

- CONFIDENTIAL -

2 概要

試験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ナゼア®注射液 0.3mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名：塩酸ラモセトロン	ページ：未定	
試験の標題：塩酸ラモセトロン(ナゼア®注射液 0.3mg)市販後臨床試験 ー塩酸オンダンセトロンを対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験ー		
試験識別番号：40601/NCT4		
試験責任医師名： 付録 16.1.4 参照		
試験実施医療機関： 付録 16.1.4 参照		
引用文献： 15.引用文献の一覧表 参照		
試験期間 開始日：2004年6月 終了日：2005年6月	開発のフェーズ： 市販後調査(市販後臨床試験)	
<p>目的：抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対し、塩酸ラモセトロン注(ナゼア®注射液 0.3mg)の単回静脈内投与時の臨床的有用性を、塩酸オンダンセトロン注()を対照とした二重盲検群間比較試験により検討した。</p> <p>有効性の検証は抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の臨床効果について、塩酸ラモセトロン注の塩酸オンダンセトロン注に対する非劣性を検討して行った。</p> <p>なお、本市販後臨床試験は塩酸ラモセトロン注(ナゼア®注射液 0.3mg)承認時に厚生省より指示された承認条件により実施した。</p>		
<p>試験方法：</p> <p>本試験はシスプラチン等の強い悪心・嘔吐の発現されると考えられる抗悪性腫瘍剤の投与を行う患者 340 例以上(1群 170 例以上を目標)を対象とし、塩酸ラモセトロン注(1日1回 0.3mg/日)の単回静脈内投与による多施設共同、二重盲検比較試験として実施した。比較対照薬として塩酸オンダンセトロン注(1日1回 5mg/日)を用いた。</p>		
<p>被験者数</p> <p>計画時：合計 340 例以上(1群 170 例以上)</p> <p>解析時：同意取得例 353 例、試験薬投与前脱落例 12 例、試験薬投与例 341 例、 FAS 解析対象例 330 例(塩酸ラモセトロン群 165 例、塩酸オンダンセトロン群 165 例)、 PPS 解析対象例 307 例(塩酸ラモセトロン群 154 例、塩酸オンダンセトロン群 153 例)、 安全性解析対象集団 330 例(塩酸ラモセトロン群 165 例、塩酸オンダンセトロン群 165 例)</p>		
<p>診断及び主な組入れ基準：</p> <p>告知を受けた悪性腫瘍患者で、抗悪性腫瘍剤の投与を受ける入院患者を対象とし、下記選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも接触しない者。</p> <p>【選択基準】</p> <p>(1)シスプラチン等の強い悪心・嘔吐を発現すると考えられる抗悪性腫瘍剤の投与を行う患者(他の抗悪性腫瘍剤との併用を含む)</p> <p>(2)脳腫瘍及び脳転移を除く悪性腫瘍患者</p> <p>(3)年齢：20 歳以上</p> <p>(4)入院・外来の区別：入院</p> <p>(5)P.S. (Performance Status) が 0~2 の患者</p> <p>(6)制吐剤又は向精神薬を使用している場合は試験薬投与前に 24 時間以上 wash out を行った患者</p> <p>(7)文書による本人同意が得られている患者</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>(1)重篤な心疾患、腎疾患及び肝疾患などを合併している患者</p> <p>(2)消化管の通過障害及び活動期の消化性潰瘍などの嘔吐の原因となる疾患を合併している患者</p>		

