2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本承認申請にあたり，新たな生物薬剤学試験を実施していない．ホスアプレピタントの生物薬剤学試験及び関連する分析法については，既提出資料において参照できる［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料 2.7.1（既提出資料）］．

2.7.1.1 背景及び概観

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.1.1.2 分析法の概観

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.1.4 付録

本項目について，本申請に係る新たな記載事項はない．

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.4 特別な試験 24
2.7.2.5 付録 24

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧 5
表 2.7.2.2-1 日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 6
表 2.7.2.2-2 日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較 9
表 2.7.2.2-3 最終モデルのモデル式 11
表 2.7.2.2-4 最終モデルにおける PPK パラメータ推定値 12
表 2.7.2.2-5 体重が PPK パラメータに及ぼす影響 12
表 2.7.2.2-6 日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータのベイズ推定値 12
表 2.7.2.2-7 外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 13
表 2.7.2.2-8 外国人小児悪性腫瘍患者にアプレピタントを経口投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 14
表 2.7.2.3-1 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 18
表 2.7.2.3-2 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ 21
表 2.7.2.5-1 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の要約（ノンコンパートメント解析） 25
表 2.7.2.5-2 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の要約（母集団薬物動態解析） 26
表 2.7.2.5-3 小児海外第 I 相試験（P134）の要約（Part I Step B 及び PartV） 27
表 2.7.2.5-4 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績を踏まえた PK 比較の要約 28

図

図 2.7.2.2-1　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移 8
図 2.7.2.2-2　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較 10
図 2.7.2.3-1　日本人及び外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移 15
図 2.7.2.3-2　日本人及び外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較 16
図 2.7.2.3-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移 18
図 2.7.2.3-4　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較 19
図 2.7.2.3-5　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移 20
図 2.7.2.3-6　日本人成人及び生後 6 カ月歳以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移 22

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC24h	時間 0 から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C24h	投与開始後 24 時間の血漿中濃度
C48h	投与開始後 48 時間の血漿中濃度
C72h	投与開始後 72 時間の血漿中濃度
CI	信頼区間
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CV	変動係数
eGFR	推算糸球体濾過量
GMR	幾何平均値の比
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
Q	コンパートメント間の移行クリアランス
SD	標準偏差
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ホスアプレピタントは既に国内において成人を対象に「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）」を効能・効果として承認されている．また，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは，その経口製剤が成人及び 12 歳以上の小児を対象に同じ効能・効果で承認されている．したがって，成人におけるアプレピタント経口製剤及びホスアプレピタントの PK に関する成績並びに 12 歳以上の小児におけるアプレピタント経口製剤の PK に関する成績は既に提出済みである．

ホスアプレピタントの小児を対象とした適用拡大のため，国内では小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を実施し，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者における PK を評価した．PK 評価にあたっては，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績に加え，外国人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）及び既承認のホスアプレピタント（成人のデータ）並びにアプレピタントの臨床試験成績（成人及び小児のデータ）も参考にした．PK 評価に用いた臨床薬理試験を表 2.7.2.1-1 に示した．ホスアプレピタントはアプレピタントの水溶性の向上を目的としてリン酸化したプロドラッグ体であり，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ため，本項ではアプレピタントの PK について評価した．

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧

試験番号	国内外の区分	被験物質	対象	添付資料番号
ONO-7847-03	国内	ホスアプレピタント	日本人小児悪性腫瘍患者	[5.3.5.2-1]
P134（参考資料）	海外	ホスアプレピタント／アプレピタント	外国人小児悪性腫瘍患者	[5.3.3.2-1]
ONO-7847-02（参考資料）	国内	ホスアプレピタント	日本人健康成人	[5.3.3.1-1]
ONO-7436-03（参考資料）	国内	アプレピタント	日本人小児悪性腫瘍患者	[5.3.5.2-3]

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児悪性腫瘍患者における薬物動態

2.7.2.2.1.1 日本人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の日本人小児悪性腫瘍患者を対象とし，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に，12 歳以上 18 歳以下の小児には成人の臨床推奨用量と同じホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児にはホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの PK を評価した．12 歳以上 18 歳以下の小児 11 名及び生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児 15 名の計 26 名を，ノンコンパートメント解析による PK 解析の要約統計量の算出及び PPK 解析の対象とした．

ノンコンパートメント解析によりアプレピタントの PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUCinf 及び T1/2）を算出し，各年齢層におけるアプレピタントの PK パラメータ並びに C24h，C48h 及び C72h を表 2.7.2.2-1 に示した．なお，生後 6 カ月以上 6 歳未満の小児 4 名については採血時点数が 4 時点と少ないため，Cmax，C24h 及び C48h のみ算出した．

表 2.7.2.2-1 日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

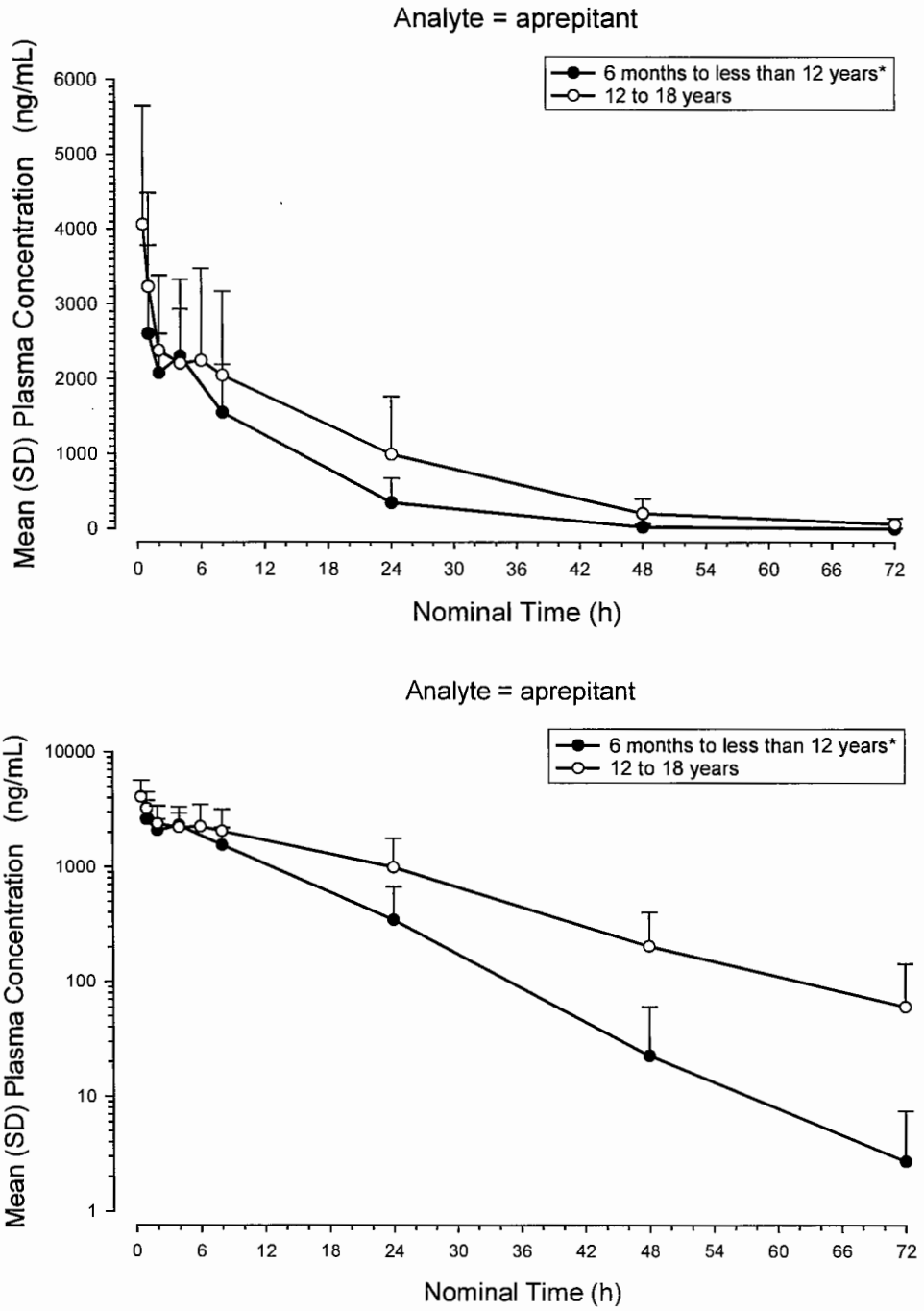
PK パラメータ	12 歳以上 18 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3740 (1480)	2750 (127)	2570 (1030)
AUCinf (ng·h/mL)	61100 (29200)	45500 (16100)	29300 (3320)	17600, 25200
C24h (ng/mL)	989 (774)	542 (407)	201 (91.6)	116 (51.1)
C48h (ng/mL)	204 (198)	41.9 (50.8)	7.63 (11.2)	2.66 (0.919)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	5.53 (6.13)	0.580 (1.16)	0.00, 0.00
Tmax (h)	0.483 (0.450, 3.70)	1.08 (1.00, 7.83)	3.90 (1.00, 4.02)	2.00, 4.00
T1/2 (h)	10.1 (4.17)	6.63 (0.944)	5.15 (1.55)	4.40, 4.42

