

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プロイメンド点滴静注用150mg
[一 般 名] ホスアプレピタントメグルミン
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成22年9月24日

[審 議 結 果]

平成 23 年 7 月 29 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毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 23 年 7 月 15 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] プロイメンド点滴静注用 150mg (プロイメンド注射用 150mg から変更)
[一般名] ホスアプレピタントメグルミン
[申請者名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150.0mg)¹を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2C_7H_{17}NO_5$

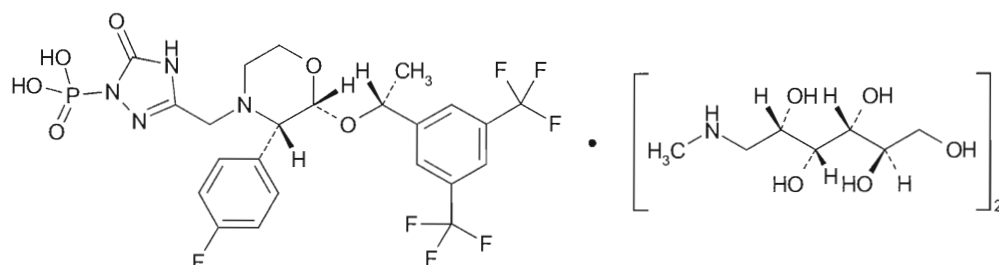
分子量 1004.83 (フリー体 : 614.39)

化学名

英名 : Bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol] (3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonate

日本名 : (3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)モルホリン-4-イル]メチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]リン酸ビス[1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール]

構造式



[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

¹ 5%の過量仕込みが行われているため、実際の含量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg (ホスアプレピタントとして 157.5mg) である。

審査結果

平成 23 年 7 月 15 日

[販 売 名] プロイメンド点滴静注用 150mg (プロイメンド注射用 150mg から変更)
[一 般 名] ホスアプレピタントメグルミン
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の抗悪性腫瘍剤（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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] 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 23 日

I. 申請品目

[販売名]	プロイメンド注射用 150mg (プロイメンド静注用 150mg に変更予定)
[一般名]	ホスアプレピタントメグルミン
[申請者名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150.0mg) ² を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・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)
[申請時用法・用量]	他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、静脈内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において申請者が提出した資料及び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

シスプラチン (以下、「CDDP」) 等の抗悪性腫瘍剤を投与すると、消化管粘膜の腸クロマフィン (enterochromaffin : 以下、「EC」) 細胞からのセロトニン (5-hydroxytryptamine : 以下、「5-HT」) 分泌が亢進し、消化管の 5-HT₃ 受容体を介して延髄の嘔吐中枢を直接刺激、又は延髄の第 4 脳室の化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone : CTZ) を介して嘔吐中枢を刺激することにより、悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting : 以下、「CINV」) が発現する。また、サブスタンス P (substance P : 以下、「SP」) は、5-HT と同様に消化管粘膜の EC 細胞内に存在するが、抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進し、中枢神経系のニューロキニン (neurokinin : 以下、「NK」) 1 受容体に結合することにより、CINV が誘発されることが報告されている (Drug Metab Dispos 31: 785-791, 2003; Neuropharmacology 35: 1121-1129, 1996; Neuropharmacology 32: 799-806, 1993)。CINV は CDDP 等の抗悪性腫瘍剤投与時には 90% を超える患者に発現し (Clin J Oncol Nurs 6: 94-102, 2002; N Engl J Med 329: 1790-1796, 1993)、がん化学療法の継続を断念させる原因の一つとなることから、適切な制吐療法が必要とされている。

ホスアプレピタントメグルミン (以下、「本薬」) は、非ペプチド性の選択的 NK₁ 受容体拮抗薬であるアプレピタントの水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであり、静脈内投与後、脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。

本邦では、遅発期を含む CINV に対して、2009 年 10 月にアプレピタントの経口投与製剤 (イメンドカプセル) が他の制吐剤との併用の用法で承認され、NK₁ 受容体拮抗薬、5-HT₃ 受容体拮

² 5%の過量仕込みが行われているため、実際の含量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg (ホスアプレピタントとして 157.5mg) である。

抗薬、コルチコステロイドの3剤併用療法が普及しつつある(制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月第1版 日本癌治療学会編:以下、「国内ガイドライン」)。このような状況下で、申請者は、アプレピタントの経口投与が困難な患者も存在すること、また、アプレピタントの経口投与が可能な患者でもがん化学療法のための静脈ルートが確保されていることが多いことから、静注製剤である本薬は治療の選択肢となり得ると考え、本薬の開発に至った。

なお、本薬について、海外ではアプレピタント経口投与製剤の3日間投与の1日目のみ静脈内投与に切り換えて使用するための115mg製剤と、単回静脈内投与でアプレピタント経口投与製剤の3日間投与と同様の有効性が期待できる150mg製剤の2種類の製剤及び用法・用量が承認されているが、申請者は、本邦での開発に際して単回静脈内投与のみによる治療の利便性を選択し、150mg製剤のみの開発を行った。

150mg製剤は2010年8月に欧州、2010年11月に米国で承認を取得し、2011年3月現在、世界33カ国において「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」の適応で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 一般特性

原薬であるホスアプレピタントメグルミンは、白色～灰白色の粉末で、メタノール、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性を示し、旋光度 ($[\alpha]_D^{25}$) はメタノール中で $+32.0^\circ$ 、明確な融点を示さず、水溶液 (■g/■mL) のpHは約■、解離定数 (pKa) は、約■、■、■及び■であり、非晶質の固体である。

2) 構造決定

原薬の化学構造は、質量分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) 及びアプレピタントの X 線結晶構造解析により、確認されている。

3) 製造方法

原薬は (■) で製造される。製造工程は以下のとおりであり、第2工程 (反応、精製工程) が重要工程とされている。第1工程 (反応工程) の■及び■における反応溶液中の■の■、並びに、第2工程 (反応、精製工程) の■における反応溶液中の■の■が工程管理項目とされており、また、■が重要中間体として管理されている。なお、第1工程で使用する■は、「■」他の■である「■」 (原薬登録番号: ■) を用いている。■の製造方法、規格及び試験方法等については、「■」他の承認時に審査済みである。

第1工程（反応工程）：

と の
 溶液に、
 溶液を加える。後処理後、得られた の溶液の
 を に、後、まで し、析出した固体を、洗淨、
 乾燥して の固体を得る。

第2工程（反応、精製工程）（重要工程）：

を に し、 下で撹拌した後、
 、 を加え、 下でさらに撹拌する。
 固体を して、 を した後、 を加えて撹拌す
 る。後、 中に注ぎ、さらに を加えた後、
 し、析出した固体を、洗淨、乾燥してホスアプレピタントメグルミンの固
 体を得る。

第3工程（包装、表示工程）：

第2工程で得られたホスアプレピタントメグルミンを二重のポリエチレン袋に入れ、
 に詰め、表示する。

第4工程（試験、保管工程）：

出荷判定試験後、保管を行う。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒、）、水分、定量法が設定されている。

5) 安定性

原薬の安定性試験の保存条件及び測定項目は表1のとおりである。長期保存試験では、いずれの測定項目についても経時的な変化は認められなかった。冷蔵条件下での試験では、類縁物質が若干増加する傾向が認められた。苛酷試験では、熱又は酸の影響で類縁物質（）に することが確認された。

以上より、二重のポリエチレン袋及び の気密容器に入れ、-20℃で保存するとき、リテスト期間は3年と設定された。

<表1 原薬の安定性試験における保存条件及び測定項目>

試験	条件	保存形態	保存期間	測定項目	
長期保存試験	-20℃±5℃	二重のポリエチレン袋／ の気密容器	36ヵ月	性状、純度試験 (類縁物質)、水分、定量	
冷蔵条件下での試験	5℃±3℃		6ヵ月		
苛酷試験	熱	80℃	開放	3時間	純度試験 (類縁物質)
	アルカリ	mol/Lの 溶液 μLを含む に溶解	—	—	
	酸	%の を含む に溶解	—	—	
	酸化	%の を含む に溶解	—	—	
	光	総照度：120万lx・h 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ²	開放	—	

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本製剤は、1バイアル中に、ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg（ホスアプレピタントとして 150mg）³を含有する用時溶解注射剤（凍結乾燥製剤）であり、 としてエデト酸ナトリウム水和物、 としてポリソルベート 80（以下、「PS80」）、 として無水乳糖、並びに として水酸化ナトリウム及び塩酸が添加されている。

2) 製剤設計

 である の に対する が ため、 の を防ぐ目的で、 である PS80 が添加されている。なお、PS80 の添加により が なり、 が なるため、これを防ぐために無水乳糖が添加されている。また、有効成分であるホスアプレピタントと から生成する の を防ぐために、 を有するエデト酸ナトリウムが添加されている。

なお、本剤の再溶解液採取時のロスを考慮し、5%の過量仕込みが行われている。

3) 製造方法

製剤は、 （ ）（第 工程～第 工程）及び小野薬品工業株式会社 工場（第 工程、第 工程）で製造される。製造工程は、第一工程（ 工程）、第二工程（ ・ 工程）、第三工程（ 工程）、第四工程（巻き締め工程）、第五工程（包装・表示工程）、第六工程（試験・保管工程）からなり、第 工程及び第 工程が重要工程とされている。工程管理として、第 工程で 、 及び 、第 工程で 及び が管理されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、HPLC）、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法が設定されている。

5) 安定性

製剤の安定性試験の保存条件及び測定項目は表 2 のとおりである。長期保存試験では、いずれの測定項目についても経時的な変化は認められなかった。加速試験では、類縁物質が若干増加する傾向が認められたが、規格値の範囲内であった。苛酷試験（光）では、いずれの測定項目についても変化は認められなかった。

以上より、5℃で保存するとき、有効期間は 2 年と設定された。長期保存試験は 36 ヶ月まで継続中である。

³ 5%の過量仕込みが行われているため、実際の含量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg（ホスアプレピタントとして 157.5mg）である。

＜表 2 製剤の安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験 ^{a)}	5℃	—	—	バイアル	24 ヶ月	性状、pH、純度試験（類縁物質）、溶状 ^{b)} 、エンドトキシン、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間 ^{b)} 、定量
加速試験 ^{a)}	25℃	60%RH	—	バイアル	6 ヶ月	
苛酷試験 ^{c)} (光)	25℃	—	総照度：120 万 lx・h 以上 総近紫外放射エネルギー： 200 W・h/m ² 以上	バイアル	—	性状、pH、純度試験（類縁物質）、溶状 ^{b)} 、水分、不溶性微粒子、再溶解時間 ^{b)} 、定量

^{a)} ゴム栓 1 を用いた製剤について 3 ロット分、ゴム栓 2 を用いた製剤について 2 ロット分の成績が提出されている。

^{b)} 製剤の規格及び試験方法として設定されていない。

^{c)} ワーストケースを想定して、150mg 製剤と同一処方と充てん量の少ない 90mg 製剤を用いて実施された。

＜審査の概略＞

(1) 原薬について

1) [] の規格値について

原薬に含まれる不純物のうち、[] 及び [] については、承認申請時に「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)に定める安全性確認の必要な閾値(0.15%)を超える規格値 ([]%以下)が設定されていた。これらのうち、[] については、[] で使用したロットにおける含有量が []%未満であったことから、[] の確認を申請者に求めたところ、申請者は、[] の規格値を []%以下とする旨回答したため、機構はこれを了承した。

(2) 製剤について

1) ゴム栓の素材及び形状と安定性について

製剤の一次包装に使用されるゴム栓について、[] の [] として、素材及び形状の異なる 2 種類のゴム栓（ゴム栓 1〈素材：[]、外径：[] インチ、栓部分の外径：[] インチ、高さ：[] インチ）及びゴム栓 2〈素材：[]、外径：[] インチ、栓部分の外径：[] インチ、高さ：[] インチ）を使用する予定とされていたが、ゴム栓 2 を用いた製剤の安定性試験は 2 ロットについてしか実施されていなかった。機構は、注射剤の一次包装の素材及び形状は製剤の品質に直接影響を与え得ることから、原則、それぞれのゴム栓を用いた製剤について、各 3 ロットの安定性試験成績が必要と考え、ゴム栓 2 を用いた製剤について、2 ロットの長期保存試験及び加速試験成績で安定性の評価が可能と判断した理由を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。

申請製剤である 150mg 製剤と同一処方、同一容器で製剤設計され、充てん液量のみが異なる製剤として、欧米で既に承認されている 115mg 製剤がある。115mg 製剤について、ゴム栓 2 を用いた製剤の 3 ロットの長期保存試験及び加速試験が実施されており、安定性に特段の問題は認められていない。ゴム栓 2 を用いた 150mg 製剤については、2 ロットの試験成績しかないものの、115mg 製剤の成績と大きな差はなく、安定性に特段の問題は認められていないことから、2 ロットの成績を以て安定性の評価は可能と考える。

機構は、ゴム栓 2 を使用した 150mg 製剤の安定性試験成績は 2 ロット分しか提出されていないものの、同一処方、同一容器で充てん液量のみが異なる 115mg 製剤の安定性試験が 3 ロットについて実施されており、安定性に特段の問題は認められていないこと、また、115mg 製剤と 150mg 製剤の安定性に大きな差は認められていないことから、ゴム栓 2 を使用した 150mg 製剤の安定性に大きな問題が生じる可能性は低いと考え、申請者の回答を了承した。

(3) 新添加物について

本製剤は、新添加物として、エデト酸ナトリウム水和物 () 及び無水乳糖 () を含有している。

機構は、本製剤における上記の新添加物の安全性について、提出された毒性試験成績を基に検討し、本製剤中の使用量で特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

以下の *in vivo* 試験においては、特に言及しない限り雌雄の動物が用いられ、本薬又はホスアプレピタントの二カリウム塩は生理食塩液に溶解して投与された。ホスアプレピタントの二カリウム塩を用いた検討の場合には、「本薬」との記載に*を付している。また、投与量については、フリー体換算量で表記している。

なお、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験において評価資料とされた試験は、試験番号 PD009 及び PD011 であり、試験番号 PD001 は、参考資料として提出されている。

また、安全性薬理試験について、TT#04-5615、TT#04-5612、TT#06-4921 及び社内資料以外の試験については、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が発出される以前に、GLP 非準拠で開始された試験であり、参考資料として提出された。機構は、本薬は既承認のアプレピタントのリン酸化プロドラッグであること等も考慮し、GLP 非準拠の試験ではあるものの、参考として評価することは可能と判断した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 各種動物の NK₁ 受容体に対する結合阻害活性（4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2：試験番号 PD009 及び PD011）

ヒト NK₁ 受容体への ¹²⁵I-SP の結合に対する本薬 (0.003~1,000nM) の結合阻害作用の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、2.1±2.1nM であった (アプレピタントの IC₅₀ 値：0.12±0.08nM)。他の動物種 (モルモット、フェレット、イヌ及びラット) の NK₁ 受容体への SP の結合に対する本薬 (0.003~1,000nM) の結合阻害作用の IC₅₀ 値は 0.9~24nM であった。

また、ヒト NK₁ 受容体への ¹²⁵I-SP の結合に対するアプレピタント及び本薬のヒトにおける代謝物 (「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照) の結合阻害作用の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、L-755446 0.50±0.07nM、L-825678 1.7±1.6nM、

L-324261 2.8±1.1nM、L-829674 3.6±0.3nM、L-809861 10±1nM、L-829617 18±5nM、L-809771 30±5nM、L-829615 880±360nM、L-596064 >1,000 nM、L-294569 >1,000 nM 及び L-770787 >1,000 nM であった。

2) *in vivo* 試験

① NK₁ 受容体作動薬誘発後肢タッピングに対する作用 (4.2.1.1.3 : 試験番号 PD001 (参考資料))

スナネズミにおいて、NK₁ 受容体作動薬 GR73632 (*d*-Ala [L-Pro⁹, Me-Leu¹⁰] substance P-(7-11)) の脳室内投与により誘発された後肢タッピング反応の発現時間は、本薬 0.06~6.11mg/kg の静脈内投与⁴により短縮され、その ID₅₀ 値は 0.58mg/kg であった。

② CDDP 誘発嘔吐に対する作用 (4.2.1.1.3 : 試験番号 PD001 (参考資料))

雄性フェレットにおいて、CDDP 10mg/kg の静脈内投与後 4 時間までに誘発されるレッチング及び嘔吐に対する本薬 0.06~1.83mg/kg の作用が静脈内投与⁵により検討された。CDDP 投与によるレッチング及び嘔吐は本薬 0.18mg/kg により抑制され、本薬 0.61mg/kg によりほぼ完全に抑制された。

(2) 副次的薬理試験

1) *in vitro* 試験

① NK₁ 受容体以外の各種受容体等に対する結合阻害活性 (4.2.1.1.3 : 試験番号 PD001 (参考資料))

NK₁ 受容体以外の受容体 (27 種類) へのリガンド結合に対する本薬 (1 及び 10µM) の阻害作用を検討したところ、ヒト NK₂ 受容体へのリガンド結合に対して、本薬 10µM で 16% の阻害が認められ、ヒト NK₃ 受容体へのリガンド結合に対して、本薬 1µM で 35%、本薬 10µM で 49% の阻害が認められた。また、ヒトエンドセリン A (以下、「ET_A」) 受容体へのリガンド結合に対して、本薬 10µM で 67% の阻害が認められた。

また、本薬はウサギ骨格筋 L 型カルシウムチャネルのジルチアゼム結合部位における ³H-ジルチアゼム結合に対して阻害活性を示し、その IC₅₀ 値は 6µM であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (4.2.1.3.1 及び 4.2.1.3.2 : 試験番号 TT#04-5615 及び PD005 (参考資料))

ラットにおいて、本薬 7.5mg/kg までの単回静脈内投与による中枢神経系への影響は認められなかった。

雄性マウスにおいて、本薬^{*} 89mg/kg までの単回経口投与による中枢神経系への影響は認められなかった。

⁴ GR73632 投与の直前に静脈内投与された。

⁵ CDDP 投与の 3 分前に静脈内投与された。

2) 心血管系に対する作用 (4.2.1.3.2~4.2.1.3.4 : 試験番号 PD005 〈参考資料〉、PD006 〈参考資料〉 及び TT#04-5612)

