントの併用による有効性及び安全性を検討した試験では、重篤な副作用は報告されていない（Cancer 112: 2080-2087, 2007）。

なお、米国では、本薬及びアプレピタントともに市販後 5 年を経過しており、米国のがん化学療法に精通した医師（ 名）を対象に行った市場調査（20 年 月～20 年 月）では、アプレピタントとの併用に用いられる 5-HT₃ 受容体拮抗薬として、本薬が %を占めていると共同開発会社（Helsinn 社）より報告を受けている。

機構は、以下のように考える。

アプレピタントは、現時点では国内未承認であるものの、既に平成 21 年 7 月 24 日に開催された薬事食品衛生審議会医薬品第一部会においてその製造販売承認の可否等が審議され、承認を可とする答申を得ているところである。アプレピタントは、既に欧米で催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対する効能を取得しており、ASCO ガイドラインや NCCN ガイドライン（Antiemesis V.3, 2009）では、5-HT₃ 受容体拮抗薬とアプレピタントの併用投与が推奨され、欧米においては既に広く使用されている薬剤である。一方、本薬について、海外では他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様の位置付けであり、特段アプレピタントとの併用を制限するような措置はとられていないこと、本薬 0.25mg 投与時であるが、アプレピタントが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、国内第Ⅲ相試験（7030）において既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である GRN と比較して本薬に安全性上問題となるような事象は認められなかったことから、今後、アプレピタントが上市された場合に、本薬とアプレピタントを併用することについて本邦においても特段の制限を加える必要性は低いと考える。

しかし、国内でアプレピタントと本薬を併用した経験はないこと、本薬は消失半減期が約 40 時間と長いことから、製造販売後にアプレピタントと本薬が併用された場合には、併用時の安全性について確認する必要があると考える。

(8) 小児について

機構は、小児に対して現時点で得られている本薬の有効性及び安全性の情報を踏まえ、小児に対する本薬の使用について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外において、中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍薬を含むがん化学療法が計画されている生後 28 日から 17 歳までの小児患者を対象とし、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検比較試験（PALO-99-07）が実施された。用法・用量は本薬 3µg/kg 又は 10µg/kg を静脈内投与することとされ、その 30 分後に中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍薬を投与することとされた。なお、生後 28 日から 23 ヶ月までの 12 例については

非盲検下で投与された。

有効性及び安全性に関する試験結果は表47のとおりである。安全性について、死亡例は認められず、因果関係が否定できない重篤な有害事象も認められなかった。

<表47 小児における中等度又は高度嘔吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした海外臨床試験 (PALO-99-07) >

	非盲検		盲検		全症例	
	3µg/kg群 (6例)	10µg/kg群 (6例)	3µg/kg群 (29例)	10µg/kg群 (31例)	3µg/kg群 (35例)	10µg/kg群 (37例)
抗悪性腫瘍薬投与 開始後24時間のCR率	50.0% (3例)	100.0% (6例)	34.5% (10例)	45.2% (14例)	37.1% (13例)	54.1% (20例)
有害事象	83.3% (5例)	100.0% (6例)	79.3% (23例)	96.8% (30例)	80.0% (28例)	97.3% (36例)
重篤な有害事象	83.3% (5例)	0.0% (0例)	27.6% (8例)	45.2% (14例)	37.1% (13例)	37.8% (14例)

以上の結果から、本薬3µg/kg及び10µg/kgは小児においても忍容性があり、有効性及び安全性が確認されたと考える。ただし、国内では小児を対象とした臨床試験は実施していないため、添付文書で小児に対する安全性は確立していないことを注意喚起し、その使用は推奨しない予定である。

なお、国内での小児に対する今後の開発については現時点で未定であり、成人における使用経験が蓄積された段階で検討したいと考える。

機構は、現時点では本薬について国内での小児に対する投与経験はないことから、小児における使用経験がない旨を注意喚起する必要があると考える。ただし、CINVは小児においても対策が必要とされている領域であり、製造販売後に本薬が小児に対して使用された場合には、その情報を把握するとともに、小児に対する適応の開発についても可能な限り速やかにかつ積極的に検討することが望ましいと考える。