算術平均値（標準偏差），Tmax：中央値（最小値，最大値）
2 名のデータのみ得られたパラメータ：個別値
NC：Not calculated
12 歳以上 18 歳以下：n = 11
6 歳以上 12 歳未満：n = 5
2 歳以上 6 歳未満：n = 5（AUCinf，C72h，Tmax 及び T1/2：n = 4）
生後 6 カ月以上 2 歳未満：n = 5（AUCinf，C72h，Tmax 及び T1/2：n = 2）

2.7.2 臨床薬理試験
ホスアプレピタントメグルミン

ホスアプレピタントの用法・用量の違いに基づき，小児の年齢層を 12 歳以上 18 歳以下と生後 6 カ月以上 12 歳未満に区分して PK を比較した．12 歳以上 18 歳以下の小児及び生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児におけるアプレピタントの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-2 に示した．12 歳以上 18 歳以下の小児に対する生後 6 カ月以上 12 歳未満の Cmax 及び AUCinf の GMR（90%CI）はそれぞれ 0.75（0.59 - 0.94）及び 0.60（0.43 - 0.84）であり，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児でやや低い傾向が認められたものの，両年齢層ともに個体間差が大きく，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における Cmax 及び AUCinf の分布の範囲は 12 歳以上 18 歳以下の小児のそれらの分布の範囲に概ね含まれていた．C24h，C48h 及び C72h については，12 歳以上 18 歳以下の小児に比較して生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では低値を示し，血漿中からのアプレピタントの消失は生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児で速くなる傾向が認められた．

図 2.7.2.2-1　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



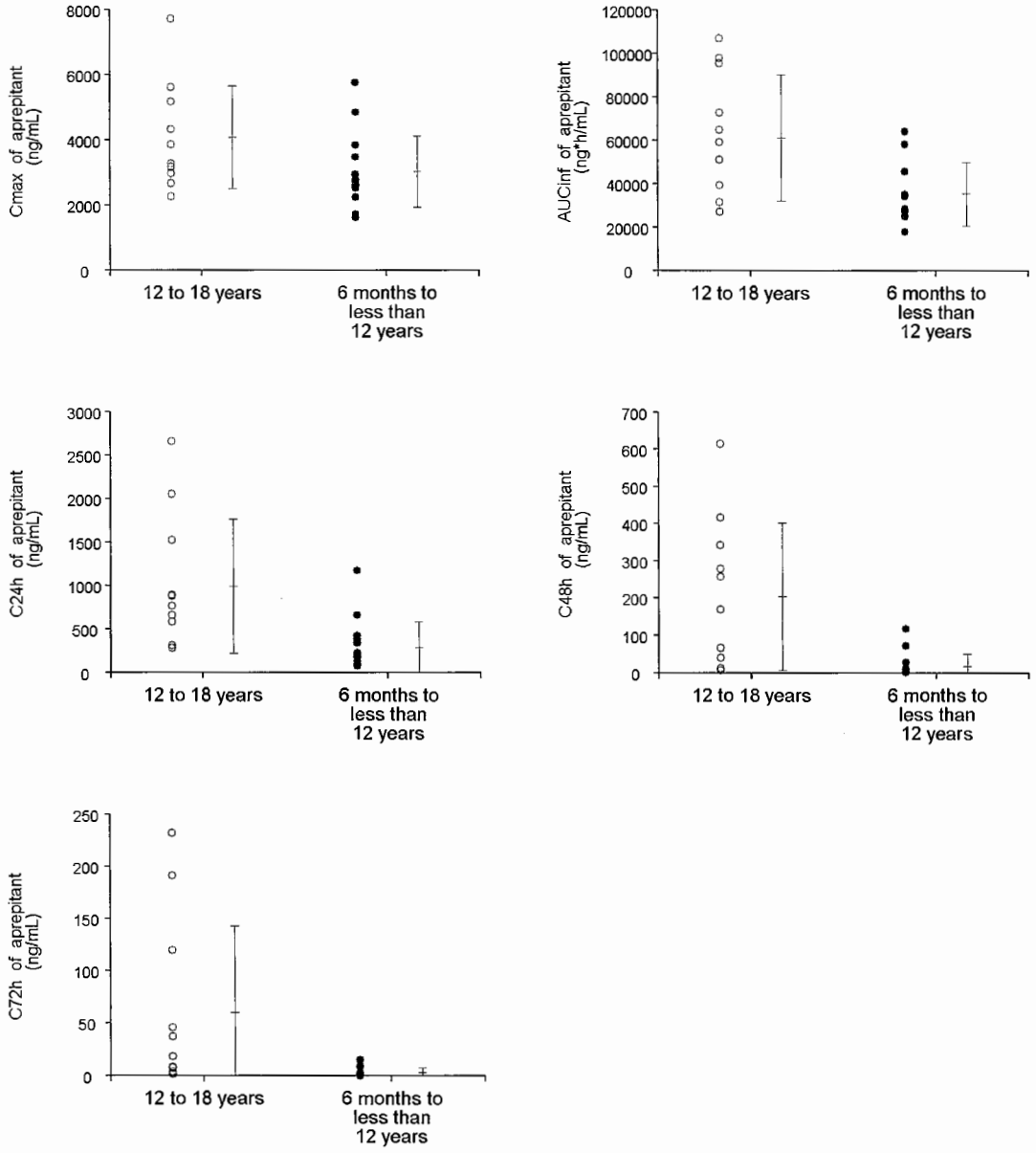
算術平均値＋標準偏差（12 歳以上 18 歳以下：n = 11，生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 11）
*：7 時点採血
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.2.2-2　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較

PK パラメータ	12 歳以上 18 歳以下	生後 6 カ月以上 12 歳未満	GMR (90%CI) [a)]
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3020 (1100)	0.75 (0.59 - 0.94)
AUCinf (ng·h/mL)	61100 (29200)	35200 (14700)	0.60 (0.43 - 0.84)
C24h (ng/mL)	989 (774)	286 (295)	0.26 (0.15 - 0.45)
C48h (ng/mL)	204 (198)	17.4 (33.2)	0.06 (0.02 - 0.15)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	2.73 (4.77)	0.16 (0.04 - 0.70)
Tmax (h)	0.483 (0.450, 3.70)	3.82 (1.00, 7.83)	-
T1/2 (h)	10.1 (4.17)	5.69 (1.40)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax：中央値（最小値，最大値）
12 歳以上 18 歳以下：n = 11
生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 15（AUCinf，C72h，Tmax 及び T1/2：n = 11）
a)　生後 6 カ月以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳以下

図 2.7.2.2-2　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較



12 歳以上 18 歳以下：n = 11
生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 15（AUCinf 及び C72h：n = 11）
バー：算術平均値±標準偏差

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られたデータを利用して PPK 解析を実施し，ホスアプレピタントを単回静脈内投与したときのアプレピタントの PPK パラメータを推定するとともに，PK に変動を及ぼす要因を探索した．

PPK 解析では，小児 26 名から得られた 187 点の血漿中アプレピタント濃度を解析対象とした．静脈内投与されたホスアプレピタントが直ちに 100%アプレピタントに代謝されると仮定し，PPK モデルとしてはアプレピタントの静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルを用いた．小児は身体発達に伴い体重の変化が著しく，薬物動態学的な特徴も成長とともに変化すると考えられたため，体重（BW）が全身クリアランス（CL）及び分布容積（V1，V2）に与える影響を表現する経験式 [1] として式 1 及び式 2 を組み込んだ状態でモデルを構築した．

全身クリアランス： $(BW/70)^{0.75}$ （式 1）

分布容積： $(BW/70)$ （式 2）

体重以外の共変量候補として，年齢，性別，AST，ALT，アルブミン，総ビリルビン，BUN，eGFR 及び CYP3A4 阻害剤併用の有無が CL に与える影響を，変数増減法により評価した．

構築した最終モデルのモデル式を表 2.7.2.2-3 に示し，最終モデルの PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.2-4 に示した．PPK パラメータの推定値（相対標準誤差）は CL が 4.32 L/h（8.0%），V1 が 39.8 L（11.2%），V2 が 16.5 L（15.2%），Q が 44.3 L/h（15.3%）であり，CL 及び V1 の個体間変動は 39.5%及び 34.9%であった．