- CONFIDENTIAL -

試験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ナゼア®注射液 0.3mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名：塩酸ラモセトロン	ページ：未定	
(3)癲癇を有する患者 (4)過去に3クール以上のシスプラチン投与を受けた患者 (5)試験期間中に副腎皮質ステロイド剤(局所使用は可とする)を投与する患者 (6)試験期間中に放射線療法を施行する患者 (7)薬物過敏症の既往歴のある患者 (8)妊婦及び妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 (9)他の治験中の薬剤を投与中の患者 (10)その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者		
被験薬、用量及び投与方法： 塩酸ラモセトロンとして0.3mgを抗悪性腫瘍剤投与開始30分前に緩徐に静脈内投与した。 ロット番号：		
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： 塩酸オンダンセトロンとして5mg(オンダンセトロンとして4mg)を抗悪性腫瘍剤投与開始30分前に緩徐に静脈内投与した。 ロット番号：		
試験実施計画書で規定された試験薬投与期間： 試験薬は単回投与とし、試験期間は同意取得から抗悪性腫瘍剤投与開始後24時間までとした。		
評価項目： 【有効性の主要評価項目】：抗悪性腫瘍剤投与開始後24時間の臨床効果 【有効性の副次評価項目】： (1)抗悪性腫瘍剤投与開始後24時間の嘔吐発現率 (2)抗悪性腫瘍剤投与開始後24時間の嘔吐発現回数 (3)抗悪性腫瘍剤投与開始後の累積嘔吐発現率 (4)6時間毎の嘔吐回数 (5)6時間毎の悪心の程度 (6)食事状況 【安全性の評価項目】：有害事象、臨床検査、理学的検査		
統計手法： 1. 解析対象集団 (1) Per Protocol Set (PPS) 試験に組み入れられた全症例のうち、試験薬及び抗悪性腫瘍剤が投与され選択基準に該当し除外基準に抵触しない症例で有効性の評価が可能な症例。PPSを主要な解析対象集団とした。 (2) Full analysis Set (FAS) 試験に組み入れられた全症例のうち、試験薬が投与され有効性の評価が可能なデータが少なくとも1つ以上ある症例 (3) 安全性解析対象 試験に組み入れられた全症例のうち、試験薬が投与され安全性の評価が可能なデータが少なくとも1つ以上ある症例 2. 被験者背景の解析 患者背景および基準値を総称して背景因子とした。背景因子の検討はPPS、FAS、安全性解析対象において行った。 患者背景については群別に度数集計あるいは要約統計量を算出し、比較可能性の検討を行った。検定の有意水準は両側15%を目安とした。		

- CONFIDENTIAL -

試験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ナゼア®注射液 0.3mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：塩酸ラモセトロン	ページ：未 定	
<p>3. 有効性の解析</p> <p>(1) 主要評価項目の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 主解析 <p>非劣性の検証</p> <p>解析対象例に対する抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の臨床効果の有効率（「著効」または「有効」と判定された症例の割合）を投与群別に算出した。有効率の差（塩酸ラモセトロンの有効率－塩酸オンダンセトロンの有効率）の両側 95%信頼区間を算出し、信頼区間の下限が - 10%より大きければ、塩酸ラモセトロンは塩酸オンダンセトロンに対し非劣性が示されたと判断した。試験薬の効果が認められず中止した症例は、有効性「無効」として取り扱った。</p> <p>なお、塩酸ラモセトロンの塩酸オンダンセトロンに対する有効率の非劣性が示せた場合に、Fisher の直接確率法を用い群間比較を行った。有意水準は両側 5%とした。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の嘔吐発現率 <p>抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間までに 1 回でも嘔吐が発現した症例の割合（抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の嘔吐発現率）を投与群間で χ^2 検定を用いて比較した。また、発現率の差の両側 95%信頼区間を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の嘔吐発現回数 <p>抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間後まで発現した嘔吐回数の要約統計量を算出し、2 標本の Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群間の比較を行った。また、嘔吐回数の中央値の差の両側 95%信頼区間を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗悪性腫瘍剤投与開始後の累積嘔吐発現率 <p>抗悪性腫瘍剤投与開始後に初めて嘔吐が発現したことをイベントとし、生命表解析を用い累積嘔吐発現率を投与群間で比較した。比較の方法は一般化 Wilcoxon 検定を行った。また、Kaplan-Meier 法を用いて生存率曲線を作成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 時間毎の嘔吐回数、6 時間毎の悪心の程度、食事状況 <p>抗悪性腫瘍剤投与開始後に 6 時間毎の嘔吐回数、6 時間毎の悪心の程度、食事状況について投与群毎に度数集計を行った。</p> <p>(3) 層別解析</p> <p>シスプラチンの投与量別（なし、50mg/m² 未満、50mg/m² 以上）及び癌に対する前治療における悪心・嘔吐経験の有無別に、主要評価項目における主解析と同様の解析を行った。</p> <p>(4) 共変量による調整</p> <p>シスプラチン投与量、P. S.、投与群間で人口動態学的変数及び基準値に偏りが生じた場合、共変量による調整解析を行った。ただし、調整解析は参考的な解析とした。</p> <p>4. 安全性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 <ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現例数を集計し、群間比較を行った。比較の方法は Fisher の直接確率法を適用した。解析は副作用についても行った。 有害事象発現件数を集計した。 関連性別および程度別に有害事象発現例数および件数を集計した。 有害事象器官分類別症状別の発現例数および発現件数を集計した。 		