(9) 製造販売後調査等について

製造販売後調査等の計画案について、申請者は、以下のように説明している。

本薬の重要な特定されたリスクは「アナフィラキシー様症状」、重要な潜在的リスクは「イレウス/腸閉塞（特に消化管通過障害のある患者）」、重要な不足情報は「小児へ投与された場合の情報」であると考え。その他、不足している情報としては、① 肝障害・腎障害のある日本人患者における情報、② 妊婦、産婦、授乳婦における情報、③ CDDP、AC/EC以外の抗悪性腫瘍薬投与時の情報、が考えられた。

以上を踏まえ、製造販売後調査として使用成績調査を計画しており、下記の表 48 にその骨子を示した。

<表 48 製造販売後調査計画骨子 (案) >

目的	日本人における本薬使用実態下の副作用の発生状況の把握
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	調査登録期間は3年間（1症例の観察期間は原則として本薬による治療終了までとするが、最大6ヵ月）
予定症例数	3,000例
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（原疾患名、消化管通過障害の有無、投与前肝機能・腎機能、妊娠状況、授乳状況を含む） 本薬投与状況（中止理由を含む） 抗悪性腫瘍薬投与状況 ステロイド製剤投与状況 抗悪性腫瘍薬及びステロイド製剤以外の併用薬剤投与状況 臨床検査 有害事象 有効性（嘔吐回数、悪心の有無及び程度、制吐処置の有無及び内容）

機構は、上記以外に、以下の①～⑤に関する情報も収集する必要があると考えるが、製造販売後の検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ① 他の制吐剤との併用時の安全性及び有効性について
- ② DEX以外のステロイド製剤が制吐目的で使用された場合の安全性及び有効性について
- ③ がん化学療法が複数コースに亘って行われた場合の本薬の投与回数及び投与間隔、並びに安全性及び有効性について
- ④ 重篤な便秘に関連する有害事象の発現状況の確認
- ⑤ 本薬の効果が不十分であった場合の追加処置

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 10037010 : 5.3.5.2.1、試験番号 10037020 : 5.3.5.2.2、試験番号 10037030 : 5.3.5.1.1、試験番号 10037040 : 5.3.5.2.7）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営の不備（審議記録が審議結果のみであったこと、同一プロトコルを複数の診療科において実施される医療機関において他の診療科の治験責任医師及び治験分担医師が審議及び採決に参加していたこと）、一部の原資料（治験日記）が保存されていないこと、治験実施計画書から逸脱（投与中止基準の不遵守）、症例報告書と原資料の不整合（VAS 測定値、併用薬及び有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者において上記の事例に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいことが認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと、機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 10 月 6 日

1. 申請品目

[販売名] アロキシ静注 0.75mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 30 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達 第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（7030）において、主要評価項目である「抗悪性腫瘍薬投与開始後 24 時間の CR 率」について本薬群の GRN 群に対する非劣性が検証されたこと、また、もう一つの主要評価項目である「抗悪性腫瘍薬投与開始後 24～120 時間の CR 率」について、本薬群の GRN 群に対する優越性が検証されたことから、CDDP 等の強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍薬投与時の CINV に対する本薬の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 安全性について

機構は、本薬群と GRN 群の安全性を比較した国内第Ⅲ相試験（7030）成績を中心に検討した結果、本薬の安全性について、類薬である GRN に比べ、現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。また、海外市販後に認められた数例のアナフィラキシーショックの報告を除き、現在までに海外において市販後に安全性上の特段の問題は認められていないが、海外での承認用量が 0.25mg であるのに対し本邦での承認用量は 0.75mg となり、0.75mg 投与時の安全性情報は国内外を通じて限られていることから、製造販売後には国内の安全性情報を収集していくことが必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（7030）において、遅発期 CINV について GRN 群に対する本薬群の優越性が検証されていることから、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の効能・効果と区別し、遅発期における有効性が認められた点を効能・効果として表記することは理解可能と考えた。また、効能・効果に抗悪性腫瘍薬の種類を列記することについては、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬は強い催吐性を示す抗悪性腫瘍薬投与時に使用することとされ、特定の抗悪性腫瘍薬に限って使用されているわけではないこと、また、抗悪性腫瘍薬により催吐性のメカニズムが異なるという