覚醒下のイヌにおいて、本薬 6mg/kg までの単回静脈内投与による血圧、心拍数及び心電図への影響は認められなかった。

麻酔下のイヌにおいて、本薬* 0.89mg/kg の単回静脈内投与による血圧、心拍数及び心電図への影響は認められず、本薬 3.05mg/kg の単回静脈内投与により、わずかに血圧の低下が認められたが、心拍数及び心電図に影響は認められなかった。また、SP による血圧低下作用及び心拍数上昇作用は、本薬* 8.9 及び 89µg/kg、又は本薬 3.05mg/kg の静脈内投与により抑制されたが、コリン作動性神経刺激 (メタコリン、McNeil-343-A、末梢性迷走神経電気刺激)、アドレナリン作動性神経刺激 (エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニルエチルアミン) 及び自律神経節刺激 (dimethylphenylpiperazinium iodide、McNeil-343-A、中枢性及び末梢性迷走神経刺激) による血圧及び心拍数変動に対しては、本薬* 0.89mg/kg 及び本薬 3.05mg/kg の静脈内投与による影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用 (4.2.1.3.2 及び 4.2.1.3.4 : 試験番号 PD005 〈参考資料〉 及び PD006 〈参考資料〉)

麻酔下のイヌにおいて、本薬* 0.89mg/kg の単回静脈内投与による最大呼気流量、肺内圧、肺コンプライアンス、気道抵抗、一回換気量及び分時換気量への影響は認められなかった。

また、麻酔下のイヌに、本薬 3.05mg/kg を単回静脈内投与した別の試験において、呼吸数、最大呼気流量、肺内圧、一回換気量、気道抵抗及び肺コンプライアンスへの影響は認められなかったが、わずかに血圧低下作用及び心拍数低下作用が認められた。

4) 腎・泌尿器系における作用 (4.2.1.3.2 : 試験番号 PD005 〈参考資料〉)

雌性イヌに本薬* 4.45mg/kg を単回経口投与⁶したとき、尿流量及びナトリウム排泄のわずかな上昇傾向が認められたが⁷、糸球体濾過量、有効腎血漿流量、カリウム排泄、ナトリウム及びカリウムの血漿中濃度、濾過比、尿pH、ヘマトクリット値、並びに尿中グルコースに影響は認められなかった。

5) 消化器系における作用 (4.2.1.3.2 : 試験番号 PD005 〈参考資料〉)

雌性イヌに本薬* 4.45mg/kg を単回経口投与したとき、基礎胃酸分泌及びガストリン誘発胃酸分泌に影響は認められなかった。

雌性マウスに本薬* 4.45mg/kg を単回経口投与したとき、腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

6) 血液凝固系における作用 (4.2.1.3.2 及び 4.2.1.3.4 : 試験番号 PD005 〈参考資料〉 及び PD006 〈参考資料〉)

⁶ ゼラチンカプセルに充填して投与された。

⁷ 生理食塩液を輸液として使用していたためと考察されている。

麻酔下のイヌに本薬* 0.89mg/kg 及び本薬 3.05mg/kg を単回静脈内投与したとき、口腔内損傷部位からの止血時間に影響は認められなかった。

7) 溶血性試験 (4.2.1.3.5~4.2.1.3.7 : 試験番号 TT#94-4905 (参考資料)、TT#06-4921 及び社内資料)

ラット、イヌ及びヒトの全血、並びに洗浄赤血球を用いて、溶血性試験が実施された。ラットの全血では本薬* 0.45~0.89mg/mL、ラットの洗浄赤血球では本薬* 1.02~8.10mg/mL、イヌの全血では本薬* 0.89mg/mL、イヌの洗浄赤血球では本薬* 1.02~8.10mg/mL、ヒトの全血では本薬 3mg/mL、並びにヒトの洗浄赤血球では本薬* 2.05~8.10mg/mL により、溶血が認められた。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) ジルチアゼムとの相互作用 (4.2.1.2.1 : 試験番号 PD007 (参考資料))

麻酔下の雌性イヌに本薬 1.83mg/kg 又は L 型カルシウムチャネル阻害剤であるジルチアゼム塩酸塩 0.03~1mg/kg を静脈内投与したとき、本薬投与時には心血管系パラメータ (血圧、心拍数、左心室圧、左心室拡張期圧、dP/dt 最大値、dP/dt 最小値、心拍出量及び PR 間隔) に大きな影響は認められなかったが、ジルチアゼム塩酸塩投与時には用量依存的な血圧低下、心拍数減少、PR 間隔延長が認められ、1mg/kg で左心室圧、dP/dt 最大値、dP/dt 最小値及び心拍出量の低下が認められた。

本薬 1.83mg/kg とジルチアゼム塩酸塩 1mg/kg を併用投与したとき、ジルチアゼム塩酸塩の作用が増強される傾向が認められ、血漿中ジルチアゼム濃度はわずかに上昇する傾向が認められた (ジルチアゼム塩酸塩投与 5 分後 : 本薬併用時 720±154ng/mL 及び本薬非併用時 551±112ng/mL)。

一方、ノルエピネフリン酒石酸塩 1µg/kg の静脈内投与による血圧上昇及び心拍数増加に対し、ジルチアゼム塩酸塩 0.03~1mg/kg の静脈内投与は用量依存的な抑制作用を示したが、本薬 1.83mg/kg 静脈内投与は影響を与えなかった。また、ノルエピネフリン酒石酸塩の作用に対するジルチアゼム塩酸塩の抑制作用は、本薬 1.83mg/kg の併用により影響を受けなかった。

以上より、申請者は、ジルチアゼム塩酸塩と本薬併用時に認められたジルチアゼム塩酸塩の作用の増強は、カルシウムチャネル等を介した薬力学的な相互作用によるものではないと考察している。

<審査の概略>

(1) 本薬の有効性について

機構は、提出された薬理試験成績から、本薬は CINV に対する抑制作用を示すことが期待できると考える。なお、本薬は静脈内に投与された後、速やかにアプレピタントに代謝されることから (「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (1) ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝について」の項参照)、本薬は生体内において、主に活性本体であるアプレピタントとして作用していると考えられる。

(2) 本薬のNK₁受容体以外の受容体に対する作用について

ヒトNK₃受容体へのリガンド結合に対し本薬1 μ Mで35%、10 μ Mで49%、またET_A受容体へのリガンド結合に対し本薬10 μ Mで67%の阻害作用が認められているため、機構は、本薬の臨床使用時に、各受容体への作用を介した事象が発現する可能性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。

NK₃受容体の生理的機能の詳細は明らかにされていないものの、精神機能及び呼吸機能の調節への関与が示唆されており、また、ET_A受容体は血管平滑筋の収縮作用への関与が知られている。

安全性薬理試験では中枢神経系及び呼吸器系に関連する所見等は認められなかった。麻酔下のイヌに本薬3.05mg/kgを静脈内投与した15分後に、一過性かつ軽度な平均血圧の低下が認められたが、覚醒下のイヌに本薬6mg/kgを静脈内投与した試験では血圧への影響は認められなかった。覚醒下のイヌに本薬6mg/kgを静脈内投与したときのホスアプレピタントの血漿中濃度(平均値)は投与2分後には22.1 μ g/mL(35.97 μ M)であったが投与15分後には定量下限未満であったことから、麻酔下イヌで認められた血圧への影響は、少なくともホスアプレピタントがET_A受容体を介して作用した結果ではないと推察された。なお、反復投与毒性試験においては、投与期間を通じ一般状態の変化は認められなかった。

また、第I相単回投与試験(ONO-7847-02)において、臨床用量である150mgを0.6、1.0又は1.5mg/mLの濃度で30分間かけて静脈内投与した時のホスアプレピタントのC_{max}(平均値 \pm 標準偏差)は、それぞれ、4,810 \pm 560ng/mL(7.83 \pm 0.91 μ M)、4,700 \pm 460ng/mL(7.65 \pm 0.75 μ M)又は4,960 \pm 520ng/mL(8.07 \pm 0.85 μ M)であったが、いずれにおいても投与終了後に速やかに血漿中から消失していることから、投与終了後にホスアプレピタントが各受容体に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

さらに、国内外の第III相試験(ONO-7847-01及びP017L1)において、血圧、精神機能及び呼吸機能に関連した有害事象の発現頻度に本薬群と対照群で特段の差異は認められなかった。

なお、ホスアプレピタントは静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝されるが、アプレピタントの臨床用量においてNK₁受容体以外の受容体に対して作用し、有害事象が発現する可能性は低いと考える(「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」参照)。

以上から、臨床において、本薬がNK₁受容体以外の受容体に作用することにより有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性薬理試験及び臨床試験において、血圧、中枢神経系及び呼吸器系に関して問題となる作用や有害事象は特段認められていないこと、また、本薬の活性本体であるアプレピタントの安全性薬理試験及び臨床試験においても、血圧、中枢神経系及び呼吸器系に関して問題となる作用又は有害事象は特段認められていないこと(「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」参照)を踏まえると、現時点で血圧、中枢神経系及び呼吸器系に

対し安全性上特段の問題が生じるとは考えにくく、注意喚起は不要と考える。しかし、臨床推奨用量における本薬の血漿中濃度と上記各受容体のリガンド結合に対し阻害作用を示す濃度との間には差はほとんど認められないことから、製造販売後も有害事象の発現に注意し、必要に応じて注意喚起する必要があると考える。

(ii) 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、サル及びウサギに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、*in vitro* 試験により、本薬の各動物種及びヒトの血漿タンパク結合率、並びに本薬及びアプレピタントの代謝について検討された。

ホスアプレピタント及びアプレピタントの濃度測定にはLC/MS/MS法が用いられ、定量下限は、ホスアプレピタントの血漿中濃度について0.7~100ng/mLの範囲⁸、アプレピタントの血漿中濃度について1~20ng/mLの範囲であった。放射能の測定には液体シンチレーション法又はラジオHPLC法が用いられた。

なお、各 *in vivo* 試験では、特に言及しない限り、投与量はフリー体換算量で表記している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1~4.2.2.2.3 : 試験番号 PK001、PK014 及び PK015)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬を単回静脈内投与したときのホスアプレピタント及びアプレピタントの血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

<表3 本薬単回静脈内投与時のホスアプレピタント又はアプレピタントの血漿中薬物動態パラメータ>

動物種・性	処方 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	例数	ホスアプレピタント ^{b)}		
				C _{max} (ng/mL) ^{c)}	C _{max} (ng/mL) ^{c)}	AUC _{inf} (ng·h/mL)
雄性ラット	A	0.61	4	23±10	276±16	568±121
		4.9	4	515±398	3,130±331	6,249±1,373
		15	4	1,117±502	9,070±256	22,392±1,158
雄性ラット	B	5	2 ^{d)}	850, 1100	3,600, 3,970	4,320, 6,260
		7.5	3	3,460±899	5,890±1,020	10,000±1,740
		10	3	3,070±3,200	6,870±1,770	16,600±2,590
雌性ラット	B	5	3	840±386	4,750±881	17,000±1,840
		7.5	3	2,720±881	6,800±1,370	24,100±2,760
		10	2 ^{d)}	3,960, 4,700	13,000, 10,400	37,200, 29,000
雄性イヌ	A	0.30	3	109±59	333±84	1,093±281
		1.2	3	232±73	1,529±61	8,926±1,504 ^{e)}
		20	3	57,132±22,730	19,530±1,635	373,363±55,169 ^{f)}
雄性イヌ	B	4	3	17,400±2,720	10,300±825	74,800±19,000 ^{f)}
		6	3	14,400±1,700	9,410±774	70,100±15,200 ^{f)}

平均値±標準偏差

^{a)} 処方 A : 乳糖、炭酸カリウム、クエン酸一水和物及び塩化ナトリウムで pH7.0 に調製、処方 B : エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、生理食塩液、水酸化ナトリウムで pH8.0 に調製

^{b)} 血漿中ホスアプレピタント濃度は多くの時点で定量下限未満であったため、ホスアプレピタントの AUC は算出されていない

^{c)} ほとんどのデータで最初の測定ポイントが最高血漿中濃度 (t_{max}) であった

^{d)} 2例での検討のため、それぞれの個体の値を示した

^{e)} AUC₀₋₄₈

^{f)} AUC₀₋₇₂

⁸ 開発初期に実施したラット又はイヌにおける薬物動態試験 (PK001) では、ホスアプレピタントの定量下限として 50~100ng/mL 程度でも血漿中濃度推移を検討することは可能と考え、当該試験のみ定量下限が高く設定されたが、当該試験の実施以降は 0.7~25ng/mL の範囲内に設定された。

2) 反復投与試験 (4.2.3.2.1~4.2.3.2.7 : 試験番号 TT#04-6005、TT#95-607-0、TT#97-002-0、TT#04-6004、TT#95-009-0、TT#95-025-0 及び TT#97-605-0)

雌雄ラットに本薬 0.25~10mg/kg、雌雄イヌに本薬 0.5~8mg/kg 及び雌雄サルに本薬 2~10mg/kg を 1 日 1 回 2~4 週間反復静脈内投与したときのホスアプレピタント及びアプレピタントの薬物動態が検討された。

総ての動物種において、血漿中ホスアプレピタント濃度はいずれの用量においても投与後 1~2 時間以内に定量下限付近又は未満 (定量下限 5~10.2ng/mL) となった。アプレピタントの AUC_{0-24} は用量の増加に伴い増加したが、その増加量は、ラットでは用量比よりも小さく、イヌ及びサルでは用量比よりも大きかった。

イヌ及びサルにおいて、投与 1 日目に比べて投与 2 週間後又は 4 週間後のアプレピタントの AUC_{0-24} は 1.1~2.3 倍程度高かった。

なお、ラットにおいて雄に比べて雌でアプレピタントの AUC_{0-24} が高い傾向にあったものの、イヌ及びサルでは雌雄で顕著な差異は認められなかった。

(2) 分布

1) 単回静脈内投与時の組織分布 (4.2.2.3.1 : 試験番号 PK004)

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの組織中放射能濃度が測定され、血漿及び血液中放射能濃度については投与 120 時間後まで測定された。

総ての組織において、投与 4 時間後までに最高放射能濃度を示し、投与 24 時間後では投与 4 時間後よりも低い放射能濃度を示した。また、多くの組織で血漿中より高い放射能濃度が認められ、副腎、肝臓、腎臓、甲状腺/副甲状腺等で特に高い値を示した。

なお、脳内の放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、血漿中放射能濃度の約 0.4 倍であった。

2) *in vitro* 血漿タンパク結合率 (4.2.2.3.2 : 試験番号 PK022)

本薬 2.5 又は 25 μ mol/L の濃度における血漿タンパク結合率(平均値)は、ラット 99.4~99.7%、イヌ 98.9~99.3%、サル 99.7~99.8%及びヒト 99.6~99.8%であった。

3) 胎盤移行性及び乳汁移行性 (4.2.3.5.2.8 及び 4.2.3.5.3.3 : 試験番号 TT#97-740-0 及び TT#97-741-0)

妊娠ラットに本薬 4mg/kg を妊娠 6~20 日まで反復静脈内投与したとき、並びに妊娠ウサギに本薬 4mg/kg を妊娠 7~20 日まで反復静脈内投与したときの胎盤移行性が検討され、最終投与 1 時間後における胎児の血漿中アプレピタント濃度は、ラットで母動物の約 0.1 倍、ウサギで母動物の約 0.15 倍であった。

妊娠ラットに本薬 4mg/kg を妊娠 6 日~授乳開始後 14 日まで反復静脈内投与したときの乳汁移行性が検討され、最終投与 1 時間後における乳汁中アプレピタント濃度は、母動物の血漿中アプレピタント濃度の約 1.1 倍であった。

4) ポリソルベート 80 の P-糖タンパクへの影響 (5.3.2.3.1 : 試験番号 PK020)

申請製剤には██████として PS80 が含まれるため、ヒト MDR1 を導入した LLC-PK1 細胞 (ブタ腎近位尿細管由来上皮細胞) を用いて、P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の基質である ³H-ベラパミル及び ³H-キニジンの輸送に対する PS80 (検討濃度: 0~200µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、PS80 は高濃度で P-gp を介した輸送を阻害し、IC₅₀ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 66±8µmol/L 及び 200±30µmol/L であった。

申請者は、本薬 150mg 製剤中の PS80 の含有量は 75mg であり、全身の血液量 (約 5L) を考慮すると、本薬静脈内投与後の PS80 の濃度は約 15µg/mL (11µmol/L) となることから、臨床使用において PS80 による P-gp 阻害作用が生じる可能性は低いと考察している。

(3) 代謝

1) *in vitro* における本薬の生体試料中での安定性 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1 及び 5.3.2.2.1 : 試験番号 PK001、PK016 及び PK019)

ラット、イヌ及びヒト血液に本薬 1 又は 10µg/mL を添加して 37°C でインキュベーションしたとき、ラット血液中の本薬の消失半減期は約 30 分であったが、イヌ及びヒト血液中では 2 時間のインキュベーション後にアプレピタントに代謝された割合は、それぞれ 20~30% 及び 15% 未満であった。

イヌ及びヒトの肝ミクロソーム又は肝サイトゾールに本薬 5µg/mL を添加して 37°C でインキュベーションしたとき、イヌ及びヒト肝ミクロソームではそれぞれ 30 分及び 15 分で殆どがアプレピタントに代謝され、イヌ及びヒト肝サイトゾールでは 2 時間のインキュベーションによりイヌでは殆ど、ヒトでは約 65% 程度代謝された。

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C 標識体 10µmol/L を添加、並びにヒト肝、腎、肺及び回腸の S9 反応液⁹ に本薬 10µmol/L を添加して 37°C でインキュベーションしたとき、いずれのミクロソーム及びいずれの S9 においても、1 時間以内に殆どがアプレピタントに代謝された。