アプレピタントの CL，V1 及び V2 に影響を及ぼす共変量として，いずれも体重のみが組み込まれたが，体重以外の共変量候補は組み込まれなかった．体重が CL，V1，V2 及び体重当たりの CL に及ぼす影響を表 2.7.2.2-5 に示した．体重の増加に伴い CL，V1 及び V2 が大きくなることが示された一方で，体重当たりの CL については，低体重の患者ほど大きくなることが示された．小児では体重と年齢に相関があるため，低年齢層の方が体重当たりの CL は大きくなると示唆された．構築した最終モデルにおける PPK パラメータのベイズ推定値を用いて算出した Cmax，AUCinf，C24h，C48h 及び C72h を表 2.7.2.2-6 に示した．各パラメータのベイズ推定値とノンコンパートメント解析によって得られた値との間に大きな違いはなく，各パラメータのベイズ推定値に対する年齢の影響は，ノンコンパートメント解析で算出した際と同様の傾向が認められた．

表 2.7.2.2-3　最終モデルのモデル式

$CL\ (L/h) = \theta_1 \times (BW/70)^{0.75}$
$V1\ (L) = \theta_2 \times (BW/70)$
$V2\ (L) = \theta_3 \times (BW/70)$
$Q\ (L/h) = \theta_4$

CL：全身クリアランス，V1：中心コンパートメントの分布容積，
V2：末梢コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，
BW：体重（kg）

表 2.7.2.2-4　最終モデルにおける PPK パラメータ推定値

パラメータ	推定値	相対標準誤差(%)
CL (L/h) （θ_1）	4.32	8.0
V1 (L) （θ_2）	39.8	11.2
V2 (L) （θ_3）	16.5	15.2
Q (L/h) （θ_4）	44.3	15.3
個体間変動	**推定値**	**相対標準誤差(%)**
CL （CV%）	39.5	12.8
V1 （CV%）	34.9	22.6
ω_{CLV1}	0.0872	43.7
残差変動	**推定値**	**相対標準誤差(%)**
比例誤差 （CV%）	32.1	7.5
絶対誤差 （SD）	0.689	22.1

CL：全身クリアランス，V1：中心コンパートメントの分布容積，
V2：末梢コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，
ω_{CLV1}：全身クリアランスと中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散

表 2.7.2.2-5　体重が PPK パラメータに及ぼす影響

ケース	体重 (kg)	CL の比 (%)	V1 の比 (%)	V2 の比 (%)	体重当たりの CL の比 (%)
1	31.25 [a)]	-	-	-	-
2	8.70 [b)]	38.3	27.8	27.8	137.7
3	69.50 [c)]	182.1	222.4	222.4	81.9

CL の比：ケース 1 の CL に対する比
V1 の比：ケース 1 の V1 に対する比
V2 の比：ケース 1 の V2 に対する比
体重当たりの CL の比：ケース 1 の体重当たりの CL に対する比
a)　標準値（日本人小児悪性腫瘍患者の中央値）
b)　日本人小児悪性腫瘍患者の 5%点
c)　日本人小児悪性腫瘍患者の 95%点

表 2.7.2.2-6　日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータのベイズ推定値

PK パラメータ	12 歳以上 18 歳以下	生後 6 カ月以上 12 歳未満
Cmax (ng/mL)	3720 (1190)	3050 (615)
AUCinf (ng·h/mL)	51100 (24700)	26500 (10500)
C24h (ng/mL)	690 (428)	201 (174)
C48h (ng/mL)	181 (178)	18.0 (28.8)
C72h (ng/mL)	54.9 (72.4)	2.00 (4.45)

算術平均値（標準偏差）
12 歳以上 18 歳以下：n = 11
生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 15

2.7.2.2.1.2 外国人小児悪性腫瘍患者における薬物動態（P134）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児悪性腫瘍患者を対象に PK を評価した．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）は 5 つのパートから構成されるが，日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と同様に，抗悪性腫瘍剤投与 1 日目にホスアプレピタントの単回静脈内投与が実施されたパートは Part Ⅰ Step B 及び PartⅤに該当する．Part Ⅰ Step B では 12 歳以上 17 歳以下の小児にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて，PartⅤでは生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を 60 分間かけて静脈内投与したときの PK を評価した．Part Ⅰ Step B（11 名）及び PartⅤ（22 名）のアプレピタントの PK パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した．一方，PartⅣにおいては，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児を対象に，懸濁剤としてアプレピタントを 1 日目に 3.0 mg/kg，2～3 日目に 2.0 mg/kg の用量（3.0/2.0 mg/kg）で反復経口投与したときの PK を評価した．PartⅣ（19 名）のアプレピタントの PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した．

表 2.7.2.2-7 外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	12 歳以上 17 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満
Cmax (ng/mL)	5870 (2770)	2850 (641)	2430 (1100)	1700 (636)
AUCinf (ng·h/mL)	43600 (11700)	24100 (11100)	23400 (12800)	13800 (7980)
C24h (ng/mL)	825 (321)	308 (240)	184 (189)	150 (103)
C48h (ng/mL)	230 (324)	37.5 (56.5)	NC	NC
C72h (ng/mL)	114 (186)	NC	NC	NC
Tmax (h)	0.50 (0.50, 1.50)	1.00 (1.00, 1.25)	1.03 (1.00, 3.27)	1.00 (1.00, 1.42)
T1/2 (h)	22.2 (19.8)	8.76 (3.34)	6.44 (2.35)	7.71 (3.10)

算術平均値（標準偏差），Tmax：中央値（最小値，最大値）
NC：Not calculated
12 歳以上 17 歳以下：n = 11（AUCinf：n = 8，C48h：n = 10）
6 歳以上 12 歳未満：n = 8
2 歳以上 6 歳未満：n = 7（AUCinf：n = 6）
生後 6 カ月以上 2 歳未満：n = 7（AUCinf，C24h，C48h，C72h 及び T1/2：n = 6）

表 2.7.2.2-8 外国人小児悪性腫瘍患者にアプレピタントを経口投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満
Cmax (ng/mL)	1800 (1610)	1840 (933)	1810 (925)
AUC24h (ng·h/mL)	24400 (15800)	17300 (5060)	21100 (11800)
C24h (ng/mL)	711 (636)	279 (152)	538 (490)
C48h (ng/mL)	673 (755)	124 (134)	376 (476)
C72h (ng/mL)	768 (1110)	120 (78.1)	476 (748)

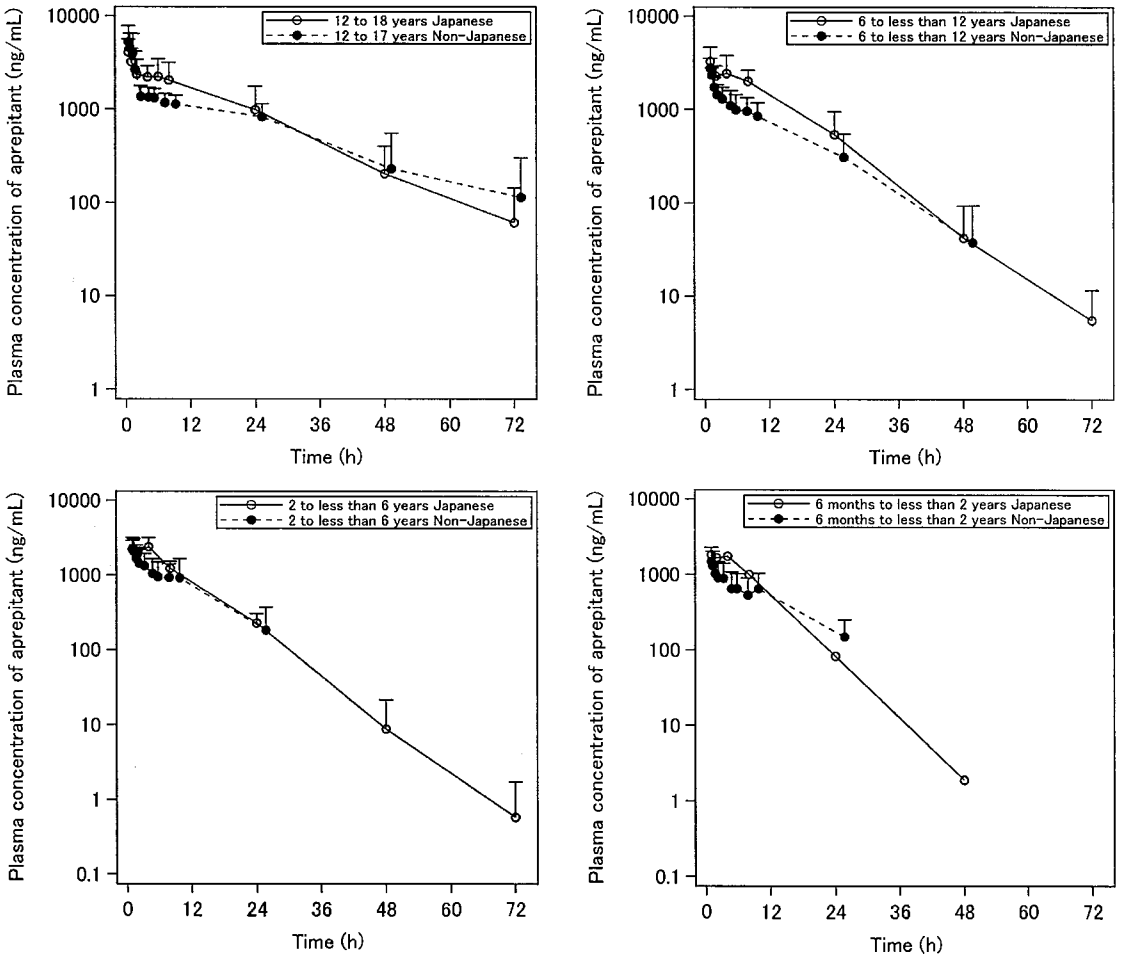
算術平均値（標準偏差）
6 歳以上 12 歳未満：n = 7（AUC24h，C24h 及び C48h：n = 6）
2 歳以上 6 歳未満：n = 6
生後 6 カ月以上 2 歳未満：n = 6