ことも現時点では指摘されていないことから、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様に代表的な「シスプラチン等」の記載に留め、個々の患者に応じて医師が判断することで差し支えないと考えた。さらに、本薬の投与対象となる抗悪性腫瘍薬の催吐性の強度については、ガイドラインの発出時期やガイドラインによってその分類に差異が認められること等から、催吐性分類による適用範囲を規定する必要はないと考え、国内第Ⅲ相試験（7030）で対象とされたがん化学療法については、添付文書の【臨床成績】の項で情報提供することが適切と判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、効能・効果について他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様の記載で十分であるとの意見も出されたが、国内第Ⅲ相試験（7030）の結果に基づき遅発期について記載することは妥当とする意見も出され、遅発期を付記することを強く否定する意見は出されなかった。その他、抗悪性腫瘍薬の種類及び催吐性の強度に関する記載について、機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、以上を踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について申請者に以下のように変更するよう求め、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること（【臨床成績】の項参照）。

4) 用法・用量について

(1) 用量について

機構は、国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）において主要評価項目としていた急性期 CINV に対する用量反応性が認められず、遅発期 CINV に着目した併合解析の結果から第Ⅲ相試験（7030）で使用する用量を選択したことについて、本来は最新の催吐性強度分類に準じて対象となる抗悪性腫瘍薬を選択した上で、遅発期 CINV に対する抑制効果を指標とした用量反応試験を改めて実施し、本薬の至適用量を設定することを考慮すべきであったと考える。しかし、安全性について、国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）の有害事象の発現頻度に用量群間で問題となる差異が認められなかったことも踏まえると、本薬では既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比べて消失が遅い傾向にあるという特徴があること、既存療法では十分な効果が得られていない遅発期 CINV に対して抑制効果が期待できること、CINV に起因するコンプライアンス不良が、がん化学療法の継続に支障をもたらす可能性があることを考慮し、点推定値において遅発期 CINV に最も有効であった 0.75mg を第Ⅲ相試験で用いる用量として選択したことは受容可能と考えた。その結果、0.75mg 単回投与による国内第Ⅲ相試験（7030）において、本薬の急性期及び遅発期 CINV に対する効果が検証されたこと、安全性においても GRN 群と比較して本薬群に特有の有害事象や重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現頻度にも特段の差異は認められなかったことから、本薬の用量として 0.75mg を設定することは差し支えないと考えた。ただし、本薬 0.75mg 投与時の安全性情報は国内外を通じて限られているた

め、製造販売後には国内の安全性情報を重点的に収集していくことが必要と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 有効性の評価については、がん化学療法のレジメンや用量の違いが大きな影響を与えると考えられるため、明確な用量反応関係が示される可能性は低いと考える。したがって、国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）の結果から、遅発期に対してより効果が高いと考えられ安全性にも特に問題がない 0.75mg を選択したこと、その結果国内第Ⅲ相試験（7030）で有効性が検証され、安全性も GRN 群と比較して特段の差異はない結果が示されたことから、0.75mg を選択したことは受容可能と考える。
- ・ 海外での承認用量は 0.25mg であることから、製造販売後の安全性情報の収集は必須と考えるものの、得られた試験結果から、本薬の用量を 0.75mg と設定することは差し支えないと考える。
- ・ 国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）の試験結果に基づけば、0.75mg を国内第Ⅲ相試験（7030）の用量としたことは理解できる。しかし、当該試験開始前に本薬は既に海外で 0.25mg の用量で承認されており、2004 年時点の MASCC ガイドラインにも本薬 0.25mg の投与が推奨されていたことを考慮すると、0.75mg を選択したことは、国際的な観点からは疑問である。
- ・ 国内第Ⅲ相試験（7030）において本薬の用量として 0.75mg 以外の群も設定し、遅発期 CINⅤに対する用量反応性が確認できていればより良かったと考えるが、国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）で安全性に大きな問題はなく、当該効能に対し敢えて低用量に抑えることが重要とは考えられないため、実施された試験結果で判断可能と考える。
- ・ 国内第Ⅲ相試験（7030）成績で本薬 0.75mg の有効性は確認されていると考えるが、国内第Ⅱ相試験（7010 及び 7020）では少なくとも急性期 CINⅤについて用量反応関係は認められておらず、設定根拠が明確でない用量で国内第Ⅲ相試験（7030）を実施し結果が得られたとしても、本薬の用量として最も適切であったかは疑問が残る。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、海外臨床試験では有効性が十分に検証されていない³⁴高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与時の遅発期 CINⅤに対し、国内第Ⅲ相試験（7030）では主要評価項目の一つとして本薬群 0.75mg の GRN 群に対する優越性が示されていること、また、既存の 5-HT₃ 受容体拮抗薬でも国内外で用量が異なっている薬剤があることも勘案すると、本薬について、海外の承認用量とは異なるものの、本邦における用量を 0.75mg とすることは許容可能と考えた。以上の用量に対する機構の意見は、専門委員に了承された。