2) アプレピタントの CYP 分子種に対する阻害作用 (5.3.2.2.2 及び 5.3.2.2.3 : 試験番号 PK017 及び PK018)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2B6 及び CYP2C8 の代謝活性に対するアプレピタントの阻害作用が検討され、アプレピタントは CYP2B6 を阻害 (K_i 値: 12µmol/L) することが示唆された。

なお、アプレピタントの主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6 及び CYP3A4) に対する阻害作用は「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照。

⁹ 各組織をホモジナイズ後、遠心分離した際の上清液

(4) 排泄

(1) ラットにおける尿及び糞中排泄について (4.2.2.3.1 : 試験番号 PK004)

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までに糞中及び尿中に排泄された放射能 (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ投与放射能の 58.3 \pm 3.76% 及び 36.1 \pm 1.50% であった。

<審査の概略>

(1) ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝について

申請者は、ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝に関して、以下のように説明している。

ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝には、その構造から主に脱リン酸化酵素が関与していると考えられる。脱リン酸化酵素は多くの組織に存在する酵素であり、ヒト肝、腎、肺及び回腸 S9 を用いた *in vitro* 代謝試験、並びにラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、いずれもホスアプレピタントは速やかにアプレピタントに代謝された。さらに、ラット、イヌ、サル及びヒトに本薬を静脈内投与した時、いずれの種においても血漿中ホスアプレピタント濃度は投与後速やかに定量下限未満となった (ヒトのデータについては「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 日本人を対象とした第 I 相単回投与試験」の項参照)。以上より、ホスアプレピタントを静脈内投与したとき、投与後速やかにアプレピタントに代謝されると考えられた。

なお、以上の結果を踏まえ、ホスアプレピタントの CYP による代謝、ヒト CYP 分子種に対する阻害作用、P-gp に関する検討等は実施しなかった。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び肝代謝酵素誘導試験が実施された。特に言及しない限り、*in vivo* 試験には雌雄動物が用いられ、溶媒として生理食塩液が用いられ、対照群にはこの溶媒が投与された。また、投与量はフリー体換算量で表記している。

なお、試験番号 TT#96-2585、TT#95-2559、TT#96-4273、TT#96-2586、TT#94-261-0 及び 1、並びに TT#94-258-0 及び 4 については、GLP 試験として実施されていないことから、参考資料として提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2 : 試験番号 TT#95-2584、TT#95-2585、TT#96-2585 (参考資料)、TT#95-2586 及び TT#95-2587)

雌性マウス及び雌性ラットに本薬 200 又は 500mg/kg を単回静脈内投与した結果、500mg/kg で投与後 8~12 分後に死亡が認められ、その他の所見として、呼吸緩除、間代性痙攣、投与部

位の壊死が認められた。概略の致死量はマウス及びラットのいずれも 500mg/kg と判断されている。

雌性マウス及び雌性ラットに本薬 500mg/kg を単回経口投与した結果、本薬を 0.5w/v%メチルセルロース液に懸濁して投与したマウス¹⁰で体重減少が認められたが、本薬を生理食塩液に溶解して投与した群においてはいずれも影響は認められず、概略の致死量はマウス及びラットのいずれも 500mg/kg 超と判断されている。

イヌでは単回投与試験は実施されていないが、本薬の 5 週間反復静脈内投与試験で 32mg/kg/日まで投与され、投与部位に対する刺激性を示す変化が認められたのみで、死亡例は認められず、概略の致死量は 32mg/kg/日超と判断されている。また、アプレピタントの 5 週間反復経口投与試験で 1,500mg/kg/日 (750mg/kg 1 日 2 回) まで投与され、死亡例は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (2 週間及び 5 週間)、イヌ (2 週間及び 5 週間) 及びサル (5 週間) の静脈内投与試験が実施された。ラット及びイヌで共通して、本薬の血管刺激性による投与部位反応が認められた。

1) ラット 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.1 : 試験番号 TT#04-6005)

ラットに溶媒 (0.3mL/kg)、本薬 2.5、5 又は 7.5mg/kg/日 (濃度はいずれも 25mg/mL) を約 2 週間静脈内投与した結果、2.5mg/kg/日以上で投与部位 (尾) の腫脹、退色及び落屑、5mg/kg/日以上で尾先端脱落が認められ、5mg/kg/日群の雄 3/15 例及び 7.5mg/kg/日群の雌雄各 15 例全例で、投与継続が困難となり、投与 4~9 日目に投与が中止された。2.5mg/kg/日以上を投与した雌で体重増加抑制が、7.5mg/kg/日群で赤血球パラメータの減少、好中球・単球・血小板数の増加が認められた。また、2.5mg/kg/日以上で、投与部位 (尾) の皮膚の壊死・皮下の浮腫・皮下の線維増生・筋線維の変性・静脈血栓等が認められ、5mg/kg/日以上で認められた尾の壊死、腸骨リンパ節の反応性増生については、投与による二次的変化と考察されている。本試験の無毒性量は 2.5mg/kg/日未満と判断されている。

2) ラット 5 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3 : 試験番号 TT#95-607-0 及び TT#97-002-0)

ラットに溶媒 (10mL/kg)、本薬 0.25、1 又は 4mg/kg/日 (濃度 : 0.025、0.1 又は 0.4mg/mL) を 5 週間静脈内投与した結果、いずれの投与群においても本薬投与の影響はみられず、無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

ラットに溶媒 (5mL/kg)、PS80 含有溶媒 (5mL/kg)、本薬 2、5 又は 10mg/kg/日 (濃度 : 0.4、1 又は 2mg/mL) を 5 週間静脈内投与した結果、2mg/kg/日以上雄及び 5mg/kg/日以上雌で流涎、5mg/kg/日以上雌及び 10mg/kg/日雄で肝重量増加、5mg/kg/日以上雌で肝細胞肥大が認められた。流涎については、その持続時間が本薬の血漿中濃度の変化に相関していないこと、並びにアプレピタントのラット 5 週間反復経口投与毒性試験 (「平成 21 年 7 月

¹⁰ 0.5w/v%メチルセルロース液に懸濁して投与したマウスに対しては、フリー体としてではなく本薬 (メグルミン塩) として 500mg/kg が投与された。

9日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照)では本試験を上回るアプレピタントの血中曝露が得られているにも拘わらず、流涎は認められていないこと、本薬の安全性薬理試験では中枢神経系に対する作用は認められていないこと等から、本薬又はアプレピタントの薬理作用によるものではないと考察されている。また、肝臓の所見は、本薬の肝代謝酵素誘導による変化(「(7) その他の試験 1) マウス4日間反復経口投与による肝代謝酵素誘導試験」の項参照)であり、毒性学的意義に乏しいと考察されている。本試験の無毒性量は10mg/kg/日(アプレピタントとしての AUC_{0-24} : 雄 $3.85\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 $8.22\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (いずれも平均値))と判断され、国内第I相単回投与試験(ONO-7847-02)における臨床用量(150mg/body)投与時のアプレピタントの曝露量(AUC_{last} : $48.6\sim 56.1\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)を上回る曝露量は得られなかった。

3) イヌ 2週間静脈内投与試験(4.2.3.2.4: 試験番号 TT#04-6004)

イヌに溶媒(0.24mL/kg)、本薬2、4又は6mg/kg/日(濃度はいずれも25mg/mL)を14~16日間静脈内投与した結果、6mg/kg/日の雌1/4例で、投与継続困難のため、投与12日目に投与が中止され剖検された。4mg/kg/日以上で軽度の体重増加抑制、摂餌量の減少、投与部位の腫脹・硬結、並びに投与に起因すると考えられる静脈及び皮下の線維増生、壊死等が認められた。本試験の無毒性量は2mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ 5週間静脈内投与試験(4.2.3.2.5 及び 4.2.3.2.6: 試験番号 TT#95-009-0 及び TT#95-025-0)

イヌに溶媒(3.2mL/kg)、本薬0.5、2、8又は32mg/kg/日(濃度: 0.156、0.625、2.5又は10mg/mL)を5週間静脈内投与した結果、8mg/kg/日以上で投与部位の痛み、腫脹、皮膚の赤色化、静脈の不明瞭化等が認められ、投与継続困難のため、投与1~8日目に8mg/kg/日以上の16例全例で投与が中止され、剖検された。また、8mg/kg/日以上で赤血球パラメータの減少が認められた。本試験の無毒性量は2mg/kg/日(アプレピタントとしての AUC_{0-24} : 雄 $31.8\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 $24.8\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (いずれも平均値))と判断され、国内第I相単回投与試験(ONO-7847-02)における臨床用量(150mg/body)投与時のアプレピタントの曝露量(AUC_{last} : $48.6\sim 56.1\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)を上回る曝露量は得られなかった。

また、上記試験において、本薬8mg/kg/日(濃度2.5mg/mL)で血管刺激性が認められたことから、イヌに溶媒(12.8mL/kg)又は本薬8mg/kg/日(濃度0.625mg/mL)を5週間静脈内投与した結果、本薬群で投与部位の腫脹が認められ、雄1例は投与継続困難のため投与4週で中止されたが、残りの7/8例では5週間反復投与を完遂することができた。なお、本薬群では、軽度の体重増加抑制、摂餌量減少、投与部位の血栓・細胞浸潤・線維化等が認められた。

5) サル 5週間静脈内投与試験(4.2.3.2.7: 試験番号 TT#97-605-0)

サルに溶媒(5mL/kg)、PS80含有溶媒(5mL/kg)、本薬2、5又は10mg/kg/日(濃度: 0.4、1又は2mg/mL)を静脈内投与した結果、本薬の影響は認められず、無毒性量は10mg/kg/日(アプレピタントとしての AUC_{0-24} : 雄 $45.1\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 $60.4\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (いずれも平均値))と

判断され、国内第 I 相単回投与試験 (ONO-7847-02) における臨床用量 (150mg/body) 投与時のアプレピタントの曝露量 (AUC_{last} : 48.6~56.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) との比較では、約 0.8~1.2 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4 及び 4.2.3.3.2.1: 試験番号 TT#95-8018、TT#95-8019、TT#98-8308、TT#98-8304、TT#98-8305、TT#95-8412、TT#95-8413、TT#95-8800、TT#95-8801、TT#95-8803、TT#95-8636、TT#95-8637 及び TT#98-8600)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性と判断された。

(4) がん原性試験

本薬は、臨床において単回投与されること、遺伝毒性試験の結果、遺伝子傷害性が認められなかったこと、並びにアプレピタントのがん原性試験においてラット及びマウスで甲状腺及び肝臓に腫瘍の発生が認められているが(「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照)、ヒトへの外挿性は低いと考えられることを理由として、本薬のがん原性試験は実施されていない。

なお、上記のアプレピタントのがん原性試験成績については、アプレピタントと同様に本薬においても添付文書上で情報提供される予定である。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1 及び 4.2.3.5.1.2: 試験番号 TT#98-704-0 及び TT#96-714-0)

雄性ラットに溶媒 (5mL/kg)、PS80 含有溶媒 (5mL/kg)、本薬 2、5 又は 10mg/kg/日 (濃度: 0.4、1 又は 2mg/mL) を交配前 28 日~解剖前日の計 51~53 日間静脈内投与した結果、受胎能及び初期胚発生に関して本薬の影響は認められなかった。

雌性ラットに溶媒 (10mL/kg)、本薬 1、2 又は 4mg/kg/日 (濃度: 0.1、0.2 又は 0.4mg/mL) を交配前 14 日~妊娠 7 日まで静脈内投与した結果、4mg/kg/日群で着床後胚死亡率が高値であったが、同群の 1/24 例 (着床数 16 に対し、死亡・吸収胚数が 9 認められた) の結果による影響であり、同群の他の雌性ラットの着床後胚死亡率は対照群と同程度 (着床数 14~20 に対し、死亡・吸収胚数は 3 以下) であることから、本薬投与の影響ではないと考察されている。

親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は、雄で 10mg/kg/日、雌で 4mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.6 及び 4.2.3.5.2.7: 試験番号 TT#96-713-0、TT#98-708-0、TT#96-706-0 及び TT#98-707-0)

溶媒 (10mL/kg)、本薬 1、2 又は 4mg/kg/日 (濃度: 0.1、0.2 又は 0.4mg/mL) を妊娠ラットに妊娠 6 日～20 日まで、並びに妊娠ウサギに妊娠 7 日～20 日まで静脈内投与した結果、いずれも本薬の影響は認められなかった。母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は、ラット及びウサギでいずれも 4mg/kg/日 (アプレピタントとしての AUC₀₋₂₄: 妊娠ラット 10.3µg·h/mL 及び妊娠ウサギ 5.19µg·h/mL (いずれも平均値)) と判断されている。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.2: 試験番号 TT#96-713-1)

妊娠ラットに溶媒 (10mL/kg)、本薬 1、2 又は 4mg/kg/日 (濃度: 0.1、0.2 又は 0.4mg/mL) を妊娠 6 日～授乳 20 日まで静脈内投与した結果、本薬の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び出生児について、いずれも 4mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1～4.2.3.6.4: 試験番号 TT#04-0138、TT#95-2559 (参考資料)、TT#96-4273 (参考資料) 及び TT#96-2586 (参考資料))

雄性ラットに本薬を単回静脈内投与した結果、5mg/kg 以上で投与部位の浮腫、静脈の壊死等が認められ、血管刺激性の無影響量は 2.5mg/kg (濃度: 25mg/mL) と判断された。

雌性ラットに本薬を 7 日間反復静脈内投与した結果、2mg/kg (濃度 0.8mg/mL) 以上では血管刺激性のため反復投与が困難であり、血管刺激性について 1mg/kg (濃度: 0.4mg/mL) では忍容性が認められた。

ウシ角膜を用いた *in vitro* 角膜混濁及び透過性試験の結果、高度刺激性が、ウサギ皮膚刺激性試験の結果、中等度の皮膚刺激性が認められた。

(7) その他の試験

1) マウス 4 日間反復経口投与による肝代謝酵素誘導試験 (4.2.3.7.3.1 及び 4.2.3.7.3.2: 試験番号 TT#94-261-0 及び 1 (参考資料)、並びに TT#94-258-0 及び 4 (参考資料))

マウスに本薬 ¹¹89 又は 311.5mg/kg/日を 4 日間反復経口投与した結果、肝重量の増加、肝代謝酵素の 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin *O*-deethylase (EFCOD) 活性の誘導が認められた。Peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase (FACO) 活性については意義のある変化は認められなかった。

2) 不純物の毒性

原薬に含まれる不純物のうち、安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物である [] について、 [] を含む本薬が用いられた毒性試験における安全性評価を考慮すると、安全性は担保されているものと判断された。

<審査の概略>

(1) 毒性試験の投与量の妥当性について

¹¹ ホスアプレピタントのニカリウム塩として 100 又は 350mg/kg/日が投与された。

機構は、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、本薬の活性本体であるアプレピタントの曝露量（AUC）がヒト臨床用量投与時の曝露量（AUC）と同程度か下回っていること、また、生殖発生毒性試験では最大投与量においても毒性所見が認められていないことを踏まえ、実施された各毒性試験から本薬投与時の毒性が評価可能と判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、反復投与毒性及び生殖発生毒性のそれぞれについて、以下のように回答した。

1) 反復投与毒性について

国内第 I 相単回投与試験（ONO-7847-02）における本薬の予定臨床用量（150mg/body）投与時のアプレピタントのAUC_{last}（48.6～56.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）に対して、本薬の反復投与毒性試験における無毒性量投与時のアプレピタントのAUC₀₋₂₄は、ラット及びイヌでは下回ったが、サルではほぼ同様であった。ラットでは無毒性量が最大投与量であったが、イヌでは最小毒性量である 8mg/kg/日投与時にヒトの約 3 倍の血漿中濃度が得られ（AUC₀₋₂₄：雄 156 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び雌 158 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ （いずれも平均値））、当該用量投与時の所見は、投与部位の血管刺激性、体重増加抑制及び摂餌量減少であり、重大な毒性は認められなかった。また、アプレピタントのラット及びイヌ 5 週間経口投与毒性試験において、無毒性量投与時のアプレピタントの曝露量（AUC₀₋₂₄）は、それぞれ雄 11.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌 38.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び雄 259 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌 281 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、イヌではヒトの約 5～6 倍の曝露量が得られた（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。

以上、本薬の反復投与毒性試験において、ラットではヒトに予定臨床用量を投与したときの曝露量を上回る曝露量は得られなかったものの、サルではヒトの曝露量とほぼ同様の曝露量で毒性所見が認められず、イヌではヒトの曝露量を上回る曝露量で重大な毒性が認められなかったこと、並びに本薬の活性本体であるアプレピタントの反復投与毒性試験において、ヒトに近い曝露量又は十分に上回る曝露量で毒性所見が認められなかったことから、本薬の安全性は確認できたと考える。

2) 生殖発生毒性について

雌性ラットにおける生殖発生毒性試験及び雌性ウサギにおける胚・胎児発生試験（溶媒はいずれも生理食塩液）の投与量は、ラット 7 日間反復静脈内投与による血管刺激性試験において血管刺激性が認められず反復投与が可能と判断された本薬の濃度 0.4mg/mLでの最大投与可能量が 4mg/kg/日であることから、最高用量を 4mg/kg/日と設定した。雄性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の投与量は、当該試験と同じ溶媒（PS80 含有生理食塩液 5mL/kg）を用いて実施したラット 5 週間反復静脈内投与試験において本薬 5mg/kg/日と 10mg/kg/日の間でアプレピタントのAUC₀₋₂₄の増加は用量比以下であり、より高用量を投与しても全身曝露量の大幅な増加が見込めないことから、最高用量を 10mg/kg/日と設定した。したがって、本薬の生殖発生毒性試験におけるアプレピタントの曝露量（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量の曝露量（AUC_{last}）を上回らなかったものの、投与可能な最大投与量で実施されていると考える。

また、ラットで本薬の薬理作用が発現する用量（1mg/kg）¹²を上回る投与量において、生殖発生毒性が認められていないことから、本薬の薬理作用により生殖発生毒性が発現する可能性は低いと考える。さらに、本薬の遺伝毒性は認められていないことから、遺伝子傷害性の生殖発生毒性が発現する可能性は低いと考える。