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人小児と外国人小児の薬物動態比較［5.3.5.3-1］

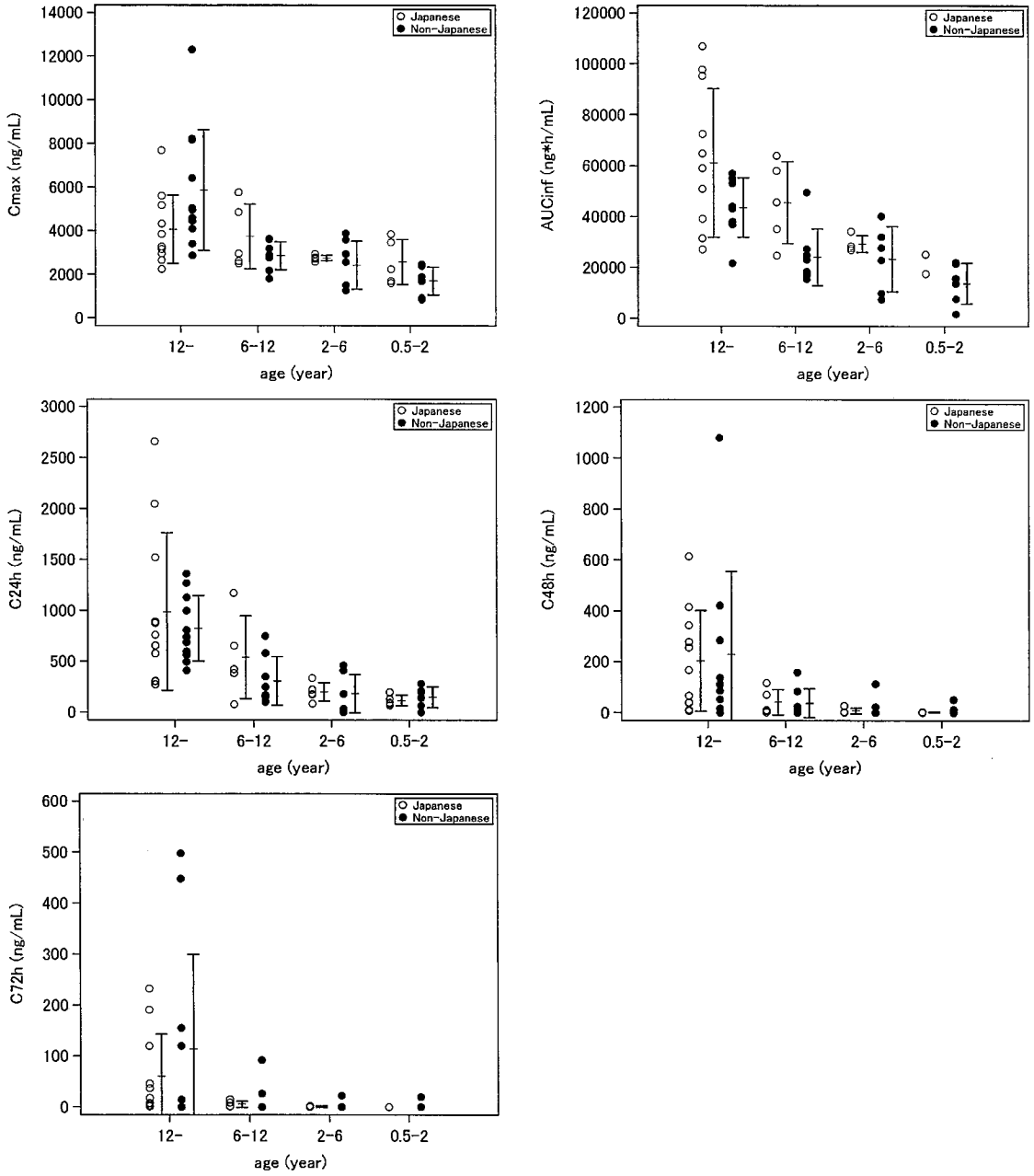
ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児と，小児海外第 I 相試験（P134）の Part I Step B 及び PartV で得られた生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児におけるアプレピタントの PK を比較した．ホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与した 12 歳以上 18 歳以下（外国人は 17 歳以下）並びにホスアプレピタント 3.0 mg/kg を静脈内投与した 6 歳以上 12 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児におけるアプレピタントの血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に，PK パラメータを図 2.7.2.3-2 に示した．いずれの PK パラメータについても個体間のばらつきを踏まえると，日本人小児及び外国人小児で大きな差異は認められなかった．なお，成人においても，ホスアプレピタント投与後のアプレピタントの PK に日本人と外国人で大きな差は認められなかった［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料 2.7.2（既提出資料）］．以上より，生後 6 カ月以上の日本人小児及び外国人小児における臨床試験成績を比較するにあたり，PK は臨床試験成績に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

図 2.7.2.3-1　日本人及び外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



算術平均値＋標準偏差
12 歳以上（日本人：n＝11，外国人：n＝11）
6 歳以上 12 歳未満（日本人：n＝5，外国人：n＝8）
2 歳以上 6 歳未満（日本人：n＝4，外国人：n＝7）
生後 6 カ月以上 2 歳未満（日本人：n＝2，外国人：n＝7）

図 2.7.2.3-2　日本人及び外国人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較

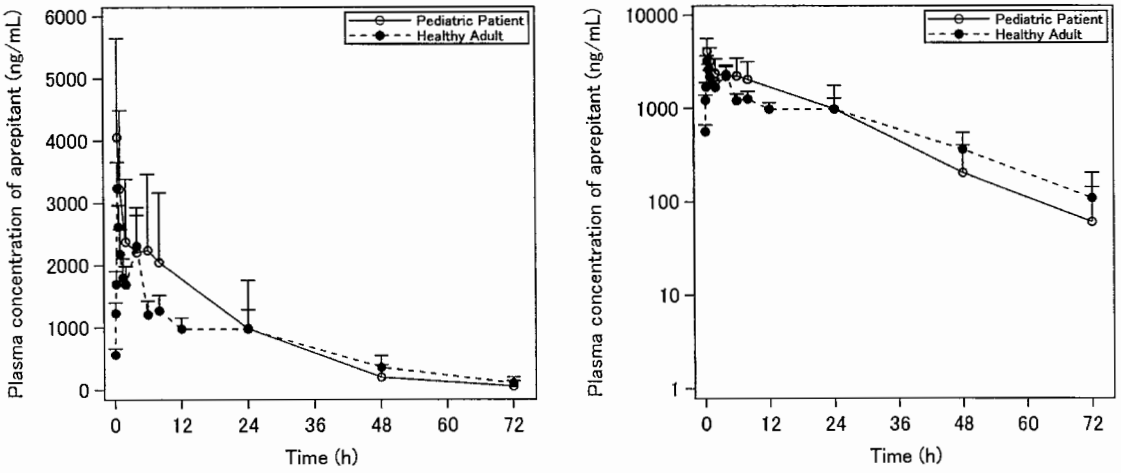


12 歳以上（日本人：n = 11，外国人：n = 11 [a)]）
6 歳以上 12 歳未満（日本人：n = 5，外国人：n = 8）
2 歳以上 6 歳未満（日本人：n = 5 [b)]，外国人：n = 7 [c)]）
生後 6 カ月以上 2 歳未満（日本人：n = 5 [d)]，外国人：n = 7 [e)]）
a)　AUCinf：n = 8，C48h：n = 10
b)　AUCinf 及び C72h：n = 4
c)　AUCinf：n = 6
d)　AUCinf 及び C72h：n = 2
e)　AUCinf，C24h，C48h 及び C72h：n = 6
バー：算術平均値±標準偏差