(2) 用法について

機構は、本薬の投与速度について、国内臨床試験では 30 秒未満の急速静注が行われた経験はないこと、海外の添付文書においても臨床試験等を踏まえて 30 秒以上かけて静脈内投与する旨が記載されていること等から、緩徐に投与するよう注意喚起すべきと考えた。また、本薬の投与タイミングについても同様に注意喚起が必要と考えた。さらに、本薬 0.75mg の繰返し投与については、国内繰返し投与試験（7040）において CPT-11 が併用された 37 例の患者

³⁴ 米国及び欧州では、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与による急性期の悪心・嘔吐に対し、また、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与による急性期及び遅発期の悪心・嘔吐に対し適応を有している

に 1 週間隔で投与した経験はあるものの、1 週間以内の間隔で繰返し投与した際の有効性及び安全性は検討されていないこと、本薬は消失半減期が長く、短期間で反復投与された場合には血中濃度が著しく増大することが懸念されることから、本薬の短期間での繰返し投与についても注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 投与速度については、国内臨床試験で検討された結果に基づき、「30 秒以上かけて」という記載が必要と考える。
- ・ BEP 療法等、複数日にわたるがん化学療法施行時には制吐剤が連日投与されることも多いが、本薬の血中濃度推移を考慮すると、本薬では 1 週間以内の複数回投与は避けるべきであり、厳重な注意喚起が必要と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、投与速度に関するより明確な注意喚起が必要と考え、また、1 週間以内の本薬の反復投与は投与経験がなく、短期間での反復投与は避けるように注意喚起する必要があると考えた。

以上の (1) 及び (2) の議論を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量は申請時のとおりで差し支えないと考え、また、用法・用量に関連する使用上の注意を申請者に以下のように変更するよう求め、申請者は適切に対応したため、機構は、これを了承した。

【用法・用量】

通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75mg を 1 日 1 回静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤は、30 秒以上かけて緩徐に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。
- ・ 本剤の消失半減期は約 40 時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。1 週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。

5) 製造販売後調査等について

申請者は、「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (9) 製造販売後調査等について」の表 48 に記載されている製造販売後調査を計画している。機構は、本邦での承認用量は 0.75mg となり、0.75mg 投与時の安全性情報は国内外を通じて限られているため、製造販売後には国内の安全性情報を収集していくことが必要と考え、さらに、製造販売後調査の項目として、以下の調査項目も設定することが必要と考えた。

- ・ 他の制吐剤との併用時の安全性及び有効性について
- ・ DEX 以外のステロイド製剤が制吐目的で使用された場合の安全性及び有効性について
- ・ がん化学療法が複数コースに亘って行われた場合における本薬の投与量、投与回数及び投与間隔、並びに安全性及び有効性について
- ・ 重篤な便秘に関連する有害事象の発現状況の確認
- ・ 本薬の効果が不十分であった場合の追加処置