なお、アプレピタントの生殖発生毒性試験（「平成21年7月9日 イメンドカプセル125mg、他の審査報告書」参照）において、いずれも毒性変化は認められず、妊娠動物における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、ラットで31.3μg・h/mL及びウサギで26.9μg・h/mL（いずれも平均値）であった。

以上の検討から、本薬が生殖発生毒性を引き起こす可能性は低いと考えるが、本薬を妊娠中に投与した場合の安全性は確立されていないことから、妊婦、妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、並びにラットで乳汁移行性がみられることから、授乳中の婦人は投薬中の授乳を避けることを添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、1) 及び2) の回答について、以下のように考える。

本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験では、国内第I相単回投与試験（ONO-7847-02）における臨床用量（150mg/body）投与時のアプレピタントの曝露量（AUC_{last}：48.6～56.1μg・h/mL）の1倍未満～約3倍までの曝露量しか得られなかった。しかし、本薬は血管刺激性が強く、イヌ5週間静脈内投与試験では技術的に可能な最大用量まで投与されており、本薬の最大耐量による検討がなされていると考えられること、及び本薬は投与後速やかにアプレピタントに代謝されることから、血管刺激性を除く本薬の毒性プロファイルがアプレピタントと大きく異なるとは考えにくく、アプレピタントの毒性試験の結果を参考にできると考えられることから、本回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

特に言及しない限り、投与量は総てフリー体換算量で表記している。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、いずれも申請製剤と同一処方の製剤が用いられた。ホスアプレピタント及びアプレピタントの血漿中濃度はLC/MS/MS法により測定され、定量下限値はそれぞれ10ng/mL及び1ng/mLであった。

<提出された資料の概略>

(1) 国内第I相単回投与試験（5.3.3.1.2：試験番号 ONO-7847-02 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

20～35歳の健康成人男性（目標被験者数90例）を対象に、本薬を各種濃度で単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内1施設で実施された。

¹² 三叉神経節の電気刺激による硬膜での血漿漏出により、ラットでの末梢NK₁受容体拮抗作用を検討した試験

用法・用量は、プラセボ又は本薬 150mg を各種投与濃度及び投与時間 (0.6mg/mL 30 分投与、1.0mg/mL 30 分投与、1.5mg/mL 15 分投与及び 1.5mg/mL 30 分投与) で単回静脈内投与することとされた。

総投与と症例 90 例 (プラセボ群 18 例及び本薬投与群 72 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 72 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ホスアプレピタント及びアプレピタントの薬物動態パラメータを表 4 及び表 5 に示した。

<表 4 本薬 150mg 単回静脈内投与時のホスアプレピタントの薬物動態パラメータ>

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
0.6mg/mL 30 分投与	16	4,810±560	0.25 (0.17, 0.50)	2,610±350
1.0mg/mL 30 分投与	24	4,700±460	0.17 (0.17, 0.50)	2,510±290
1.5mg/mL 15 分投与	16	9,140±790	0.25 (0.17, 0.25)	2,900±240
1.5mg/mL 30 分投与	16	4,960±520	0.25 (0.17, 0.50)	2,630±330

平均値±標準偏差 (t_{max}: 中央値 (最小値, 最大値))

<表 5 本薬 150mg 単回静脈内投与時のアプレピタントの薬物動態パラメータ>

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
0.6mg/mL 30 分投与	16	3,240±440	0.50 (0.50, 0.50)	54,400±13,200 ^{a)}	16±5	2.52±0.59 ^{a)}	54.0±7.7 ^{a)}
1.0mg/mL 30 分投与	24	3,280±370	0.50 (0.50, 4.0)	54,800±16,600	15±5	2.55±0.62	51.9±11.0
1.5mg/mL 15 分投与	16	3,600±480	0.25 (0.25, 0.25)	54,500±15,000 ^{a)}	17±9	2.59±0.82 ^{a)}	55.2±10.2 ^{a)}
1.5mg/mL 30 分投与	16	3,120±490	0.50 (0.50, 0.50)	50,600±11,700	14±3	2.69±0.60	53.8±11.8

平均値±標準偏差 (t_{max}: 中央値 (最小値, 最大値))

^{a)} n=15

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (以下、「副作用」) の発現率、並びにいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象について表 6 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 6 本薬 150mg 単回静脈内投与時に認められた有害事象>

	プラセボ群 (18 例)		0.6mg/mL 30 分投与 (16 例)		1.0mg/mL 30 分投与 (24 例)		1.5mg/mL 15 分投与 (16 例)		1.5mg/mL 30 分投与 (16 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	
有害事象	11.1%	2	18.8%	3	33.3%	8	43.8%	7	37.5%	6	
副作用	11.1%	2	18.8%	3	29.2%	7	43.8%	7	31.3%	5	
いずれかの群で 2 例以上に認め られた有害事象	注入部位紅斑	0.0%	0	12.5%	2	25.0%	6	25.0%	4	6.3%	1
	注射部位疼痛	5.6%	1	6.3%	1	12.5%	3	18.8%	3	25.0%	4
	上気道の炎症	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	2

MedDRA/J ver.13.0

<審査の概略>

(1) 投与濃度及び投与時間が注射部位反応及び薬物動態に与える影響について

申請者は、国内第 I 相単回投与試験 (ONO-7847-02) 成績を踏まえ、投与濃度及び投与時間の違いが注射部位反応の発現及びアプレピタントの薬物動態に及ぼす影響について、以下のよう

に説明している。
本試験では、注射部位反応として「注射部位疼痛」及び「注入部位紅斑」が認められたが (表 6)、その程度はいずれも軽度であり、治験薬投与の中止又は中断は認められなかった。発現期間は、1.0mg/mL 30 分投与群の「注射部位疼痛」及び 1.5mg/mL 15 分投与群の「注入部位紅

斑 各1件がそれぞれ発現後93時間及び64時間であった以外はすべて24時間以内であった。「注射部位疼痛」のうち、被験者から訴えがあったものは1件のみであり、それ以外は問診により被験者が初めて自覚したものであった。

以上より、本薬150mgを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性について、いずれの投与濃度及び投与時間においても特段の問題はないと考えた。

また、薬物動態について、血漿中ホスアプレピタント濃度は投与開始後15分でほぼ定常状態となり、ホスアプレピタントの C_{max} は投与時間に依存し、15分投与時では30分投与時の約2倍であった。また、血漿中ホスアプレピタントは、いずれの投与群においても投与終了後速やかに消失した。一方、アプレピタントの薬物動態パラメータ(C_{max} 及び AUC_{inf})について、各パラメータの分布の範囲は1.0mg/mL 30分投与群と1.5mg/mL 30分投与群、又は0.6mg/mL 30分投与群間で類似しており、1.0mg/mL 30分投与群と1.5mg/mL 15分投与群間でも大きな差異は認められなかった。

以上より、総投与量が同じであれば、投与濃度(0.6mg/mL、1.0mg/mL及び1.5mg/mL)の違いは血漿中アプレピタントの薬物動態に影響を及ぼさないこと、15分投与時と30分投与時の血漿中アプレピタントの薬物動態に大きな差異は認められないことが確認された。

機構は、以下のように考える。

国内第I相単回投与試験(ONO-7847-02)から、本薬の投与濃度及び投与時間が血漿中アプレピタントの薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いことを確認した。注射部位反応については、投与濃度の上昇又は投与時間の短縮に伴って注射部位反応の発現率が増加する傾向が示唆されるものの、いずれも軽度であり、他の臨床試験での注射部位反応の発現状況も考慮した結果、検討された範囲内の投与濃度又は投与時間について、臨床的に許容可能と考える(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4)安全性について 1)臨床試験における有害事象について ③注射部位で発現した有害事象について」の項参照)。なお、国内第I相単回投与試験(ONO-7847-02)で検討された範囲を超える投与濃度及び投与時間について日本人で検討された臨床試験成績はないことから、添付文書において投与濃度及び投与時間に関して適切に注意喚起する必要があると考える(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (7)用法・用量について」の項参照)。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(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 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布、及び (3) 代謝」の項に記載した。

(2) 日本人を対象とした第I相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 ONO-7847IVU001 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

20~45歳の健康成人男女(目標被験者数60例)を対象に、本薬単回静脈内投与時の安全性、

忍容性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 100mg、150mg 又は 200mg を 1.0mg/mL の濃度で 30 分間かけて単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 60 例（プラセボ群 12 例及び本薬群各 16 例の計 60 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 48 例のうち、規定の投与時間で本薬の投与が完了できなかった 1 例を除く 47 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ホスアプレピタント及びアプレピタントの薬物動態パラメータを表 7 及び表 8 に示した。

<表 7 本薬単回静脈内投与時のホスアプレピタントの薬物動態パラメータ>

投与群	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
100mg 群	16	1,980±340	0.038±0.008	51.9±9.3	3.92±0.77
150mg 群	15	3,260±520	0.036±0.006	47.0±7.2	3.57±0.70
200mg 群	16	3,580±560	0.037±0.008	57.2±9.5	4.59±1.03

平均値±標準偏差

<表 8 本薬単回静脈内投与時のアプレピタントの薬物動態パラメータ>

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
100mg 群	16	3,530±1,160	0.50 (0.50, 0.50)	30,100±10,900	12±6	3.31±1.46	53.5±15.1
150mg 群	15	5,440±2,200	0.50 (0.50, 0.75)	59,600±22,900	14±6	2.53±1.07	49.4±16.1
200mg 群	16	5,920±1,820	0.50 (0.50, 0.75)	78,200±24,200	17±8	2.44±0.84	58.7±19.5

平均値±標準偏差 (t_{max}: 中央値 (最小値, 最大値))

安全性について、有害事象はプラセボ群 25.0% (3/12 例)、100mg 群 31.3% (5/16 例)、150mg 群 31.3% (5/16 例) 及び 200mg 群 18.8% (3/16 例) に認められ、副作用はプラセボ群 8.3% (1/12 例)、100mg 群 25.0% (4/16 例)、150mg 群 31.3% (5/16 例) 及び 200mg 群 12.5% (2/16 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「傾眠」(プラセボ群 0.0% (0/12 例)、100mg 群 6.3% (1/16 例)、150mg 群 12.5% (2/16 例) 及び 200mg 群 6.3% (1/16 例)) 及び「頭痛」(プラセボ群 16.7% (2/12 例)、100mg 群 18.8% (3/16 例)、150mg 群 6.3% (1/16 例) 及び 200mg 群 6.3% (1/16 例)) であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 海外 QT/QTc 試験 (5.3.5.4.1 : 試験番号 P016L1 <20 年 月~20 年 月>)

18~45 歳の健康成人男女 (目標治験完了被験者数 30 例) を対象に、本薬単回静脈内投与時の安全性及び忍容性、並びに QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、無作為化二重盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、① 本薬のプラセボ及びモキシフロキサシン (以下、「MFLX」) のプラセボ、② 本薬 200mg 及び MFLX のプラセボ、③ 本薬のプラセボ及び MFLX 400mg について、本薬及びそのプラセボは静脈内投与、MFLX 及びそのプラセボは経口投与することとされた。各投与期の間には 7 日間の休薬期間が設定された。

いずれかの薬剤が 1 度でも投与された 34 例 が安全性解析対象集団とされ、少なくとも 1 期

で QTc 間隔が測定された 33 例が QTc 間隔に対する影響を検討する解析対象集団とされた。

治験薬の投与直前、投与後 2 分、5 分、10 分、15 分、20 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間及び 8 時間時に QTc が測定された。Fridericia 補正法を用いて補正した QTcF 間隔について、本薬 200mg 投与時のベースラインからの QTcF の変化量のプラセボとの群間差の両側 90%信頼区間の上限は、総ての時点で 10msec 未満であった。一方、MFLX 投与時のベースラインからの QTcF の変化量のプラセボとの群間差の両側 90%信頼区間の下限は、投与後 45 分以降は 0 を上回っており、QTcF 間隔の有意な延長が確認された。

安全性について、有害事象はプラセボ群 20.0% (6/30 例)、本薬 200mg 群 59.4% (19/32 例) 及び MFLX 群 42.4% (14/33 例) に認められ、副作用はプラセボ群 10.0% (3/30 例)、本薬 200mg 群 56.3% (18/32 例) 及び MFLX 群 27.3% (9/33 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 9 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 9 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群(30 例)		本薬 200mg 群(32 例)		MFLX 群(33 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	20.0%	6	59.4%	19	42.4%	14
注入部位疼痛	13.3%	4	40.6%	13	6.1%	2
頭痛	0.0%	0	12.5%	4	6.1%	2
静脈穿刺部位血栓	0.0%	0	9.4%	3	6.1%	2
悪心	3.3%	1	6.3%	2	6.1%	2
注入部位紅斑	6.7%	2	3.1%	1	6.1%	2
体位性めまい	0.0%	0	3.1%	1	12.1%	4
上気道感染	0.0%	0	3.1%	1	6.1%	2
錯感覚	6.7%	2	0.0%	0	3.0%	1

MedDRA/J ver.8.1

＜審査の概略＞

(1) 国内外の薬物動態について

申請者は、日本人及び外国人の健康成人に本薬を単回静脈内投与した際のアプレピタントの薬物動態パラメータ及びその幾何平均値比を示し（表 10）、日本人と外国人における薬物動態について大きな差異はないと説明している。

＜表 10 本薬単回静脈内投与時のアプレピタントの薬物動態パラメータ＞

投与群	例数	体重補正前		体重 1kg あたりの投与量で補正後		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} / (Dose/BW) (ng/mL)/(mg/kg)	AUC _{inf} / (Dose/BW) (ng·h/mL)/(mg/kg)	
100mg 群	日本人	16	3,360	28,300	2,360	19,900
	外国人	16	2,617.5	24,137.0	2,120	19,500
幾何平均値比(日本人/外国人) [90%信頼区間]			1.28 [1.06, 1.55]	1.17 [0.96, 1.43]	1.12 [0.94, 1.33]	1.02 [0.85, 1.22]
150mg 群	日本人	15	5,090	55,500	2,190	23,900
	外国人	16	3,796.1	37,452.8	2,060	20,300
幾何平均値比(日本人/外国人) [90%信頼区間]			1.34 [1.11, 1.63]	1.48 [1.21, 1.82]	1.07 [0.92, 1.23]	1.18 [0.98, 1.41]
200mg 群	日本人	16	5,680	74,800	1,960	25,800
	外国人	16	5,317.5	55,563.5	2,150	22,500
幾何平均値比(日本人/外国人) [90%信頼区間]			1.07 [0.90, 1.27]	1.35 [1.12, 1.61]	0.91 [0.79, 1.06]	1.15 [0.96, 1.37]

幾何平均値

日本人：第 I 相単回投与試験 (ONO-7847IVU001)

外国人：第 I 相単回及び反復投与試験 (P009L1)

機構は、表 10 より、健康成人における本薬単回静脈内投与時のアプレピタントの C_{max} 及び AUC_{inf} について、体重補正後の値に国内外で大きな差異はないことを確認した。

(2) 併用薬との薬物相互作用について

本薬は、臨床適用時にはステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬と併用して使用されるが、これらの薬剤との薬物相互作用について、申請者は以下のように説明している。

アプレピタントは CYP3A4 の基質であり、一方で CYP3A4 を阻害し、デキサメタゾン（以下、「DEX」）等 CYP3A4 で代謝される薬剤との併用において薬物動態学的相互作用を示すことが知られている（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。健康成人を対象に、本薬 150mg 単回静脈内投与と DEX 3 日間経口投与の薬物相互作用を検討した海外臨床試験（P018L1）において、DEX 単独投与時に対する本薬併用投与時の DEX の AUC_{0-24} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、投与 1 日目 2.01 [1.84, 2.20]、投与 2 日目 1.86 [1.71, 2.03] 及び投与 3 日目 1.18 [1.08, 1.29] であった。なお、上記を踏まえ、本薬と DEX の併用時には DEX の用量調節を行う必要があると考え、国内外の第Ⅲ相試験（ONO-7847-01 及び P017L1）では当該試験成績を基に、各投与日の DEX の用量を調節した。

その他、CYP3A4 で代謝されるコルチコステロイドであるメチルプレドニゾロン、並びに CYP3A4 で代謝される 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるグラニセトロン塩酸塩（以下、「GRN」）及びオンダンセトロン塩酸塩（以下、「OND」）との薬物相互作用については、アプレピタントの経口投与での薬物相互作用が検討され、併用により、メチルプレドニゾロンについては DEX と同程度の AUC_{0-24} の上昇が認められ、GRN 及び OND については薬物動態に大きな影響は認められなかった（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。

機構は、以下のように考える。

薬物相互作用に関する上記検討を踏まえ、国内外の第Ⅲ相試験（ONO-7847-01 及び P017L1）において対照群と本薬群の DEX の投与量を調節したことは理解可能と考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 国内外の臨床試験デザインの差異が有効性及び安全性評価に及ぼす影響について 1) DEX の用法・用量について」の項参照）。

本薬は静脈内投与後に速やかにアプレピタントに代謝され（「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (1) ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝について」の項参照）、アプレピタントは CYP3A4 を阻害すること、また、コルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬をはじめ、抗悪性腫瘍剤を含む CYP3A4 で代謝される様々な薬剤と併用されることから、本薬についてもアプレピタントと同様に、添付文書及び資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起・情報提供が必要であると考え（併用が想定される各薬剤とアプレピタントとの薬物相互作用に関しては、「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。

(iii) 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Ⅲ相試験 1 試験 (ONO-7847-01) 及び海外第Ⅲ相試験 1 試験 (P017L1) の成績が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 ONO-7847-01 <20■年■月~20■年■月>)

20 歳以上で CDDP 70mg/m² 以上を含むがん化学療法の施行が予定されている悪性腫瘍患者 (目標症例数 340 例) を対象に、CINV の予防効果における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プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 68 施設で実施された。