2.7.2.3.2 日本人における小児と成人の薬物動態比較 [5.3.5.3-1]

ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた 12 歳以上 18 歳以下の小児と国内第 I 相試験（ONO-7847-02）で得られた日本人健康成人（1.0 mg/mL に調製したホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて投与）におけるアプレピタントの PK を比較した．アプレピタントの血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-3 に，PK パラメータを表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-4 に示した．日本人の 12 歳以上 18 歳以下の小児及び成人にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときの，成人に対する小児のアプレピタントの Cmax，AUCinf 及び C24h の GMR（90%CI）は 1.18（1.03 - 1.35），1.03（0.83 - 1.29）及び 0.81（0.60 – 1.09）であり，12 歳以上 18 歳以下の小児と成人のアプレピタントの曝露量は同程度であることが示された．C48h 及び C72h の GMR（90%CI）は，0.31（0.17 – 0.54）及び 0.23（0.11 – 0.49）であり，C48h 及び C72h は小児で低値を示す傾向が認められたものの，小児及び成人のいずれも個体間差が大きく，小児及び成人における PK パラメータの分布の範囲は概ね重なっていた．以上より，12 歳以上 18 歳以下の小児と成人の PK に大きな差異はないと考えられた．なお，12 歳以上 18 歳以下の小児及び成人の体重の平均値及び標準偏差は，それぞれ 54.2±11.2 kg 及び 62.7±6.5 kg であり，小児と成人で体重に大きな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



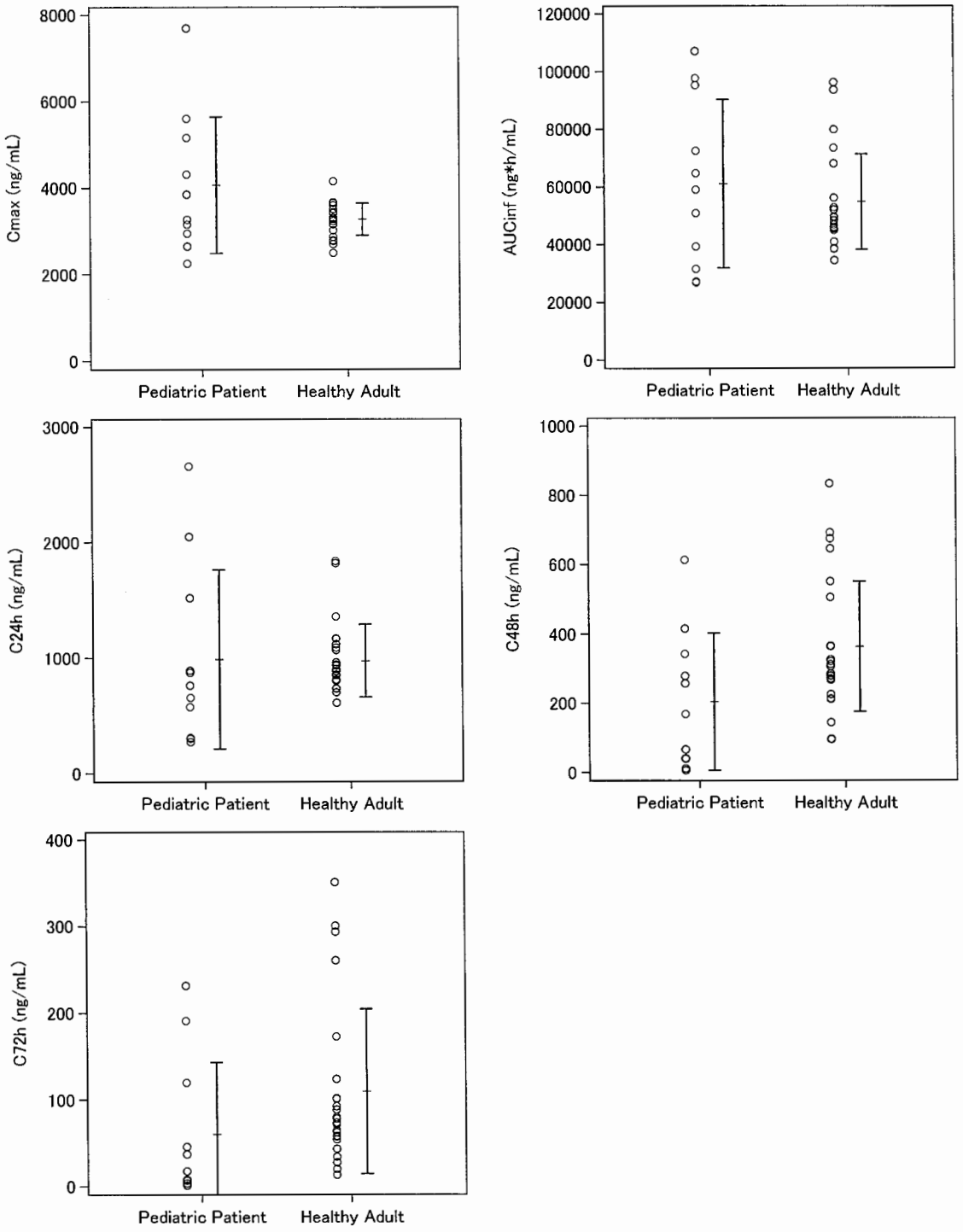
算術平均値＋標準偏差（小児悪性腫瘍患者：n = 11，健康成人：n = 24）
左図：実数軸，右図：対数軸

表 2.7.2.3-1　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	小児悪性腫瘍患者	健康成人	GMR (90%CI) a)
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3280 (370)	1.18 (1.03 - 1.35)
AUCinf (ng·h/mL)	61100 (29200)	54800 (16600)	1.03 (0.83 - 1.29)
C24h (ng/mL)	989 (774)	977 (315)	0.81 (0.60 - 1.09)
C48h (ng/mL)	204 (198)	363 (188)	0.31 (0.17 - 0.54)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	110 (95)	0.23 (0.11 - 0.49)

算術平均値（標準偏差）
小児悪性腫瘍患者：n = 11，健康成人：n = 24
a)　小児悪性腫瘍患者／健康成人

図 2.7.2.3-4　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタントを静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータの比較

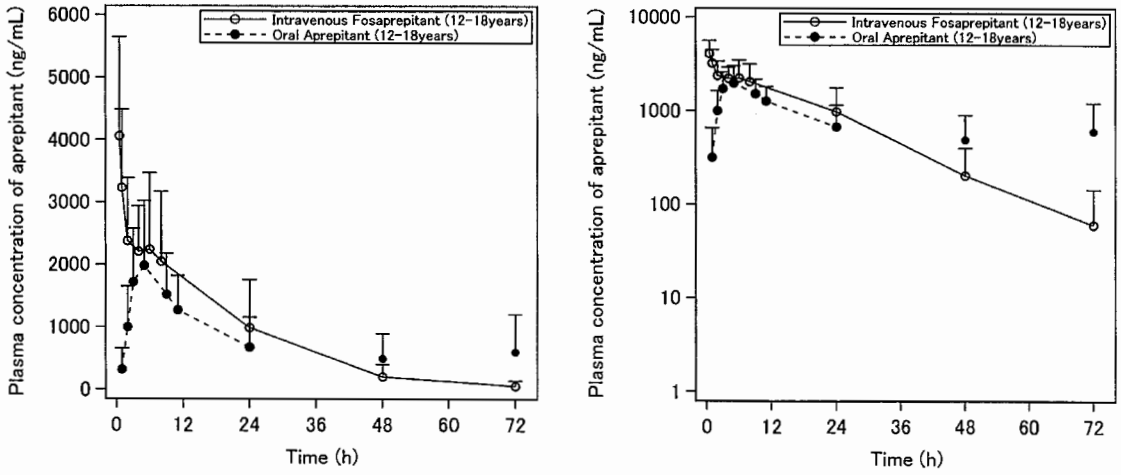


小児悪性腫瘍患者：n = 11，健康成人：n = 24
バー：算術平均値±標準偏差

2.7.2.3.3 ホスアプレピタント単回静脈内投与とアプレピタント反復経口投与の薬物動態比較［5.3.5.3-1］

ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）にて，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者に対してホスアプレピタントを 150 mg を 1 日目に静脈内投与したときと，アプレピタントの小児国内第Ⅲ相試験（ONO-7436-03）で 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にカプセル剤としてアプレピタントを 1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg（125/80 mg）を経口投与したときのアプレピタントの PK を比較した．アプレピタントの血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-5 に，PK パラメータを表 2.7.2.3-2 に示した．12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタントを静脈内投与及びアプレピタントを経口投与したときの，経口投与に対する静脈内投与のアプレピタントの Cmax 及び AUC24h の GMR（90% CI）は 1.77（1.37 – 2.29），1.49（1.17 – 1.90）であった．また，C24h，C48h 及び C72h の GMR（90%CI）は，1.36（0.90 – 2.05），0.28（0.14 - 0.58）及び 0.05（0.02 - 0.11）であった．このように，Cmax は臨床推奨用量のアプレピタント経口投与に比較してホスアプレピタントの静脈内投与で高値を示す一方，投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度はアプレピタント経口投与に比較してホスアプレピタントの静脈内投与で低値を示しており，ホスアプレピタントとアプレピタントの用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異が確認された．