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 上記の調査項目を追加することは適切と考える。また、投与間隔の違いによる安全性情報の収集が必要と考える。
- ・ 既に海外で多数の使用実績があり、安全性上問題となる報告も認められていないことを勘案し、また、医療現場の負担を考慮すると 3,000 例もの調査が必要かは疑問である。本薬の作用機序等から想定される有害事象に着目した調査を検討すべきと考える。
- ・ 本邦においてもアプレピタントが使用可能となれば併用される可能性が高いため、本薬とアプレピタントとの併用例に対する調査を重点的に行うべきと考える。
- ・ 本薬は抗悪性腫瘍薬と共に使用される薬剤であるため、本薬投与時に発現した事象については抗悪性腫瘍薬の毒性の影響が大きく、本薬に起因しない多数の事象まで集積され、得られた結果の解釈が困難となる可能性が危惧される。海外での使用経験等も考慮すると、製造販売後調査を実施する必要はないと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本薬は抗悪性腫瘍薬と共に使用される薬剤であることを考慮し、現時点で本薬において特に懸念される有害事象に注目する、又は、今後併用が予想されるものの国内外で使用経験のない本薬（0.75mg）とアプレピタントの併用時の安全性情報を集積する等、将来的に本薬の適正使用に資するための調査となるよう、調査の目的を再検討するよう申請者に求めたところ、以下の表 49 及び表 50 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 49 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	日本人における本薬使用実態下の副作用、特に便秘（関連事象を含む）の発現状況の確認とその要因（消化管通過障害の有無等）の検討、並びに他の制吐剤との併用時の安全性情報（特に本薬 0.75mg とアプレピタントとの併用情報）の収集
調査実施期間	調査登録期間は 3 年間（1 症例の観察期間は原則として本薬投与開始から 8 日目まで）
予定症例数	1,000 例（うち、アプレピタント併用例として 430 例が含まれると推定）
対象患者	抗悪性腫瘍薬（CDDP 等）投与患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（原疾患名、消化管通過障害の有無、投与前肝機能・腎機能、妊娠状況、授乳状況を含む） ・ 本薬投与状況（投与量、中止理由、同一がん化学療法レジメンが継続され、次コースの本薬投与予定の有無も含む） ・ 抗悪性腫瘍薬投与状況 ・ 制吐目的のステロイド製剤（DEX 以外のステロイド製剤も含む）投与状況 ・ 本薬以外の制吐薬投与状況 ・ 抗悪性腫瘍薬、ステロイド製剤、本薬以外の制吐薬以外の併用薬剤投与状況 ・ 有害事象 ・ 有効性（本薬投与後の嘔吐回数、悪心の有無及び程度、追加制吐処置の有無及び内容）

<表 50 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	日本人においてがん化学療法が複数コース実施され、本薬が繰返し投与される場合の安全性の検討
調査実施期間	症例毎の調査期間は 2 コース以降とし、同一がん化学療法レジメンによる治療終了までとするが、投与開始から最大 6 ヶ月とする
予定症例数	900 例
対象患者	表 49 の使用成績調査に登録された患者のうち、同一がん化学療法レジメンが継続され、2 コース目についても本薬投与予定とされた患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬投与状況（投与量、中止理由を含む） ・ 抗悪性腫瘍薬投与状況 ・ 制吐目的のステロイド製剤（DEX 以外のステロイド製剤も含む）投与状況 ・ 本薬以外の制吐薬投与状況 ・ 抗悪性腫瘍薬、ステロイド製剤、本薬以外の制吐薬以外の併用薬剤投与状況 ・ 有害事象 ・ 有効性（コース毎の本薬投与後の嘔吐回数、悪心の有無及び程度、制吐処置の有無及び内容）

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁		訂正前	訂正後
31	表 12	CL_{tot} (mL/min/kg) 及び CL_r (mL/min/kg)	CL_{tot} (mL/h/kg) 及び CL_r (mL/h/kg) (下線部変更)
42	表 28	CL_{tot} (mL/min)	CL_{tot} (L/h) (下線部変更)

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当し、また、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

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】

通常、成人にはパロノセトロンとして0.75mgを1日1回静脈内投与する。