用法・用量は表 11 のとおりであり、本薬又はプラセボは、1 日目のみ、最初に投与する中等度以上¹³の催吐性抗悪性腫瘍剤 (CDDP を含む) の投与開始 1 時間前に、1.0mg/mL の濃度で 20~30 分かけて静脈内投与、DEX 注射液¹⁴は、1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤 (CDDP を含む) の投与開始 30 分前、並びに 2 及び 3 日目に静脈内投与、GRN は、1 日目のみ、最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤 (CDDP を含む) の投与開始 30 分前に静脈内投与することとされた。

<表 11 国内第Ⅲ相試験の用法・用量>

治療群	プラセボ群 ^{a)}	本薬群
1 日目	プラセボ、DEX ^{b)} 20mg、GRN 40µg/kg	本薬 150mg、DEX ^{b)} 10mg、GRN 40µg/kg
2 日目	DEX ^{b)} 8mg	DEX ^{b)} 4mg
3 日目	DEX ^{b)} 8mg	DEX ^{b)} 8mg

用法はいずれも静脈内投与

^{a)} DEX及びGRNの2剤が併用されているが、本薬のプラセボが投与されていることから、本報告書ではプラセボ群として表記している

^{b)} リン酸デキサメタゾンナトリウム (用量はリン酸デキサメタゾンとしての量)

総投与症例 344 例 (プラセボ群 170 例及び本薬群 174 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、CDDP の投与量が 70mg/m² 未満であった 4 例を除く 340 例 (プラセボ群 167 例及び本薬群 173 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「0~120 時間¹⁵ (全期間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合」は表 12 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

<表 12 全期間 (0~120 時間) における Complete Response の患者割合>

	プラセボ群	本薬群
Complete Response の患者割合	47.3% (79/167 例)	64.2% (111/173 例)
群間差 [95%信頼区間]	17.1% [6.2%, 27.9%]	
p 値	p=0.0015 ^{a)}	

^{a)} 性別、CDDP と併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無及び CDDP 投与経験の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 検定、有意水準 両側 5%

¹³ 米国臨床腫瘍学会 (以下、「ASCO」: American Society of Clinical Oncology) ガイドライン Update 2006 (J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006) に従い Moderate 以上

¹⁴ 本試験ではリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液が使用された

¹⁵ 1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤 (CDDP を含む) の開始を 0 時間と定義

安全性について、有害事象はプラセボ群 100.0% (170/170 例) 及び本薬群 99.4% (173/174 例) に、副作用はプラセボ群 27.6% (47/170 例) 及び本薬群 26.4% (46/174 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 13 に示した。いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表 13 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (170 例)		本薬群 (174 例)			プラセボ群 (170 例)		本薬群 (174 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	170	99.4%	173	血中クレアチニン増加	18.2%	31	17.8%	31
白血球数減少	54.1%	92	59.2%	103	嘔吐	18.8%	32	16.1%	28
食欲減退	47.6%	81	51.7%	90	ALT 増加	15.3%	26	16.1%	28
好中球数減少	50.6%	86	50.0%	87	白血球数増加	11.2%	19	14.9%	26
悪心	44.1%	75	43.7%	76	注入部位疼痛	6.5%	11	13.8%	24
便秘	32.9%	56	39.7%	69	AST 増加	9.4%	16	12.6%	22
血小板数減少	35.9%	61	33.3%	58	血中ナトリウム減少	12.4%	21	11.5%	20
しゃっくり	34.7%	59	31.6%	55	体重減少	11.8%	20	11.5%	20
倦怠感	27.1%	46	29.3%	51	γ-GTP 増加	10.6%	18	10.9%	19
ヘモグロビン減少	25.3%	43	24.1%	42	好中球数増加	7.6%	13	10.9%	19
血中尿素増加	19.4%	33	22.4%	39	不眠症	12.9%	22	9.8%	17
ヘマトクリット減少	15.3%	26	20.7%	36	口内炎	11.8%	20	9.2%	16
赤血球数減少	15.9%	27	20.1%	35	血中クロール減少	10.0%	17	8.6%	15
リンパ球数減少	24.1%	41	19.5%	34	浮腫	10.0%	17	6.9%	12
下痢	20.6%	35	19.0%	33					

MedDRA/J ver.12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 10.6% (18/170 例) 及び本薬群 9.2% (16/174 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 14 のとおりであった。プラセボ群の「脳梗塞」の 1 例及び本薬群の「急性心筋梗塞」の 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<表 14 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象>

	プラセボ群 (170 例)		本薬群 (174 例)			プラセボ群 (170 例)		本薬群 (174 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	10.6%	18	9.2%	16	敗血症	0.0%	0	1.1%	2
好中球数減少	6.5%	11	3.4%	6	食欲減退	0.0%	0	1.1%	2
白血球数減少	3.5%	6	2.9%	5	血小板数減少	1.2%	2	0.6%	1
発熱性好中球減少症	1.8%	3	1.1%	2	好中球減少症	1.2%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.12.1

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 試験番号 P017L1 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

18 歳以上で CDDP 70mg/m² 以上のがん化学療法の初回コースの施行が予定されている固形悪性腫瘍患者 (目標症例数 2,292 例) を対象に、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実薬対照二重盲検並行群間比較試験が海外 27 カ国 166 施設で実施された。

試験はダブルダミー法により実施された。用法・用量は、表 15 のとおりであり、本薬群では、1 日目のみ、CDDP の投与開始約 1 時間前に本薬を 1.0mg/mL の濃度で 20~30 分かけて単回静脈内投与し、CDDP の投与開始約 30 分前までに投与を完了することとされた。アプレピタント群では、1 日目の CDDP の投与開始 1 時間前、並びに 2 及び 3 日目にアプレピタントを経口投与することとされた。DEX は、1 日目の CDDP の投与開始 30~60 分前、並びに 2

～4日目に経口投与することとされた。ONDは、1日目のみ、CDDPの投与開始30分前に静脈内投与することとされた。

<表 15 用法・用量>

治療群	本薬群	アプレピタント群
1日目	本薬 150mg (i.v.) DEX 12mg (p.o.) OND 32mg (i.v.)	アプレピタント 125mg (p.o.) DEX 12mg (p.o.) OND 32mg (i.v.)
2日目	DEX 8mg (p.o.)	アプレピタント 80mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)
3日目	DEX 16mg (p.o.)	アプレピタント 80mg (p.o.) DEX 8mg (p.o.)
4日目	DEX 16mg (p.o.)	DEX 8mg (p.o.)

p.o. : 経口投与、i.v. : 静脈内投与

総投与症例 2,312 例（本薬群 1,143 例及びアプレピタント群 1,169 例）全例が安全性解析対象集団とされ、アプレピタントと本薬の両方を投与された患者、CDDP 未投与の患者、有効性評価のためのデータがない患者等の計 65 例を除く 2,247 例（本薬群 1,109 例及びアプレピタント群 1,138 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、主要評価項目である「0～120 時間¹⁶（全期間）における Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合」は表 16 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性限界値である -7%を上回ったことから、本薬群のアプレピタント群に対する非劣性が検証された。

<表 16 全期間（0～120 時間）における Complete Response の患者割合>

	本薬群	アプレピタント群
Complete Response の患者割合	71.9% (795/1,106 ^a 例)	72.3% (820/1,134 ^a 例)
群間差 [95%信頼区間] ^b	-0.4% [-4.1%, 3.3%]	

^a 評価期間中に未観察期間がありデータ不採用となった本薬群の3例及びアプレピタント群の4例がFASによる解析から除外されている

^b 性別を層別因子として、Miettinen et.al.の方法（Stat Med 1985; 4: 213-226）により算出

安全性について、有害事象は本薬群 58.7%（671/1,143 例）及びアプレピタント群 61.4%（718/1,169 例）に、副作用は本薬群 7.6%（87/1,143 例）及びアプレピタント群 7.4%（87/1,169 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象を表 17 に示した。いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表 17 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)			本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	58.7%	671	61.4%	718	食欲不振	6.6%	76	9.1%	106
便秘	10.6%	121	9.6%	112	嘔吐	6.6%	75	5.6%	65
無力症	8.6%	98	11.6%	136	悪心	5.9%	68	6.9%	81
下痢	7.8%	89	8.7%	102	しゃっくり	5.6%	64	6.3%	74

MedDRA/J ver.12.0

死亡は本薬群 2.0%（23/1,143 例）及びアプレピタント群 2.2%（26/1,169 例）に認められたが、治験薬との因果関係は総て否定された。死亡例を含む重篤な有害事象は本薬群 12.9%

¹⁶ 1日目のCDDP投与開始を0時間と定義

(148/1,143 例) 及びアプレピタント群 13.4% (157/1,169 例) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象を表 18 に示したが、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、アプレピタント群の「好中球減少症」2 例及び「下痢」1 例であった。

<表 18 いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象 (死亡例を含む) >

	本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)			本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	12.9%	148	13.4%	157	無力症	0.3%	4	0.7%	8
発熱性好中球減少症	1.6%	18	2.3%	27	肺炎	0.3%	3	0.8%	9
好中球減少症	1.5%	17	1.1%	13	下痢	0.3%	3	0.7%	8
嘔吐	1.1%	13	0.6%	7	胃腸炎	0.3%	3	0.4%	5
脱水	1.0%	12	0.8%	9	食欲不振	0.3%	3	0.4%	5
低ナトリウム血症	0.4%	5	0.2%	2	死亡	0.2%	2	0.4%	5
敗血症	0.4%	5	0.1%	1	呼吸困難	0.2%	2	0.4%	5

MedDRA/J ver.12.0

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージ及び審査方針について

機構は、本申請の臨床データパッケージにおける海外第Ⅲ相試験 (P017L1) 成績の位置付け、及び当該試験成績を評価資料とした理由について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の国内開発に際し、日本人における本薬の臨床推奨用量を評価するためには、試験実施当時の CINV の抑制に対する標準療法である DEX と 5-HT₃ 受容体拮抗剤の併用療法への本薬の上乗せ効果を検証した国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) の成績に加え、本薬と、当時本邦では開発中であったアプレピタントとの有効性及び安全性の類似性を確認する必要があると考えた。国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) の計画時には既に海外第Ⅲ相試験 (P017L1) が実施中であり、当該試験が本薬 150mg 単回静脈内投与を含む 3 剤併用療法の、アプレピタント 3 日間経口投与を含む 3 剤併用療法に対する非劣性を検証する試験であったことから、当該試験成績を本薬の有効性、安全性及び臨床推奨用量の妥当性を説明する資料として利用することとし、当該試験成績を踏まえて、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) を立案、開始した。なお、以下の 1) 及び 2) の理由から、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の成績を評価資料として本申請に利用することは可能と考えた。

- 1) 日本人と外国人の健康成人に本薬を投与した時の薬物動態については表 10 に示したとおりであり、本薬の活性本体であるアプレピタントの C_{max} 及び AUC_{inf} について国内外で大きな差はないと考えられること (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 国内外の薬物動態について」の項参照)。また、アプレピタント投与時の薬物動態についても、健康成人において国内外で大きな差はないと考えられること (「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照)。
- 2) 国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の試験デザインについて、選択・除外基準及び評価項目は、それぞれアプレピタントの有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P052 及び P054) とほぼ同様であること。なお、DEX の用法・用量及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類が両試験で異なり、試験成

績に影響を与える可能性が考えられたが、考察の結果、いずれも本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は少ないと考えられること（「(2) 国内外の臨床試験デザインの違いが有効性及び安全性評価に及ぼす影響について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者が本薬の国内開発に着手した時点の国内の CINV の抑制に対する標準療法が DEX と 5-HT₃ 受容体拮抗剤の 2 剤併用であったことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の対照群を、アプレピタント経口投与を含む 3 剤併用ではなく、DEX と 5-HT₃ 受容体拮抗剤の併用としたことは理解できる。しかし、現時点では、国内ガイドラインにおいて高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法として 5-HT₃ 受容体拮抗剤、DEX 及びアプレピタントの 3 剤併用が推奨され、中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法についてもアプレピタントの併用がオプションとされている。本薬はアプレピタントのプロドラッグであることから、アプレピタントが存在する状況下での本薬の位置付けを明確にするためには、アプレピタントと本薬の有効性及び安全性を比較することは重要と考えられる。

以上を踏まえ、本申請の審査においては、特に有効性については国内で DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の併用に対する本薬の上乗せ効果が検証された国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の成績の評価が中心となるものの、アプレピタントとの位置づけを補完的に考察するために、海外第Ⅲ相試験（P017L1）の成績も評価することとした。なお、本申請における海外第Ⅲ相試験（P017L1）成績の利用の可否について、本薬投与時のアプレピタントの薬物動態は日本人と外国人で大きな差はなく（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 国内外の薬物動態について」の項参照）、また、以下の項で検討するように国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と海外第Ⅲ相試験（P017L1）の試験デザインの差異も本薬の有効性及び安全性の評価において大きな影響は与えないと考えられることから（「(2) 国内外の臨床試験デザインの差異が有効性及び安全性評価に及ぼす影響について」の項参照）、本薬の臨床的位置付けを補完するための試験成績としては大きな問題はないと考える。

(2) 国内外の臨床試験デザインの差異が有効性及び安全性評価に及ぼす影響について

機構は、海外第Ⅲ相試験（P017L1）の評価に際し、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と海外第Ⅲ相試験（P017L1）の試験デザインにはいくつかの差異があることから、これらの差違のうち、試験成績に影響を及ぼす可能性のあるものについて申請者に説明を求めた。申請者は、併用薬である DEX の用法・用量及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類の違いを挙げ、これらの違いが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性について、以下の 1) 及び 2) のように説明しており、機構は、以下に示すように、これらの点が有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

1) DEX の用法・用量について

申請者は、国内外の臨床試験における併用薬である DEX の用法・用量の設定根拠、及び DEX の用法・用量の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に与える影響について、以下のよう

海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、アプレピタントの海外添付文書の記載を踏まえ、DEXの経口剤を用いることとした。また、本薬 150mgと併用する際のDEXの用量については、海外で実施した本薬とDEXの経口剤の薬物相互作用試験（P018L1）の結果に基づき（「（ii）臨床薬理試験成績の概要 < 審査の概略 >（2）併用薬との薬物相互作用について」の項参照）、本薬非併用時と同程度のDEXの曝露量が得られるよう、本薬投与 1～2 日目は本薬非併用時のDEXの用量から約 50%減量し、3 日目以降は減量不要と考え、本薬群のDEXの用量は 1 日目 12mg、2 日目 8mg、3～4 日目 16mgの経口投与とした（表 15）。なお、アプレピタント群のDEXの用量はアプレピタントの添付文書に準じて 1 日目 12mg、2～4 日目 8mgの経口投与¹⁷とした。

一方、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、アプレピタントの有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と同様にDEXは注射剤を用いることとした。また、試験立案時に国内の制吐療法に関するガイドラインはなく、標準療法についての統一見解は得られていなかったため、DEXの添付文書の用法・用量が 1 日 4～20mg であること、及び国内の使用実態や海外の公表論文を考慮し、プラセボ群のDEXの用法・用量は 1 日目 20mg、2～3 日目 8mg の静脈内投与とした。本薬群のDEXの用量は、本薬とDEXの薬物相互作用を考慮して、1 日目 10mg、2 日目 4mg、3 日目 8mg の静脈内投与とした（表 11）。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と海外第Ⅲ相試験（P017L1）のDEXの用法・用量の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については、1966～1999年に報告された高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対するDEXの臨床試験のメタアナリシス（32 試験、計 5,613 例）（J Clin Oncol 18: 3409-3422, 2000）において、急性期及び遅発期の嘔吐に対する有効性に明確な用量相関性が認められていないこと（急性期：8～100mg、遅発期：8～76mg）、及び忍容性が高いことが示されていることから、国内外の試験におけるDEXの用法・用量の違いが、本薬の有効性及び安全性の評価に与える影響は少ないと考えた。

機構は、以下のように考える。

既承認のアプレピタントの審査において、アプレピタントの国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）におけるDEXの用量設定に関し、DEXに係る公表論文での知見やアプレピタントとDEXの薬物相互作用試験（P041）の成績を踏まえると 20mg までの範囲内であれば、群間でのDEXの用量の違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないと考えられ、アプレピタント群におけるDEXの用量設定は受入れ可能と判断している（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。

今般実施された本薬の国内外の両試験におけるDEXの用量は、いずれの試験の本薬群とも 20mg 以下であることを踏まえると、両試験におけるDEXの用法・用量の違いが、本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

¹⁷ アプレピタント併用時のDEXの用量についても、アプレピタントとDEXの薬物相互作用を踏まえ、アプレピタント非併用時のDEXの投与量から減量されている。

2) 5-HT₃受容体拮抗剤の種類について

申請者は、国内外の臨床試験における 5-HT₃受容体拮抗剤の選択理由と 5-HT₃受容体拮抗剤の種類の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に与える影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (P017L1) では、本薬と併用する 5-HT₃受容体拮抗剤として、CINV を対象とした薬剤の中で最初に開発され、その性質や用量反応が最も良く理解されている OND を選択した。OND の用法・用量は、OND 及びアプレピタントの海外添付文書の記載を踏まえ、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 32mg を単回静脈内投与することとした (表 15)。

一方、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) については、試験立案時に国内において制吐療法に関するガイドラインはなく、標準療法についての統一見解は得られていなかったが、臨床現場においては、5-HT₃受容体拮抗剤とコルチコステロイドの併用療法が広く実施されていたため、5-HT₃受容体拮抗剤としては、アプレピタントの有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) と同様に、国内において汎用されている GRN を選択した。GRN の用法・用量は、国内添付文書の記載を踏まえ、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 40μg/kg を単回静脈内投与することとした (表 11)。

国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) と海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の 5-HT₃受容体拮抗剤の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については、CINV に対する OND 及び GRN の比較臨床試験のメタアナリシスの結果 (14 試験、計 6,467 例) (Cancer 89: 2301-2308, 2000) から、OND (8~40mg) と GRN (0.01~0.04mg/kg、1~3mg) の有効性は類似していると考えられることから、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) と海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の 5-HT₃受容体拮抗剤の違いが与える影響は少ないと考えた。