図 2.7.2.3-5 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



算術平均値＋標準偏差（静脈内投与：n＝11，経口投与：n＝22）
左図：実数軸，右図：対数軸

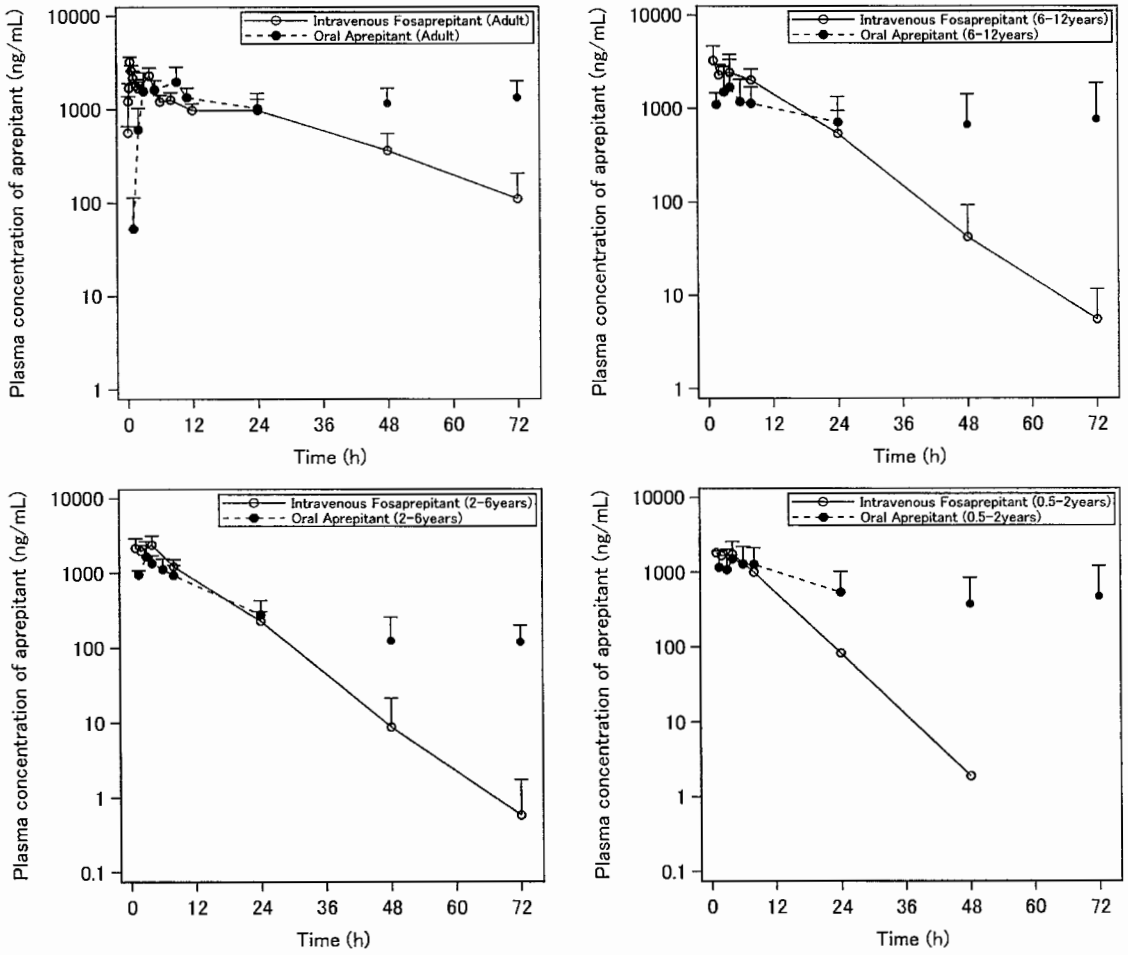
表 2.7.2.3-2　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときの血漿中アプレピタントの PK パラメータ

PK パラメータ	静脈内投与	経口投与	GMR (90%CI) [a)]
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	2350 (920)	1.77 (1.37 - 2.29)
AUC24h (ng·h/mL)	42500 (18100)	28100 (10400)	1.49 (1.17 - 1.90)
C24h (ng/mL)	989 (774)	675 (482)	1.36 (0.90 - 2.05)
C48h (ng/mL)	204 (198)	492 (408)	0.28 (0.14 - 0.58)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	603 (608)	0.05 (0.02 - 0.11)

算術平均値（標準偏差）
静脈内投与：n = 11，経口投与：n = 22
a)　静脈内投与／経口投与

国内第 I 相試験（ONO-7847-02）で健康成人にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与及び国内薬物動態試験（ONO-7436-02）で成人悪性腫瘍患者にアプレピタント 125/80 mg を経口投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移，並びに小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg を静脈内投与及び小児海外第 I 相試験（P134 PartIV）で生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児にアプレピタント 3.0/2.0 mg/kg を経口投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移を図 2.7.2.3-6 に示した．成人を含めていずれの年齢層においても，用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異が確認された．

図 2.7.2.3-6　日本人成人及び生後 6 カ月歳以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを静脈内投与又はアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



算術平均値＋標準偏差
成人 [a]（静脈内投与：n＝24，経口投与：n＝10）
6 歳以上 12 歳未満 [b]（静脈内投与：n＝5，経口投与：n＝7）
2 歳以上 6 歳未満 [b]（静脈内投与：n＝4，経口投与：n＝6）
生後 6 カ月以上 2 歳未満 [b]（静脈内投与：n＝2，経口投与：n＝6）
a)　静脈内投与：日本人健康成人，経口投与：日本人悪性腫瘍患者
b)　静脈内投与：日本人小児悪性腫瘍患者，経口投与：外国人小児悪性腫瘍患者

2.7.2.3.4 日本人小児における薬物動態の考察

ホスアプレピタント 150 mg を 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児及び成人に静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較した結果，個体間のばらつきを踏まえると，小児と成人の PK に大きな違いは認められなかった．したがって，ホスアプレピタントの成人での推奨用量 150 mg を 12 歳以上の小児へ適応することは妥当であると考えられた．なお，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児におけるアプレピタントの臨床推奨用量は 125/80 mg であるが，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にアプレピタント 125/80 mg を経口投与したときとホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較したところ，ホスアプレピタント 150 mg の静脈内投与では投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度が低く推移した．ただし，12 歳以上 18 歳以下の小児で認められた用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異は，既に各用法・用量における有効性の類似性が確認されている成人においても同様に認められた．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときのアプレピタントの PK を比較したところ，Cmax 及び AUCinf に大きな差異は認められなかった．一方，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における投与開始後 24 時間以降の血漿中濃度は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して低値を示し，血漿中からのアプレピタントの消失は生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児で速くなる傾向が認められた．生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児を対象とした PPK 解析においても，体重当たりの CL は低体重の患者ほど大きくなることが示された．アプレピタントは主として肝臓で代謝されるが，生後 5 カ月から 14 歳の小児では年齢が低くなるほど体重当たりの肝臓容積が増加することが知られている[2)]．体重当たりの投与量が等しい場合でも，体重当たりの CL は低年齢層で大きくなることから，アプレピタントの血漿中からの消失が速くなったと推察された．ただし，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における有効性及び安全性の成績は，12 歳以上 18 歳以下の小児に比較して生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の成績は大きく劣っていなかった（［2.7.3.4.1.4］，［2.7.4.5.7.4］）．このように，投与開始後 24 時間以降の血漿中アプレピタント濃度に差が認められたものの，有効性及び安全性の観点から，12 歳未満の日本人小児に対する推奨用量を 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）とすることは妥当であると考えられた．

2.7.2.4 特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における PK 解析結果の要約を表 2.7.2.5-1 及び表 2.7.2.5-2 に，小児海外第 I 相試験（P134）における PK 解析結果の要約を表 2.7.2.5-3 に，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績を踏まえた PK 比較の要約を表 2.7.2.5-4 に示した.