- CONFIDENTIAL -

試験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ナゼア®注射液 0.3mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名：塩酸ラモセトロン	ページ：未定	
・関連性別および程度別に有害事象器官分類別症状別の発現例数および件数を集計した。		
<p>要約 - 結論</p> <p>告知を受けた悪性腫瘍患者で、抗悪性腫瘍剤の投与を受ける入院患者を対象として抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対し、塩酸ラモセトロン注（ナゼア注射液 0.3mg）の単回静脈内投与時の臨床的有用性を、塩酸オンダンセトロン注（XXXXXXXXXX）を対照とした二重盲検群間比較試験により検討した。</p> <p>有効性の結果：</p> <p>主要な解析対象集団である PPS に対する主要評価項目（抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の臨床効果）の有効率は塩酸ラモセトロン群 90.26% (139/154)、塩酸オンダンセトロン群 88.89% (136/153) であり、有効率の差およびその両側 95% 信頼区間は 1.37%、-6.12～8.86 であった。信頼区間の下限は非劣性の限界値-10%を上回っており塩酸ラモセトロンの塩酸オンダンセトロンに対する非劣性が検証された。</p> <p>安全性の結果：</p> <p>死亡、重篤な有害事象はみられなかった。安全性解析対象集団 330 例（ラモセトロン群：165 例、オンダンセトロン群：165 例）において、試験中に新たに発現した有害事象の発現件数は、ラモセトロン群：209 件、オンダンセトロン群：214 件であった。ラモセトロン群における発現率が 5%を超えた有害事象は、食欲不振（24 例、14.5%）、頭痛（17 例、10.3%）、白血球数減少（16 例、9.7%）、発熱（12 例、7.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 例、6.7%）、血中ビリルビン増加（9 例、5.5%）であった。臨床検査値の異常変動は大部分が抗悪性腫瘍剤投与によるものであった。有害事象発現率は、ラモセトロン群：59.4%（98 例/165 例）、オンダンセトロン群：61.2%（101 例/165 例）であった。有害事象の発現率は投与群間に有意差は認められなかった。</p> <p>結論：</p> <p>主要な解析対象集団である PPS に対する主要評価項目（抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間の臨床効果）の有効率は塩酸ラモセトロン群 90.26% (139/154)、塩酸オンダンセトロン群 88.89% (136/153) であり、有効率の差およびその両側 95% 信頼区間は 1.37%、-6.12～8.86 であった。信頼区間の下限は非劣性の限界値-10%を上回っており塩酸ラモセトロンの塩酸オンダンセトロンに対する非劣性が検証された。</p> <p>死亡、重篤な有害事象はみられなかった。</p> <p>安全性解析対象集団 330 例（ラモセトロン群：165 例、オンダンセトロン群：165 例）において、試験中に新たに発現した有害事象の発現件数は、ラモセトロン群：209 件、オンダンセトロン群：214 件であった。ラモセトロン群における発現率が 5%を超えた有害事象は、食欲不振（24 例、14.5%）、頭痛（17 例、10.3%）、白血球数減少（16 例、9.7%）、発熱（12 例、7.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 例、6.7%）、血中ビリルビン増加（9 例、5.5%）であった。臨床検査値の異常変動は大部分が抗悪性腫瘍剤投与によるものであった。</p> <p>有害事象発現率は、ラモセトロン群：59.4%（98 例/165 例）、オンダンセトロン群：61.2%（101 例/165 例）であった。有害事象の発現率は投与群間に有意差は認められなかった。</p>		
報告書の日付：総括報告書の責任者の署名日		