機構は、申請者の説明や、NCCN ガイドライン (Antiemesis V.3, 2011) において「5-HT₃受容体拮抗剤は有効性が同等で副作用は軽度かつ稀であることが示されている」、「OND と GRN の有効性に違いは認められない」等の記載がなされていることも踏まえると、OND と GRN の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(3) 有効性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討を踏まえ、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対する本薬の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 主要評価項目である「Complete Response」について

国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P017L1) では、「全期間 (0~120 時間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合」が主要評価項目とされた。結果は表 19 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。また、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において、群間差の 95%信頼区間の下限值が非劣性限界値である -7% を上回ったことから、アプレピタ

ント群に対する本薬群の非劣性が示され、Per protocol set（アプレピタント群 1,099 例及び本薬群 1,061 例）¹⁸でも同様にアプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示された。

<表 19 全期間における Complete Response の患者割合>

	国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）		海外第Ⅲ相試験（P017L1）	
	プラセボ群 （167 例）	本薬群 （173 例）	アプレピタント群 （1,134 例）	本薬群 （1,106 例）
Complete Response の患者割合	47.3%（79 例）	64.2%（111 例）	72.3%（820 例）	71.9%（795 例）
群間差 [95%信頼区間]	17.1% [6.2%, 27.9%]		-0.4% [-4.1%, 3.3%] ^{b)}	
p 値	0.0015 ^{a)}		-	

^{a)} 性別、CDDPと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無、CDDPの投与経験の有無を層別因子としたMantel-Haenszel検定、有意水準 両側5%

^{b)} 性別を層別因子として、Miettinen et.alによる方法（Stat Med 1985; 4: 213-226）により算出

機構は、以下のように考える。

Complete Response は、嘔吐の完全抑制、かつ発現した悪心に対する救済治療未施行の患者を評価する、悪心・嘔吐の総合的評価指標であり、既承認のアプレピタント等の制吐剤の臨床試験でも有効性の評価指標として使用されていることから、主要評価項目としたことに問題は無いと考える。また、評価期間については、CINV は急性期（24 時間以内）だけでなく遅発期（2 日目以降 5 日目まで）にも発現することから、急性期及び遅発期を通じて CINV の抑制作用を評価するために「全期間（0～120 時間）」としたことも問題無いと考える。

その結果、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたことから、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対して、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の 2 剤併用療法に対する本薬の上乗せ効果は示されたと考える。また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、アプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示されたことから、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対して、国内においても本薬を含む 3 剤併用療法はアプレピタントを含む 3 剤併用療法と同様の有効性が期待できると考える。

なお、国内外の第Ⅲ相試験とも DEX の用法・用量が本薬群と対照群で異なっているが（表 11 及び表 15）、本薬と DEX の薬物相互作用試験（P018L1：「（ii）臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略>（2）併用薬との薬物相互作用について」の項参照）又はアプレピタントと DEX の薬物相互作用試験（P041：「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）における、本薬又はアプレピタント併用時の DEX の曝露量の変動を踏まえて、各投与群における DEX の曝露量が同程度になるよう DEX の用法・用量を設定したものであり、特に問題は無いと考える。

2) その他の評価項目について

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において副次評価項目又は探索的評価項目とされた、評価期間（全期間・急性期・遅発期）¹⁹別の「Complete Response」、

¹⁸ 海外第Ⅲ相試験（P017L1）における PPS は、アプレピタント群 1,120 例、本薬群 1,083 例であったが、主要評価項目である「全期間における Complete Response の患者割合」の解析にあたっては、評価期間中に未観察期間がありデータ不採用となった症例を除外したアプレピタント群 1,099 例、本薬群 1,061 例が解析対象とされた。

¹⁹ 国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）の投与開始を 0 時間、海外第Ⅲ相試験（P017L1）ではシスプラチンの投与開始を 0 時間と定義し、全期間：0～120 時間、急性期：0～24 時間、遅発期：24～120 時間

「Complete Protection」（嘔吐なし、救済治療なし、かつ有意な悪心なし²⁰）、「Total Control」（嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし²¹）、「嘔吐なし」、「有意な悪心なし」、「悪心なし」及び「救済治療なし」の患者割合は表 20 のとおりであった。

<表 20 有効性に関する評価項目の結果>

評価項目	評価期間	国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）		海外第Ⅲ相試験（P017L1）	
		プラセボ群	本薬群	アプレピタント群	本薬群
Complete Response	全期間	47.3% (79/167 例)	64.2% (111/173 例)	72.3% (820/1,134 例)	71.9% (795/1,106 例)
	急性期	80.8% (135/167 例)	93.6% (162/173 例)	88.0% (974/1,107 例)	89.0% (963/1,082 例)
	遅発期	48.8% (81/166 例)	64.7% (112/173 例)	74.2% (841/1,133 例)	74.3% (822/1,106 例)
Complete Protection	全期間	44.3% (74/167 例)	57.8% (100/173 例)	62.8% (711/1,133 例)	62.0% (683/1,102 例)
	急性期	77.2% (129/167 例)	89.6% (155/173 例)	83.6% (929/1,111 例)	86.1% (934/1,085 例)
	遅発期	45.8% (76/166 例)	58.4% (101/173 例)	64.9% (736/1,134 例)	64.4% (711/1,104 例)
Total Control	全期間	22.2% (37/167 例)	29.5% (51/173 例)	49.2% (558/1,134 例)	50.9% (562/1,105 例)
	急性期	66.5% (111/167 例)	67.6% (117/173 例)	71.3% (798/1,119 例)	73.2% (800/1,093 例)
	遅発期	22.9% (38/166 例)	30.1% (52/173 例)	51.4% (583/1,135 例)	53.0% (586/1,106 例)
嘔吐なし	全期間	49.1% (82/167 例)	67.6% (117/173 例)	74.6% (844/1,132 例)	72.9% (806/1,106 例)
	急性期	80.8% (135/167 例)	93.6% (162/173 例)	89.0% (983/1,105 例)	89.4% (966/1,080 例)
	遅発期	50.6% (84/166 例)	68.8% (119/173 例)	76.4% (865/1,132 例)	75.6% (836/1,106 例)
有意な悪心なし	全期間	58.4% (97/166 例)	65.3% (113/173 例)	70.4% (797/1,132 例)	70.1% (772/1,102 例)
	急性期	84.9% (141/166 例)	90.2% (156/173 例)	90.3% (1022/1,132 例)	92.7% (1024/1,105 例)
	遅発期	58.4% (97/166 例)	66.5% (115/173 例)	72.3% (819/1,133 例)	71.2% (787/1,105 例)
悪心なし	全期間	24.1% (40/166 例)	30.1% (52/173 例)	50.9% (577/1,133 例)	53.0% (585/1,104 例)
	急性期	67.5% (112/166 例)	67.6% (117/173 例)	74.2% (840/1,132 例)	76.5% (845/1,105 例)
	遅発期	24.7% (41/166 例)	30.6% (53/173 例)	53.2% (603/1,134 例)	54.5% (603/1,106 例)
救済治療なし	全期間	74.3% (124/167 例)	78.6% (136/173 例)	90.0% (1024/1,138 例)	90.1% (999/1,109 例)
	急性期	95.8% (160/167 例)	100.0% (173/173 例)	97.1% (1105/1,138 例)	97.5% (1081/1,109 例)
	遅発期	74.3% (124/167 例)	78.6% (136/173 例)	90.9% (1035/1,138 例)	90.6% (1005/1,109 例)

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では各評価項目のいずれの評価期間においても本薬群でプラセボ群を上回る効果が認められていること、また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では各評価項目のいずれの評価期間においても本薬群とアプレピタント群で同程度の効果が認められていることを確認した。

3) 患者背景の影響

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）について、各部分集団の解析結果を比較したところ、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、本薬群及びプラセボ群ともに、男性に比べ女性で、65歳以上に比べ65歳未満で、及び70kg以上に比べ70kg未満で、「全期間における Complete Response の患者割合」が低い傾向が認められた（表 21）。

申請者はこの点について、以下のように考察している。

男性よりも女性、高齢者よりも非高齢者の方が悪心・嘔吐リスクが高いことは国内ガイドライン及びNCCNガイドライン（Antiemesis V.3, 2011）にも記載されており、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の結果はこの患者背景による悪心・嘔吐リスクの違いが反映されたものとする。体重については、悪心・嘔吐のリスク因子であるとの報告はないが、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の女性の患者割合を検討したところ、体重70kg以上に比べ70kg未満

²⁰ 国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では4段階カテゴリー尺度（なし、軽度：食物・水分ともに摂取可能、中等度：水分のみ摂取可能、高度：食物・水分ともに摂取不能）で最大悪心が「軽度」以下、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では Visual Analog Scale（以下、「VAS」）で最大VAS評価が25mm未満

²¹ 国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では4段階カテゴリー尺度で悪心が「なし」、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では最大VAS評価が5mm未満

で女性の割合が高かった（体重 70kg 未満の患者集団に占める女性の割合は、プラセボ群：32.8%〈43/131 例〉及び本薬群：29.5%〈44/149 例〉、体重 70kg 以上の患者集団に占める女性の割合は、プラセボ群：2.8%〈1/36 例〉及び本薬群：4.2%〈1/24 例〉）。したがって、この傾向は悪心・嘔吐のリスク因子である性別の影響を受けた結果であると考えられた。

<表 21 Complete Response（全期間）の患者割合>

		国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）		海外第Ⅲ相試験（P017L1）	
		プラセボ群	本薬群	アプレピタント群	本薬群
性別	男性	52.0%（64/123 例）	68.0%（87/128 例）	77.3%（555/718 例）	76.9%（537/698 例）
	女性	34.1%（15/44 例）	53.3%（24/45 例）	63.7%（265/416 例）	63.2%（258/408 例）
年齢	65 未満	42.5%（37/87 例）	59.6%（62/104 例）	70.6%（613/868 例）	71.5%（620/867 例）
	65 歳以上	52.5%（42/80 例）	71.0%（49/69 例）	77.8%（207/266 例）	73.2%（175/239 例）
体重	70kg 未満	44.3%（58/131 例）	63.1%（94/149 例）	71.2%（501/704 例）	70.7%（495/700 例）
	70kg 以上	58.3%（21/36 例）	70.8%（17/24 例）	74.1%（318/429 例）	73.9%（297/402 例）
CDDP 投与経験	有	30.3%（10/33 例）	60.0%（21/35 例）		
	無	51.5%（69/134 例）	65.2%（90/138 例）		

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、海外第Ⅲ相試験（P017L1）に比べ、性別、年齢等の患者背景により「全期間における Complete Response の患者割合」に違いが認められたものの、本薬群ではプラセボ群に比べ一貫して高い値を示しており、いずれの患者層においても、本薬の有効性は期待できると考える。なお、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では CDDP の投与経験のある患者も組入れ可能とされていたが、CDDP の投与経験の有無によらず、本薬群がプラセボ群を上回っていたことを確認した。

また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、いずれの患者背景においても、本薬群とアプレピタント群の有効性は同程度であったことを確認した。

4) 繰返し投与時の有効性について

がん化学療法において、抗悪性腫瘍剤の投与は複数のコースにわたり間歇的に行われる場合があるが、本薬を複数のコースにわたって使用した場合の有効性及び安全性について検討した試験成績はない。

申請者は、アプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）において複数コースにわたりアプレピタントを使用したときの有効性及び安全性が検討されていることから（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）、本薬についてもアプレピタントを含む 3 剤併用療法と同程度の有効性及び安全性が得られると考える、と説明している。

機構は、がん化学療法の複数コースにわたり本薬を使用したときの有効性及び安全性について、アプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）の成績からある程度推測することは可能であるものの、本薬の臨床試験成績はないため、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

(4) 安全性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討より、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、対照群（プラセボ群又はアプレピタント群）に比べて本薬群で特に問題となる有害事象は認められておらず、また、海外の市販後情報においてもこれまでに本薬及びアプレピタントに対し大きな問題は認められていないことから、本薬を含む 3 剤併用療法時の安全性について臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で軽度ではあるものの比較的高頻度に認められた注射部位反応については、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では頻度は低いものの高度の注入部位疼痛及び血栓性静脈炎が認められていることから注意が必要であると考えられ、製造販売後調査において特に血栓性静脈炎等の発現状況について確認する必要があると考える。また、海外市販後情報において、過敏症反応が報告されていることから、製造販売後調査において過敏症等の発現状況についても確認する必要があると考える。

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) 臨床試験における有害事象について

① 国内外の有害事象発現率の差異について

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）における有害事象の発現状況は表 13、14 及び表 17、18 のとおりであった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で海外第Ⅲ相試験（P017L1）に比べて有害事象の発現率が高くなった理由を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と海外第Ⅲ相試験（P017L1）で発現率の差が顕著であった有害事象（SOC 分類）は、臨床検査（国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の本薬群 90.2%（157/174 例）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）の本薬群 6.3%（72/1,143 例））であった。これは、規定検査日が国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では治験開始前、治験開始 6 日目及び治験開始 15 日目であったのに対し、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では治験開始前、治験開始 6 日目及び治験開始 19 日目と異なっていたことが一因と考えられた。

また、臨床検査値に関連する有害事象以外で、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）においていずれかの群で発現率が 20%以上であった有害事象は、食欲減退、悪心、便秘、しゃっくり、倦怠感及び下痢と、がん化学療法を受けている悪性腫瘍患者に特有の有害事象、又は 5-HT₃ 受容体拮抗剤及びコルチコステロイドで報告されている有害事象であった。海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、いずれの事象も 10%程度又はそれ以下の発現率であった。

しかし、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、投与群間（本薬群とプラセボ群又はアプレピタント群）では有害事象の発現率及び重症度に大きな差異は認められず、したがって、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）での高い有害事象発現率は本薬に起因するものではないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で海外第Ⅲ相試験（P017L1）に比べ臨床検査に関連する有害事象の発現率が高い理由として申請者が挙げている規定検査日の違いについては、主要

な原因であるかは不明であり、むしろ検査値異常に対する有害事象としての判定の有無に影響された可能性が考えられる。一方、いずれの試験においても、有害事象の発現率に本薬群と対照群（プラセボ群又はアプレピタント群）で大きな差異はないことを考えると、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で有害事象の発現率が高い原因が本薬に起因するものとは考えにくいとの申請者の説明は理解できる。個別の事象について見ると、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では注射部位に関連した事象が本薬群でプラセボ群に比べてやや多く発現していたが（「③ 注射部位で発現した有害事象について」の項参照）、その他は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と海外第Ⅲ相試験（P017L1）のいずれにおいても本薬群と対照群で問題となるような差異は認められなかった。さらに、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、同様に本薬群と対照群で大きな差異は認められなかった（「② 死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について」の項参照）。

以上より、機構は、国内外の試験における有害事象発現率の違いは本薬に起因する可能性は低く、また、国内外の試験において、注射部位に関連した有害事象を除いて本薬群と対照群の間に問題となる差異は認められていないことから、本薬を含む3剤併用療法の安全性について、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

② 死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、死亡例は認められなかった。海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、死亡は本薬群 2.0%（23/1,143 例）及びアプレピタント群 2.2%（26/1,169 例）に認められたが（表 22）、治験薬との因果関係は総て否定された。

＜表 22 海外第Ⅲ相試験（P017L1）における死亡原因となった有害事象＞

	本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)			本薬群 (1,143 例)		アプレピタント群 (1,169 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	2.0%	23	2.2%	26	赤痢菌性胃腸炎	0.1%	1	0.0%	0
敗血症	0.3%	3	0.1%	1	食欲不振	0.1%	1	0.0%	0
敗血症性ショック	0.3%	3	0.1%	1	糖尿病	0.1%	1	0.0%	0
死亡	0.2%	2	0.4%	5	痙攣	0.1%	1	0.0%	0
肺炎	0.2%	2	0.1%	1	腎不全	0.1%	1	0.0%	0
肺の悪性新生物	0.2%	2	0.0%	0	急性腎不全	0.1%	1	0.0%	0
嚥下性肺炎	0.2%	2	0.0%	0	肺塞栓症	0.1%	1	0.0%	0
呼吸困難	0.1%	1	0.2%	2	呼吸不全	0.0%	0	0.3%	3
発熱性好中球減少症	0.1%	1	0.2%	2	脳血管発作	0.0%	0	0.2%	2
心停止	0.1%	1	0.2%	2	貧血	0.0%	0	0.1%	1
好中球減少症	0.1%	1	0.0%	0	心筋梗塞	0.0%	0	0.1%	1
汎血球減少症	0.1%	1	0.0%	0	消化管壊死	0.0%	0	0.1%	1
心肺停止	0.1%	1	0.0%	0	吐血	0.0%	0	0.1%	1
心肺不全	0.1%	1	0.0%	0	胃腸炎	0.0%	0	0.1%	1
腹痛	0.1%	1	0.0%	0	悪性新生物進行	0.0%	0	0.1%	1
穿孔性十二指腸潰瘍	0.1%	1	0.0%	0	浮動性めまい	0.0%	0	0.1%	1
急性肝不全	0.1%	1	0.0%	0	呼吸停止	0.0%	0	0.1%	1

MedDRA/J ver.12.0

同一症例で複数の事象が発現した例がある

重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、プラセボ群 10.6%（18/170 例）及び本薬群 9.2%（16/174 例）に認められ、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、本薬群 12.9%（148/1,143 例）及びアプレピタント群 13.4%（157/1,169 例）に認められたが（表 14 及び表

18)、本薬群と対照群(プラセボ群又はアプレピタント群)間で特段の差異は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)では、プラセボ群の「背部痛・灼熱感・紅斑」の1例のみであり、本薬群では認められなかった。海外第Ⅲ相試験(P017L1)では、本薬群1.0%(11/1,143例)及びアプレピタント群0.6%(7/1,169例)に認められたが、複数例で認められた事象はなく、本薬群とアプレピタント群間に特段の差異は認められなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)で認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、本薬群とプラセボ群間に問題となる差異は認められていないこと、海外第Ⅲ相試験(P017L1)において認められた死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、本薬群とアプレピタント群間に問題となる差異は認められていないことを確認した。