表 2.7.2.5-1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の要約（ノンコンパートメント解析）

試験番号	ONO-7847-03（日本）								
試験の目的	生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者における，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対するホスアプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を多施設共同非盲検非対照試験により確認する．								
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験								
投与方法 年齢区分	被験者数 （男／女） 年齢 a)	対象：血漿中アプレピタント							
		PK パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（範囲）							
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
ホスアプレピタント 150 mg 30 分間単回静脈内投与 12 歳以上 18 歳以下	11 名（9/2） 15.8 歳（12.3-17.9）	4070 (1580)	0.483 (0.450, 3.70)	42500 (18100)	61100 (29200)	10.1 (4.17)	989 (774)	204 (198)	60.5 (82.7)
ホスアプレピタント 3.0 mg/kg 60 分間単回静脈内投与 生後 6 カ月以上 12 歳未満	15 名（8/7） 5.0 歳（0.8-11.8）	3020 (1100)	3.82 (1.00, 7.83)	NC	35200 (14700)	5.69 (1.40)	286 (295)	17.4 (33.2)	2.73 (4.77)
生後 6 カ月以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳以下		PK パラメータの群間比較（GMR，90%CI）							
		Cmax	Tmax	AUC24h	AUCinf	T1/2	C24h	C48h	C72h
		0.75 (0.59-0.94)	NC	NC	0.60 (0.43-0.84)	NC	0.26 (0.15-0.45)	0.06 (0.02-0.15)	0.16 (0.04-0.70)
試験報告書の添付場所	［5.3.5.2-1］								

NC：Not calculated，定量下限：1.00 ng/mL
a)　平均値（範囲）

表 2.7.2.5-2　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の要約（母集団薬物動態解析）

<table>
<tr><td colspan="4">解析対象とした試験，被験者，被験者数，採血点数</td><td rowspan="2">測定対象</td><td rowspan="2">検討した共変量候補</td><td colspan="3" rowspan="2">最終モデル式</td></tr>
<tr><td>治験実施
計画書番号</td><td>被験者の種類</td><td>被験者数</td><td>採血点数</td></tr>
<tr><td rowspan="10">ONO-7847-03</td><td rowspan="2">小児悪性腫瘍患者
（生後 6 カ月以上 18 歳以下）</td><td rowspan="2">26 名</td><td rowspan="2">187 点</td><td rowspan="10">血漿中
アプレピタント</td><td>体重，年齢，性別，AST，ALT，
アルブミン，総ビリルビン，BUN，
eGFR，CYP3A4 阻害剤併用の有無</td><td colspan="3">CL (L/h) = $\theta_1 \times (BW/70)^{0.75}$
V1 (L) = $\theta_2 \times (BW/70)$
V2 (L) = $\theta_3 \times (BW/70)$
Q (L/h) = θ_4</td></tr>
<tr><td colspan="4">PPK パラメータの推定値（相対標準誤差（%））</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法用量による区分</td><td rowspan="2">被験者数</td><td rowspan="2">採血点数</td><td>θ_1</td><td>4.32（8.0）</td><td colspan="3">個体間変動
（比例誤差モデル）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">θ_2</td><td rowspan="2">39.8（11.2）</td><td>CL（CV%）</td><td>39.5%（12.8）</td></tr>
<tr><td>V1（CV%）</td><td>34.9%（22.6）</td></tr>
<tr><td>ホスアプレピタント 150 mg
30 分間単回静脈内投与
（12 歳以上 18 歳以下）</td><td>11 名</td><td>99 点</td><td>θ_3</td><td>16.5（15.2）</td><td colspan="3">残差変動
（混合誤差モデル）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ホスアプレピタント 3.0 mg/kg
60 分間単回静脈内投与
（生後 6 カ月以上 12 歳未満）</td><td rowspan="2">15 名</td><td rowspan="2">88 点</td><td rowspan="2">θ_4</td><td rowspan="2">44.3（15.3）</td><td>CV%</td><td>32.1%（7.5）</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>0.689（22.1）</td></tr>
<tr><td>試験報告書の
添付場所</td><td colspan="7">[5.3.5.2-1]</td></tr>
</table>

BW：体重（kg）

表 2.7.2.5-3　小児海外第 I 相試験（P134）の要約（Part I Step B 及び PartV）

試験番号	P134（欧米を含む 16 カ国）							
試験目的	生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者における，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対するホスアプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を多施設共同非盲検非対照試験により確認する．							
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験							
投与方法 年齢区分	被験者数 （男／女） 年齢 a)	対象：血漿中アプレピタント 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（範囲）							
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
ホスアプレピタント 150 mg 30 分間単回静脈内投与 12 歳以上 17 歳以下 （Part I Step B）	11 名（4/7） 15.5 歳（12.3-17.9）	5870 (2770)	0.50 (0.50, 1.50)	30800 (7020)	43600 (11700)	22.2 (19.8)	825 (321)	230 (324)	114 (186)
ホスアプレピタント 3.0 mg/kg 60 分間単回静脈内投与 6 歳以上 12 歳未満 （PartV）	8 名（3/5） 8.8 歳（7.4-10.3）	2850 (641)	1.00 (1.00, 1.25)	19500 (6720)	24100 (11100)	8.76 (3.34)	308 (240)	37.5 (56.5)	NC
ホスアプレピタント 3.0 mg/kg 60 分間単回静脈内投与 2 歳以上 6 歳未満 （PartV）	7 名（0/7） 4.1 歳（2.1-5.7）	2430 (1100)	1.03 (1.00, 3.27)	18300 (11100)	23400 (12800)	6.44 (2.35)	184 (189)	NC	NC
ホスアプレピタント 3.0 mg/kg 60 分間単回静脈内投与 生後 6 カ月以上 2 歳未満 （PartV）	7 名（4/3） 1.3 歳（0.9-1.9）	1700 (636)	1.00 (1.00, 1.42)	11700 (6980)	13800 (7980)	7.71 (3.10)	150 (103)	NC	NC
試験報告書の添付場所	［5.3.3.2-1］								

NC：Not calculated，定量下限：10.0 ng/mL

a)　平均値（範囲）

表 2.7.2.5-4　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績を踏まえた PK 比較の要約

比較内容 （治験実施計画書番号）	被験者の種類 被験者数	対象：血漿中アプレピタント PK パラメータの算術平均値（標準偏差）， PK パラメータの群間比較（GMR，90%CI）					
		Cmax (ng/mL)	AUC24h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
日本人における小児と成人の PK 比較 （ONO-7847-03，ONO-7847-02）	ホスアプレピタント 150 mg 単回静脈内投与 12 歳以上 18 歳以下日本人小児悪性腫瘍患者 11 名	4070 (1580)	42500 (18100)	61100 (29200)	989 (774)	204 (198)	60.5 (82.7)
	ホスアプレピタント 150 mg 単回静脈内投与 日本人健康成人 24 名	3280 (370)	NC	54800 (16600)	977 (315)	363 (188)	110 (95)
	小児／成人	1.18 (1.03-1.35)	NC	1.03 (0.83-1.29)	0.81 (0.60-1.09)	0.31 (0.17-0.54)	0.23 (0.11-0.49)
ホスアプレピタント単回静脈内投与とアプレピタント反復経口投与の PK 比較 （ONO-7847-03，ONO-7436-03）	ホスアプレピタント 150 mg 単回静脈内投与 12 歳以上 18 歳以下日本人小児悪性腫瘍患者 11 名	4070 (1580)	42500 (18100)	61100 (29200)	989 (774)	204 (198)	60.5 (82.7)
	アプレピタント 125/80 mg 反復経口投与 12 歳以上 18 歳以下日本人小児悪性腫瘍患者 22 名	2350 (920)	28100 (10400)	NC	675 (482)	492 (408)	603 (608)
	静脈内投与／経口投与	1.77 (1.37-2.29)	1.49 (1.17-1.90)	NC	1.36 (0.90-2.05)	0.28 (0.14-0.58)	0.05 (0.02-0.11)
試験報告書の添付場所	［5.3.5.3-1］						

NC：Not calculated

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 125
2.7.3.6 付録 126

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 10
表 2.7.3.1-2 用法・用量（小児海外第Ⅰ相試験（P134）） 12
表 2.7.3.1-3 各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準 13
表 2.7.3.1-4 主要な解析対象集団の定義 19
表 2.7.3.2-1 臨床的有効性の結果の要約（小児国内臨床試験：ONO-7847-03） 28
表 2.7.3.2-2 臨床的有効性の結果の要約（小児海外第Ⅰ相試験：P134） 29
表 2.7.3.2-3 臨床的有効性の結果の要約（小児海外第Ⅲ相試験：P208） 30
表 2.7.3.3-1 中止・脱落理由の内訳（ONO-7847-03） 34
表 2.7.3.3-2 中止・脱落理由の内訳（P134：PartⅠ） 35
表 2.7.3.3-3 中止・脱落理由の内訳（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 35
表 2.7.3.3-4 中止・脱落理由の内訳（P208） 36
表 2.7.3.3-5 Complete Response の患者割合（ONO-7847-03） 38
表 2.7.3.3-6 Complete Response の患者割合（ONO-7847-03） 39
表 2.7.3.3-7 Complete Response の患者割合（P134：PartⅠ） 40
表 2.7.3.3-8 Complete Response の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 40
表 2.7.3.3-9 Complete Response の患者割合（全期間）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 41
表 2.7.3.3-10 Complete Response の患者割合（P208） 41
表 2.7.3.3-11 Complete Response の患者割合（全期間）（P208） 42
表 2.7.3.3-12 Complete Response の患者割合（全期間）（P208） 42
表 2.7.3.3-13 嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-03） 43
表 2.7.3.3-14 嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-03） 43
表 2.7.3.3-15 嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅠ） 44
表 2.7.3.3-16 嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 45