③ 注射部位で発現した有害事象について

国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)では、注入部位疼痛等、注射部位で発現した有害事象の発現率が、プラセボ群12.4%(21/170例)に対し本薬群23.6%(41/174例)と本薬群で高く、また、海外第Ⅲ相試験(P017L1)と比べても発現率が高い傾向にあった(表23)。

<表23 注射部位で発現した有害事象>

	国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)				海外第Ⅲ相試験(P017L1)			
	プラセボ群 (170例)		本薬群 (174例)		本薬群 (1,143例)		アプレピタント群 (1,169例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
注射部位有害事象合計	12.4%	21	23.6%	41	3.0%	34	0.7%	8
注入部位疼痛	6.5%	11	13.8%	24	1.4%	16	0.1%	1
注入部位紅斑	4.1%	7	4.6%	8	0.5%	6	0.1%	1
注入部位腫脹	2.9%	5	3.4%	6	0.0%	0	0.1%	1
注入部位血管外漏出	0.0%	0	1.7%	3	0.0%	0	0.0%	0
注入部位静脈炎	1.8%	3	1.1%	2	0.0%	0	0.1%	1
注射部位血管炎	0.6%	1	1.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
滴下投与部位痛	0.0%	0	1.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
注入部位反応	1.2%	2	0.6%	1	0.0%	0	0.1%	1
滴下投与部位紅斑	1.2%	2	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
注入部位硬結	0.6%	1	0.6%	1	0.2%	2	0.1%	1
注入部位そう痒感	0.0%	0	0.6%	1	0.3%	3	0.0%	0
注入部位変色	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
穿刺部位疼痛	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
血管穿刺部位疼痛	0.0%	0	0.0%	0	0.1%	1	0.0%	0
注入に伴う反応	0.0%	0	0.0%	0	0.1%	1	0.0%	0
注射部位疼痛	0.0%	0	0.0%	0	0.1%	1	0.0%	0
血栓性静脈炎	0.0%	0	0.0%	0	0.9%	10	0.3%	3

国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01) : MedDRA/J ver.12.1

海外第Ⅲ相試験(P017L1) : MedDRA/J ver.12.0

機構は、申請者に対し、注射部位で発現した有害事象の発現率に国内外で差異が認められた理由について考察した上で、本薬の注射部位における安全性及び忍容性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

注射部位で発現した有害事象は、海外第Ⅲ相試験（P017L1）と比べて国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で全般的に発現率が高く、事象（PT）別に見たときに、特に注入部位疼痛及び注入部位紅斑において発現率の差が大きかった。

重症度別に見ると、中等度以上の事象は国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の本薬群で3.4%（6/174例）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）の本薬群で1.0%（12/1,143例）であり、大きな差は認められなかった。一方、軽度の有害事象は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の本薬群で20.1%（35/174例）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）の本薬群で1.9%（22/1,143例）と、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で発現率が高かったものの、対照群においても国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）のプラセボ群で10.6%（18/170例）、海外第Ⅲ相試験（P017L1）のアプレピタント群で0.6%（7/1,169例）と、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）での発現率が高かった。したがって、海外第Ⅲ相試験（P017L1）と比べ国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で注入部位疼痛等の注射部位で発現した有害事象の発現率が高かった理由は、試験間の差が一因と考えられた。

また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では、臨床的に重要な注射部位反応（高度の注入部位反応〈疼痛、紅斑、硬結〉及び血栓性静脈炎）をあらかじめ特定の有害事象と設定して試験を実施したが、これらの発現状況は、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では、高度の注入部位疼痛が本薬群で0.2%（2/1,143例）、血栓性静脈炎が本薬群で0.9%（10/1,143例）及びアプレピタント群で0.3%（3/1,169例）に認められたものの、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では認められなかった。

以上より、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では海外第Ⅲ相試験（P017L1）に比べて注射部位で発現した有害事象の発現率が高いものの、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）では高度の注入部位疼痛及び血栓性静脈炎が認められたものの発現率自体が低いことから、本薬の注射部位における安全性及び忍容性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の本薬群では23.6%（41/174例）に注射部位に関連した有害事象が発現したものの、ほとんどが軽度であり、高度の事象は認められなかったことから、注射部位の安全性は臨床的に許容可能と考える。しかし、海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、頻度は低いものの高度の注入部位疼痛及び血栓性静脈炎が発現していることから、添付文書等で注意喚起を行うと共に、製造販売後調査において血栓性静脈炎等の発現状況について確認し、必要に応じて対策を講じる必要があると考える。

2) 市販後データについて

申請者は、国内外における本薬及びアプレピタント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。

本薬の販売開始から2011年3月25日までの全世界における出荷数量は、115mg製剤が808,764バイアル（推定治療コース数808,764コース）で、150mg製剤が143,752バイアル（推

定治療コース数 143,752 コース) であった。同期間中に、重篤な副作用 86 報告を含む 358 の自発報告と臨床試験からの 6 報告があった。また、アプレピタントの販売開始から 2011 年 3 月 25 日までの全世界における出荷数量から推定した治療コース数は 24,869,655 コース²²であった。同期間中に、副作用報告としては、重篤な副作用 376 報告を含む 1,295 の自発報告と臨床試験からの 53 報告があった²³。いずれの薬剤も、安全性上の理由から販売承認の取り下げ又は中止や制限に至ったことはなかった。

なお、定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report (PSUR)) #5 の調査期間中 (2009 年 9 月 26 日～2010 年 3 月 25 日) に、本薬 115mg 製剤投与時の過敏症反応に関する自発報告があり、Company Core Data Sheet (以下、「CCDS」) に過敏症反応の記載が追加されている。

機構は、国内外における本薬及びアプレピタントの市販後安全性情報について確認した。本薬について、海外では過敏症反応の報告が確認され、CCDS にも追記されていることから、本邦においても製造販売後調査等において、過敏症等の発現について確認する必要があると考える。

(5) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外においては、NK₁ 受容体拮抗薬、5-HT₃ 受容体拮抗剤及びコルチコステロイドの 3 剤併用療法が高度又は中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与時の CINV の抑制に対する標準療法とされており、国内においても 2009 年 10 月のアプレピタント承認以降、CINV に対する 3 剤併用療法が普及してきている。本薬はアプレピタントのプロドラッグであり、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において本薬群のアプレピタント群に対する非劣性が示されていることから、アプレピタントと同様の有効性が期待できる。

臨床現場における、アプレピタントと本薬の使い分けについては、抗悪性腫瘍剤によるがん化学療法を受ける患者の中には経口投与が困難な患者がいることから、注射剤である本薬は、アプレピタントの経口投与が困難な患者に対しても使用できる点で臨床的意義があると考えられる。また、がん化学療法の際には抗がん剤投与のために静脈ルートが確保されていることが多く、経口投与が可能な患者においても、利便性、服薬コンプライアンス等の観点から選択肢となり得ると考える。一方、アプレピタントについては、経口剤であるため投与のために患者を拘束する必要がないこと、室温保存が可能であり調製も不要であること等、取り扱いの簡便さの観点から選択されることが考えられ、本薬とアプレピタントは、臨床現場のニーズに合わせて使い分けられることが想定される。

機構は、以下のように考える。

²² 術後の悪心・嘔吐の予防に対して使用された治療コース数を含む。

²³ 本邦においては、2009 年 10 月 16 日に承認されてから 2010 年 9 月 25 日までの間に、25 例の重篤な副作用を含む 117 例の副作用の自発報告があった。

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対して、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）ではプラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、海外第Ⅲ相試験（P017L1）ではアプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示されていること、安全性について大きな懸念はないことから、本薬は国内ガイドラインにおけるアプレピタントと同様の位置付けで、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤との併用により使用されるものとする。また、アプレピタントと本薬の使い分けについては、投与方法が異なることから、個々の患者の状況に応じて選択されるものとする。

(6) 効能・効果について

機構は、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において、主要評価項目である「全期間における Complete Response の患者割合」について、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本薬を含む 3 剤併用療法の、抗悪性腫瘍剤投与後 120 時間までの CINV 抑制効果は示されたものとする。また、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、同様の主要評価項目について、アプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示されたことから、国内においても本薬を含む 3 剤併用療法はアプレピタントを含む 3 剤併用療法と同様の有効性を示すことが期待できると考える。以上を踏まえ、本薬の効能・効果はアプレピタントと同様に「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）」とすることが適切と考える。

また、抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクについては、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）ともに、NCCN ガイドライン（Antiemesis V.3, 2011）や ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006）では高度催吐性に分類される CDDP を含むがん化学療法が施行される患者を対象とされたが、アプレピタントを含む 3 剤併用療法は、国内ガイドラインでは高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対して推奨されているだけでなく、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対しても治療オプションとされており、海外では中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対しても有用性が示されている（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）。以上を踏まえると、本薬の投与対象を高度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者に限定する必要はないと考えるが、一方で、軽度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者では本薬を投与する必要性が明確ではないことから、本薬についてもアプレピタントと同様に、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よう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切と考える。

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は、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

機構は、以下の 1) ～4) の検討を踏まえ、用法・用量を「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、静脈内投与する。」とし、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬は、原

則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること、コルチコステロイドの用量については本薬又は活性本体であるアプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること、及び推奨される投与速度及び投与濃度について情報提供することが適切であると考え、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用量について

機構は、本薬の用量を150mgと設定した理由を詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外前期第Ⅱ相試験(P007L1)²⁴の遅発期におけるComplete Responseの患者割合は、対照群であるOND 32mg単回投与群に比べて本薬 100mg単回投与群で数値的に高かったが、本薬 100mgを1日目に単回投与後、アプレピタント 300mgを2～5日目に4日間投与した群ではOND群に対し有意に高い値を示したことから、本薬 100mgより高用量を投与して血漿中アプレピタント濃度を維持することにより、更なる有効性が期待できると考えられた。そこで、本薬の活性本体であるアプレピタントの血漿中濃度と線条体中NK₁受容体占有率の関係を検討した試験(P027及びP045)、アプレピタントの海外第Ⅰ相試験(P067)、及び本薬の海外第Ⅰ相試験(P009L1及びP012L1)の成績を踏まえて、抗悪性腫瘍剤投与に伴う初回嘔吐発作のリスクが最も高い投与後72時間までのアプレピタントの血漿中濃度と線条体中NK₁受容体占有率の関係について検討を行った結果、本薬 150mgの単回静脈内投与により投与4日目まで線条体NK₁受容体を80%以上占有することで、アプレピタントの3日間投与(1日目125mg、2日及び3日目80mg)と同程度の有効性が得られると考えた。

また、安全性の面からは、本薬 200mgを1.0mg/mLの濃度で15分間かけて静脈内投与したとき46.9%(15/32例)に注射部位反応が認められ、高度な事象も3.1%(1/32例)に認められたが(海外第Ⅰ相試験(P016L1))、本薬 150mgを1.0mg/mLの濃度で15分間かけて静脈内投与したとき、注射部位反応が認められたのは10.0%(1/10例)であり、その程度は軽度であったことから(海外第Ⅰ相試験(P012L1))、血管刺激性について大きな懸念を持たずに投与可能な用量は150mgまでと判断した。

海外第Ⅲ相試験(P017L1)では、以上の経緯、及び海外で既に承認されていた本薬の115mg製剤(アプレピタント経口剤の3日間投与の1日目のみ静脈内投与に切り換えて使用)投与時(本薬 115mgを1.0mg/mLの濃度で15分間かけて投与)と同様の忍容性が得られるよう、本薬 150mgを1.0mg/mLの濃度で20～30分かけて投与する用法・用量が選択された。

一方、国内第Ⅲ相試験(ONO-7847-01)に先立って実施した海外在住日本人を対象とした海外第Ⅰ相試験(ONO-7847IVU001)において、本薬 100、150及び200mgを1.0mg/mLの濃度で30分間かけて投与したとき、注射部位反応の発現率及び程度に用量依存性は認められなかった。したがって、本薬の用量を200mgとした場合であっても、投与時間を長くすることで安全に投与することは可能であると考えられた。しかし、これらの試験成績が得られた時には、既に海外第Ⅲ相試験(P017L1)は本薬 150mgを1.0mg/mLの濃度で20～30分かけて投与する用法・用量で実施中であり、投与時間の短縮は患者及び医療機関の負担の軽減になる

²⁴ いずれの群もDEXが併用されており、DEX 20mgが投与1日目に静脈内投与されている。

と考えられること、実臨床において本薬 200mg が短時間で投与された場合の注射部位の安全性も考慮すると、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において本薬 150mg の単回静脈内投与による有効性が確認され、その効果がアプレピタント 3 日間経口投与と同程度であった場合、臨床推奨用量として 200mg を選択する可能性はないと考えた。

その後、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において、主要評価項目である「全期間における Complete Response の患者割合」に関して、本薬 150mg 群のアプレピタント群に対する非劣性が検証されたことから、国内における臨床推奨用量も 150mg と設定し、プラセボを対照とした国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) を実施することにした。その結果、本薬 150 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

機構は、本薬の用量について以下のように考える。

申請者は、本薬の用量として 150mg を選択した根拠として、アプレピタントの血漿中濃度と線条体中 NK₁ 受容体占有率の関係や、本薬 200mg 投与時の安全性上の懸念等を中心に説明している。しかし、血漿中濃度と線条体 NK₁ 受容体占有率の関係に基づく説明については推測の域を出ず、また、150mg を超える用量の安全性については、海外在住日本人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (ONO-7847IVU001) で本薬 200mg を 1.0mg/mL の濃度で 30 分間かけて投与した際に特段問題となる注射部位反応が認められていないことから、これらの説明からは、十分な科学的妥当性を以て至適用量が選択されたと判断することは困難と考える。したがって、国内での CINV に対する適応の検討にあたっては、本来であれば本薬の用量として 150mg のみではなく、複数用量設定し、用量反応関係も含めて検討すべきであったと考える。

しかし、結果的には、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) 実施前に終了した海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において、現在では国内ガイドラインで推奨されている治療法であるアプレピタント 3 日間経口投与に対し、本薬 150mg 単回静脈内投与の非劣性が検証されたこと、また、その結果を踏まえて、本薬の用量を 150mg として実施した国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) において、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の 2 剤併用療法に対する本薬 150mg の上乘せ効果が検証され、安全性も忍容可能であったこと、さらに、両試験で得られた成績は、アプレピタントの国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) で得られた成績と比較して遜色ない結果が得られていること（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）を踏まえると、本薬の用量を 150mg とすることは可能と考える。

2) 投与濃度及び投与時間について

申請者は、本薬静脈内投与時の投与濃度及び投与時間について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (P017L1) では、海外で実施された各第Ⅰ相試験の成績、並びに本薬の 115mg 製剤投与時の投与濃度及び投与時間 (1.0mg/mL、15 分間) を踏まえ、1.0mg/mL の濃度で 20 ~30 分間かけて投与することとした。また、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) では、海外在住日本人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (ONO-7847IVU001) において、1.0mg/mL の濃度で 30

分間かけて投与したとき、注射部位反応の発現率及び重症度に大きな問題はなかったこと等を基に、海外第Ⅲ相試験（P017L1）と同様に 1.0mg/mL の濃度で 20～30 分間かけて投与することとした。その結果、両試験における本薬の注射部位における安全性及び忍容性に大きな問題はないと考えた（「（4）安全性について 1）臨床試験における有害事象について ③ 注射部位で発現した有害事象について」の項参照）。

また、本薬の投与濃度及び投与時間と注射部位反応等の有害事象の発現の関係を検討した国内第Ⅰ相試験（ONO-7847-02）において、検討した濃度（0.6～1.5mg/mL）及び投与時間（1.5mg/mL の 15 分及び 30 分投与）の範囲で、認められた注射部位反応は総て軽度であり、忍容性も良好であった（「（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

以上を踏まえ、本薬の投与濃度は 0.6～1.5mg/mL（本薬を溶解する生理食塩液の輸液量として 100～250mL）とし、投与時間としては、250mL の輸液を 15 分で静脈内投与することは現実的でないこと、投与時間が短縮された場合の注射部位の安全性も考慮し、30 分を推奨することとし、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬静脈内投与時の投与濃度及び投与時間について、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、本薬 150mg を 1.0mg/mL の濃度で 20～30 分間かけて静脈内投与した際の忍容性に大きな問題はなかったこと、及び国内第Ⅰ相試験（ONO-7847-02）で本薬 150mg を 0.6、1.0 及び 1.5mg/mL の濃度で 30 分間（1.5mg/mL のみ 15 分間投与も検討）かけて静脈内投与した際の忍容性は良好であったことを踏まえると、本薬 150mg を 100～250mL の生理食塩液に溶解すること（投与濃度として 0.6～1.5mg/mL に調製すること）、並びに投与時間として 30 分かけて投与することを添付文書において注意喚起することは妥当と考える。ただし、国内第Ⅰ相試験（ONO-7847-02）における注射部位に関連する有害事象は、いずれも軽度ではあるものの、濃度が高い、又は投与時間が短い場合に発現率が高くなる傾向にあるため（「（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）、投与濃度又は投与時間の違いが注射部位反応に与える影響について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

3) 併用するステロイド剤について

機構は、国内ガイドラインにおいて、高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法では、アプレピタント、5-HT₃受容体拮抗剤及び DEX を併用するとされていること、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において、GRN 及び DEX の併用療法に対する本薬の上乗せ効果が検証されていること、海外第Ⅲ相試験（P017L1）でも本薬を含む 3 剤併用療法とアプレピタントを含む 3 剤併用療法の非劣性が検証されていることから、本薬は、ステロイド及び 5-HT₃受容体拮抗剤と併用して用いる必要があると考える（併用する 5-HT₃受容体拮抗剤に関しては次項参照）。本薬と併用する際の DEX の用量については、海外薬物相互作用試験（P018L1）において、本薬併用時には、DEX 単独投与時に比べて、DEX の AUC₀₋₂₄ が投与 1 日目で 2.01 倍、投与 2 日目で 1.86 倍、投与 3 日目で 1.18 倍であったことを踏まえ（「（ii）

臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 併用薬との薬物相互作用について」の項参照)、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) の本薬群では、DEX の曝露量が対照群と同程度となるように、1~2 日目の DEX の用量が 50%減量されていたことから、本薬とステロイドの相互作用及びステロイドの用量調節について、添付文書及び資材等において適切に情報提供する必要があると考える。なお、国内において現在 CINV の効能を有するステロイドは DEX のみであるが、今後新たに同様の効能・効果を有するステロイド製剤が国内で承認される可能性もあることから、既承認のアプレピタントと同様に、併用するステロイドとして DEX と明記する必要はないと考える。

4) 併用する 5-HT₃ 受容体拮抗剤について

機構は、「3) 併用するステロイド剤について」の項に示したように、本薬は 5-HT₃ 受容体拮抗剤と併用して用いる必要があると考える。また、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P017L1) では、5-HT₃ 受容体拮抗剤としてそれぞれ GRN 及び OND が併用されていたが、NCCN ガイドライン (Antiemesis V.3, 2011) において「5-HT₃ 受容体拮抗剤は有効性が同等で副作用は軽度かつ稀であることが示されている」、「OND と GRN の有効性に違いは認められない」等の記載がなされており、OND 及び GRN 等の比較的血中濃度半減期の短い 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類の違いが、CINV に対する有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方、パロノセトロン塩酸塩 (以下、「パロノセトロン」) は 5-HT₃ 受容体拮抗剤の中で遅発期の CINV に対して唯一効能を有している薬剤であるが、本薬とパロノセトロンとの併用の可否、並びに併用の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬とパロノセトロンとの併用について、国内ガイドライン、及び海外の NCCN ガイドライン (Antiemesis V.3, 2011) 等では特に制限されていない。また、本薬の活性本体であるアプレピタントとパロノセトロン (0.25mg)²⁵ を併用投与した際、アプレピタントがパロノセトロン の薬物動態に影響を及ぼさないこと (Curr Med Res Opin 21: 595-601, 2005)、高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対する非盲検非対照試験において、アプレピタント、パロノセトロン、DEX の 3 剤併用療法による有効性が示唆され、安全性も特に問題がなかったこと (J Support Oncol 4: 403-408, 2006; Support Care Center 16 June 2010) 等が報告されている。以上より、本薬とパロノセトロンを併用することは可能と考えるものの、CINV の予防に対して本薬とパロノセトロンを併用した際の有効性を他の 5-HT₃ 受容体拮抗剤と直接比較して検討した臨床試験成績はないため、本薬と併用する 5-HT₃ 受容体拮抗剤としてパロノセトロンを使用する必要性は不明であり、臨床現場の判断に基づいて併用されるものと考え

機構は、以下のように考える。

²⁵ 本邦の承認用量は 0.75mg

がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が国内外のガイドライン等最新の情報を参考にして 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類を適切に選択することで、CINV に対する有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられるため、本薬と併用する 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類についてパロノセトロンも含めて特段制限する必要はないと考える。ただし、遅発期の CINV に対する効能を有するパロノセトロンと本薬が併用された際には、有効性及び安全性について確認できるよう、製造販売後調査において検討することが望ましいと考える。

(8) 小児への適応について

機構は、本薬及びアプレピタントの小児に対する開発予定について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の小児に対する開発については、海外では、Merck Sharp & Dohme Corp.が [] の小児を対象とした臨床試験の実施を検討中である。また、本薬及びアプレピタント経口剤（カプセル剤及び []）の [] 投与における薬物動態、有効性及び安全性を評価する海外第 I 相試験（P134 試験）を 20 [] 年 [] 月より開始しており、本試験結果は 20 [] 年第 [] 半期に得られる予定である。

現在、Merck Sharp & Dohme Corp.は [] を実施中であり、本邦では、18 歳以下の小児を対象とした本薬の臨床試験の実施を、 [] 検討を進めている。

なお、アプレピタントの小児に対する開発については、現在 12 歳以上 18 歳以下の小児患者を対象としたカプセル剤の国内第 III 相試験（ONO-7436-03）を実施しており、20 [] 年 [] 月時点において、 []、 []。12 歳未満の小児患者に対しては、カプセル剤の服薬が困難であると考えられるため現行の製剤での開発は予定しておらず、 [] あるいは本薬など、 [] で開発することを検討している。

機構は、小児に対して本薬の開発が予定されていること、また、本邦でアプレピタントカプセル剤の臨床試験が実施中であることを確認した。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、本薬の国内開発が迅速かつ確実に実施されることが望まれる。ただし、現時点では、海外も含めて小児における本薬の有効性及び安全性に関する情報は得られていないため、小児に対しては使用経験がない旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査計画について、以下のように説明している。

本薬は 2007 年 8 月に CINV の予防を適応としてオーストラリアで承認されて以降、2011 年 3 月現在、115mg 製剤が 46 カ国、150mg 製剤が 33 カ国で承認されている。販売開始から現在までの間に安全性上の理由から販売承認の取り下げ又は中止に至った国はない。本薬は静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝されることから、本薬の有効性及び安全性プロファイルはアプレピタントに起因するものである。アプレピタントは 2003 年 3 月に CINV の予防を適応として米国で承認されて以降、2011 年 3 月現在 75 カ国で承認され、広く

使用されている。海外の臨床試験及び市販後調査等において現時点で特に重大な問題は報告されておらず、安全性上の理由から販売承認の取り下げ又は中止に至った国はない。アプレピタントは、国内では2009年10月に承認されており、製造販売後調査として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を2010年7月から開始している。

国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）成績、並びに海外の臨床試験及び市販後調査における安全性及び有効性に関する情報から、本薬の安全性及び有効性について現時点で特に重大な問題はないと考えている。しかし、日本人患者に対する本薬の使用経験は限られていること、がん化学療法の複数コースにわたって使用された場合の情報は不足していること、使用実態下では様々な背景を有する患者に使用されることから、アプレピタントの特定使用成績調査と同じく、国内の使用実態下での本薬の安全性及び有効性を確認するため、表24のような特定使用成績調査を実施する予定である。

＜表24 長期使用に関する特定使用成績調査計画骨子（案）＞

目 的	本薬の副作用の発生状況を把握し、安全性・有効性に影響を与えと考えられる要因について解析を行う
調査方法	中央登録方式
実施期間	4年間（1症例の観察期間は24週間）
予定症例数	3,000例
予定施設数	300施設
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者で24週間の観察期間が見込まれる症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、身長、体重、Performance Status、がん腫、抗悪性腫瘍剤のレジメン及び全コース回数、既往歴、がん以外の合併症、女性については妊娠・授乳・妊娠悪阻の情報） ・本薬及び併用薬の使用状況 本薬：1日使用量、1日使用回数、投与経路、溶解後最終容量、投与時間、過量投与の有無、本薬が2コース以上使用される場合の使用状況 併用薬（制吐剤及び抗悪性腫瘍剤）：薬剤名、使用量、使用期間 その他の併用薬：1日使用量、使用期間、使用理由 ・併用治療の有無（有の場合は内容） ・効果判定（本薬使用初回コース～8回目コース） 嘔吐の有無、悪心の有無 観察時期：急性期1日目、遅発期2～5日目 ・有害事象（臨床検査値異常を含む） ＜重点調査項目＞ ・CDDP以外の抗悪性腫瘍剤が使用された患者での安全性 ・本薬が主としてCYP3A4で代謝され、CYP3A4の阻害作用を有することを踏まえ、薬物相互作用を検討 ＜特に留意すべき事項＞ ・高齢者（65歳以上）での安全性 ・肝疾患、腎疾患等特別な背景を有する症例での安全性 ・併用薬（特にステロイド及び5-HT₃受容体拮抗剤）使用時の安全性 ・注射部位障害及び過敏症反応

機構は、申請者の提示した製造販売後調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないと考えるが、本薬は静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝されることを踏まえると、アプレピタントの製造販売後調査は先行して実施中であることから、本薬に特有の有害事象（注射部位反応関係の有害事象等）や繰返し投与時の有効性・安全性の検討に重点を置く等、調査目的及び症例数を再検討することも一案と考える。本薬の製造販売後調査の計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

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（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ及び併用禁止薬の投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 15 日

I. 申請品目

[販売名]	プロイメンド点滴静注用 150mg (プロイメンド注射用 150mg から変更)
[一般名]	ホスアプレピタントメグルミン
[申請者名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。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、「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」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 審査方針について

機構は、本薬の審査にあたって、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の併用療法に対する本薬の上乗せ効果を検証した国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) の成績を中心に評価することとしたが、以下の点を踏まえ、本薬群のアプレピタント群に対する非劣性を検証した海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の成績についても評価することとした。

- ・ 国内ガイドラインにおいて、高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法として 5-HT₃ 受容体拮抗剤、DEX 及びアプレピタントの 3 剤併用が推奨されていること、中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法についてもアプレピタントの併用が治療のオプションとされていることから、アプレピタントのプロドラッグである本薬の臨床的位置付けを明確にするためには、アプレピタントと本薬の有効性及び安全性の比較は重要と考えられること。
- ・ 本薬投与時のアプレピタントの薬物動態に日本人と外国人で大きな差はないこと、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) と海外第Ⅲ相試験 (P017L1) の試験デザインの差異は本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えないと考えられることから、本薬とアプレピタントの臨床的位置付けを検討する上で、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) 成績を利用することに大きな問題はないと考えること。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) において、主要評価項目である「全期間 (0~120 時間) における Complete Response (嘔吐なし、かつ救済治療なし) の患者割合」について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと、また、海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において、国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) と同様の主要評価項目について、アプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示されたことから、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CIN_V に対する本薬の

有効性は示されていると考えた。ただし、がん化学療法の複数コースにわたって本薬を繰返し投与した時の有効性については、臨床試験が実施されていないことから、製造販売後調査において確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、繰返し投与時の有効性に関し、以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査において、繰返し投与時の有効性について安全性とあわせて情報収集することは有益と考える。
- ・ 繰返し投与時の有効性については、臨床試験成績がないため不明であるが、アプレピタントの使用成績から同様の有効性が期待できること、製造販売後調査では比較対照がないため有効性の評価は困難であると考えられること等から、有効性に関する製造販売後の詳細な調査は不要と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、がん化学療法の複数コースにわたり本薬を繰返し投与したときの有効性について、アプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P052、P054、P071）の成績からある程度推測可能であり、また、製造販売後調査では対照群がないため有効性の評価には限界があるものの、本邦において本薬を繰返し投与した時の有効性に関する情報は現時点で得られていないことから、当該内容に関する日常診療の範囲内での調査による情報収集は必要と考えた。この点について専門委員に意見を求めたところ、機構の判断は専門委員から支持された。

(3) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、対照群（プラセボ群又はアプレピタント群）に比べて本薬群で特に問題となる有害事象は認められておらず、また、国内外の本薬及びアプレピタントの市販後情報でもこれまでに大きな問題は認められていないことから、本薬を含む3剤併用療法の安全性について、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。ただし、海外第Ⅲ相試験（P017L1）で頻度は低いものの高度の注入部位疼痛及び血栓性静脈炎が認められていること、海外市販後情報において過敏症反応が報告されていることから、製造販売後調査において注射部位に関連した有害事象、過敏症等の発現状況について確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において、主要評価項目である「全期間におけるComplete Responseの患者割合」について、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと、また、海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、同様の主要評価項目についてアプレピタント群に対する本薬群の非劣性が示されたことから、本薬の効能・効果はアプレピタントと同様とすることが適切と考えた。

なお、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）ともに、高度催吐性

に分類される CDDP を含むがん化学療法が施行される患者が対象とされたが、国内ガイドラインでは高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時だけでなく中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対してもアプレピタントを含む 3 剤併用療法が治療オプションとされていること、海外では中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対してもアプレピタントを含む 3 剤併用療法の有用性が示されていること（「平成 21 年 7 月 9 日 イメンドカプセル 125mg、他の審査報告書」参照）を踏まえると、本薬の投与対象を高度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者に限定する必要はないと考えた。一方で、軽度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者では本薬を投与する必要性が明確ではないことから、本薬についてもアプレピタントと同様に、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）を投与する場合に限り使用するよう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>は、申請時のとおり、以下のようにすることとした。

【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）

(5) 用法・用量について

1) 用量について

機構は、審査報告(1)に示したように、国内での本薬の CINV に対する開発にあたっては、本来であれば、臨床試験において本薬の用量として 150mg のみではなく複数用量を設定し、用量反応関係も含めて検討すべきであったと考えた。

しかし、海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、アプレピタント 3 日間経口投与に対し、本薬 150mg 単回静脈内投与の非劣性が検証されたこと、その結果を踏まえて本薬の用量を 150mg として実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の 2 剤併用療法に対する本薬 150mg の上乘せ効果が検証され、安全性も忍容可能であったこと、さらに、両試験で得られた成績は、アプレピタントの国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験（P052、P054 及び P071）で得られた成績と比較して遜色ないことを踏まえると、本薬の用量を 150mg とすることは可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 投与濃度及び投与時間について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、本薬 150mg を 1.0mg/mL の濃度で 20～30 分間かけて静脈内投与した際の忍容性に大きな問題はなかったこと、及び国内第Ⅰ相試験（ONO-7847-02）で本薬 150mg を 0.6、1.0 及び 1.5mg/mL の濃度で 30 分間（1.5mg/mL のみ 15 分間投与も検討）かけて静脈内投与した際の忍容性は良好

であったことを踏まえ、本薬 150mg を 100～250mL の生理食塩液に溶解し（投与濃度として 0.6～1.5mg/mL に調製）、投与時間として 30 分かけて投与することを添付文書において注意喚起することは妥当と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3) 併用するステロイド剤及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤について

機構は、国内ガイドラインにおいて、高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対する制吐療法では、アプレピタント、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤を併用するとされていること、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び海外第Ⅲ相試験（P017L1）において、本薬、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の 3 剤併用療法の有効性及び安全性が検討されていることから、本薬は、ステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤と併用する必要があると考えた。また、本薬と併用する際の DEX の用量については、海外薬物相互作用試験（P018L1）の成績を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の本薬群では 1～2 日目の DEX の用量が 50%減量されていたことから、本薬とステロイドの相互作用及びステロイドの用量調節について、添付文書及び資材等において適切に情報提供する必要があると考えた。なお、本薬と併用するステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の種類については、5-HT₃ 受容体拮抗剤の中で遅発期の CINV に対して唯一効能を有しているパロノセトロンも含め、特段制限する必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上の 1) ～3) を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、概ね申請時どおりで問題はないと考えるが、専門委員との協議も踏まえ、投与速度の増加等により注射部位障害が発現しやすい傾向にあることを考慮し、以下に示すとおり、点滴静注する旨を用法・用量として規定するよう申請者に求めたところ、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】

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体であるアプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- ・ 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤 1 バイアル（ホスアプレピタントとして 150mg）を 5mL の生理食塩液で溶解し、最終容

量が 100~250mL となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて点滴静注すること。（「適用上の注意」の項参照）

(6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者の提示した製造販売後調査の実施計画骨子（案）（表 24）に大きな問題はないものの、本薬の活性本体であるアプレピタントの製造販売後調査が先行して実施中であることから、本薬に特有の有害事象（注射部位反応等）や繰返し投与時の安全性、有効性の検討に重点を置く等、より効果的な調査方法について検討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。

- ・ がん化学療法の複数コースにわたり繰返し投与された時の安全性及び有効性、パロノセトロンと併用された時の安全性及び有効性、小児に対する使用状況について情報収集すべきであるとする。
- ・ 本薬特有の有害事象（注射部位障害及び過敏症反応）について、繰返し投与時に増悪あるいは新たに発現する可能性があるため、繰返し投与時の安全性について十分確認できるようにしておくべきとする。
- ・ 本薬の活性本体であるアプレピタントの特定使用成績調査が既に行われていることを考慮すると、3,000 例の調査が必要か疑問である。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 25 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 25 長期使用に関する特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	本薬の副作用の発生状況を把握し、安全性・有効性に影響を与えられとされる要因について解析を行う
調査方法	中央登録方式
実施期間	4 年間（1 症例の観察期間は 24 週間）
予定症例数	3,000 例
予定施設数	300 施設
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者で 24 週間の観察期間が見込まれる症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、身長、体重、Performance Status、がん腫、抗悪性腫瘍剤のレジメン及び全コース回数、既往歴、がん以外の合併症、女性については妊娠・授乳・妊娠悪阻の情報） ・ 本薬及び併用薬の使用状況 本薬：1 日使用量、1 日使用回数、投与経路、溶解後最終容量、投与時間、過量投与の有無、本薬が 2 コース以上使用される場合の使用状況 併用薬（制吐剤及び抗悪性腫瘍剤）：薬剤名、使用量、使用期間 その他の併用薬：1 日使用量、使用期間、使用理由 ・ 併用治療の有無（有の場合は内容） ・ 効果判定（本薬使用初回コース～8 回目コース） 嘔吐の有無、悪心の有無 観察時期：急性期 1 日目、遅発期 2~5 日目 ・ 有害事象（臨床検査値異常を含む） <p><重点調査項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 注射部位障害及び過敏症反応の発現状況 ・ 使用濃度及び使用時間の違いが注射部位反応に与える影響 <p><その他留意すべき事項></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ シスプラチンを含まないがん化学療法が施行された患者における安全性及び有効性 ・ がん化学療法の複数コースに使用されたときの安全性及び有効性 ・ パロノセトロンと併用されたときの安全性及び有効性 ・ 本薬の活性本体が主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 の阻害作用を有することを踏まえ、薬物相互作用を検討

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) について、以下の点について最新の情報が提出されたため訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁		改訂前	改訂後
42	脚注 23	本邦においては、2009 年 10 月 16 日に承認されてから 2010 年 9 月 25 日までの間に、 <u>25 例</u> の重篤な副作用を含む <u>117 例</u> の副作用の自発報告があった。	本邦においては、2009 年 10 月 16 日に承認されてから 2011 年 3 月 25 日までの間に、 <u>38 例</u> の重篤な副作用を含む <u>232 例</u> の副作用の自発報告があった。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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] 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。