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.3.3-17　嘔吐なしの患者割合（P208）.....46
表 2.7.3.3-18　嘔吐なしの患者割合（全期間）（P208）.....47
表 2.7.3.3-19　嘔吐の頻度別の患者割合（ONO-7847-03）.....48
表 2.7.3.3-20　嘔吐の頻度別の患者割合（P134：Part Ⅰ）.....49
表 2.7.3.3-21　嘔吐の頻度別の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....49
表 2.7.3.3-22　嘔吐の頻度別の患者割合（急性期）（P208）.....49
表 2.7.3.3-23　嘔吐の頻度別の患者割合（遅発期）（P208）.....50
表 2.7.3.3-24　嘔吐の頻度別の患者割合（全期間）（P208）.....51
表 2.7.3.3-25　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-03）.....54
表 2.7.3.3-26　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-03）.....55
表 2.7.3.3-27　救済治療なしの患者割合（P134：Part Ⅰ）.....56
表 2.7.3.3-28　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....56
表 2.7.3.3-29　救済治療なしの患者割合（P208）.....57
表 2.7.3.3-30　救済治療なしの患者割合（全期間）（P208）.....58
表 2.7.3.3-31　全期間における悪心なしの患者割合（ONO-7847-03）.....59
表 2.7.3.3-32　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（ONO-7847-03）.....61
表 2.7.3.3-33　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P134：Part Ⅰ）.....61
表 2.7.3.3-34　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....62
表 2.7.3.3-35　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P208）.....62
表 2.7.3.3-36　Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（ONO-7847-03）.....63
表 2.7.3.3-37　Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P134：Part Ⅰ）.....63
表 2.7.3.3-38　Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....64
表 2.7.3.3-39　Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P208）.....65
表 2.7.3.3-40　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（ONO-7847-03）.....67
表 2.7.3.3-41　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）.....67
表 2.7.3.3-42　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....67
表 2.7.3.3-43　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P208）.....68

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.3.3-44　Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（ONO-7847-03）.....70
表 2.7.3.3-45　Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）.....70
表 2.7.3.3-46　Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....70
表 2.7.3.3-47　Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P208）.....71
表 2.7.3.3-48　Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（ONO-7847-03）.....73
表 2.7.3.3-49　Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）.....73
表 2.7.3.3-50　Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....73
表 2.7.3.3-51　Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P208）.....74
表 2.7.3.3-52　Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）.....76
表 2.7.3.3-53　Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）.....76
表 2.7.3.3-54　Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P208）.....76
表 2.7.3.3-55　Complete Response（全期間）の患者割合（デキサメタゾン投与の有無別）（P208）.....78
表 2.7.3.4-1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児の Complete Response の比較.....87
表 2.7.3.4-2　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間単回静脈内持続投与又はアプレピタント 125/80 mg を反復経口投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ.....87
表 2.7.3.4-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間静脈内持続投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ.....89

表 2.7.3.4-4　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の試験デザインの比較 92
表 2.7.3.4-5　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の対象患者，選択・除外基準の比較 93
表 2.7.3.4-6　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における 12 歳以上 18 歳以下の患者背景の比較 97
表 2.7.3.4-7　抗悪性腫瘍剤の投与量の分布（ONO-7847-03） 99
表 2.7.3.4-8　抗悪性腫瘍剤の投与量の分布（ONO-7436-03） 99
表 2.7.3.4-9　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にて得られたシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与別の Complete Response 一覧 100
表 2.7.3.4-10　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）にて 12 歳以上 18 歳以下の日本人に投与された抗悪性腫瘍剤の催吐性と Complete Response の患者割合 101
表 2.7.3.4-11　生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に用いられたがん化学療法レジメンのサブグループ解析 103
表 2.7.3.4-12　患者背景（がん腫，使用された抗悪性腫瘍剤の種類） 105
表 2.7.3.4-13　被験者ごとの患者背景 106
表 2.7.3.4-14　12 歳以上 18 歳以下におけるがん化学療法レジメンの一覧（ONO-7847-03） 113
表 2.7.3.4-15　患者背景（生後 6 カ月以上 12 歳未満） 116
表 2.7.3.4-16　ホスアプレピタント及びアプレピタントの小児国内外臨床試験の Complete Response（全期間）の患者割合 120
表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03） 127
表 2.7.3.6-2　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：Part Ⅰ） 133
表 2.7.3.6-3　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 135
表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208） 137

図

図 2.7.3.3-1　Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの（全期間）患者割合の推移（ONO-7847-03） 52
図 2.7.3.3-2　Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（P208：生後 6 カ月以上 12 歳未満） 53

図 2.7.3.3-3　Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（P208：12 歳以上 17 歳以下）..... 53
図 2.7.3.4-1　日本人小児及び外国人小児にホスアプレピタントを単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ..... 81
図 2.7.3.4-2　日本人小児及び成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間単回静脈内投与又はアプレピタント 125/80 mg を反復経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移..... 88
図 2.7.3.4-3　小児悪性腫瘍患者及び健康成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間静脈内持続投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの分布..... 90
図 2.7.3.4-4　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移（ONO-7847-03）..... 96
図 2.7.3.4-5　生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態と有効性の関連性..... 124

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANC	末梢絶対好中球数
ASCO	米国臨床腫瘍学会
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC24h	時間 0 から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C24h	投与開始後 24 時間の血漿中濃度
C48h	投与開始後 48 時間の血漿中濃度
C72h	投与開始後 72 時間の血漿中濃度
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CI	信頼区間
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNS	CentralNervous System
CPA	シクロホスファミド
CR	Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
CYP	チトクロム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	Full Analysis Set
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMR	幾何平均値の比
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内投与
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NK	ニューロキニン
PK	薬物動態
PO	経口投与
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
SAF	Saftety Set
SD	標準偏差

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示した．生後 6 カ月以上の小児悪性腫瘍患者における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防に対するホスアプレピタントの有効性を小児国内臨床試験（ONO-7847-03）により評価した．また，海外で実施された，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児を対象としたホスアプレピタント及びアプレピタントの小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児を対象としたアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の 2 試験を有効性評価の参考資料とした．なお，小児海外第Ⅰ相試験（P134）は，ホスアプレピタント及びアプレピタントを被験薬として，PartⅠ～Ⅴの 5 部構成で実施されているが，本項では生後 6 カ月以上 12 歳以下の小児にアプレピタントを単回投与したパート（PartⅡ）以外のパートの結果を記載した．また，小児海外第Ⅲ相試験（P208）は，初回コースを完了した患者がその後 2～6 コースに移行できるデザインで実施されているが，本項では有効性を評価した初回コースの結果を記載した．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析で引用したアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）及び海外第Ⅲ相試験（P097）の 2 試験の結果の詳細は，2.7.6 に記載した．

2.7.3.1.1 対象患者

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，中等度，高度又は最高度の催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした．

2.7.3.1.2 選択基準，除外基準

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の対象患者，主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1-3 に示した．各試験（ONO-7847-03，P134，P208）の選択基準，除外基準について，年齢上限（国内：18 歳以下，海

外：17 歳以下），活動性指標（国内生後 6 カ月以上 12 歳未満：Lansky Performance Status 60～100，国内 12 歳以上：ECOG Performance Status 0～2，海外 10 歳以下：Lansky Performance Status 60 以上，海外 10 歳を超える：Karnofsky Performance Status 60 以上）などに違いはあるが，有効性の評価に影響すると考えられる大きな違いはなかった．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験名 (試験番号) [実施国]	試験 報告書 添付場所	施設数 --- 組入れ 被験者数	試験期間	試験の目的 --- 試験デザイン	用法・用量					投与期間	対象患者	有効性評価項目
小児国内 臨床試験 (ONO-7847-03) [日本]	5.3.5.2-1	8 施設 --- 27 名	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日	安全性，有効性及び薬物動態 --- 多施設共同非盲検非対照試験	年齢層	1 日目	2 日目	3 日目	4～5 日目	1 日間	生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者	・全期間，急性期及び遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合 ・全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む） ・全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合 ・悪心なしの患者割合 ・嘔吐の頻度 ・初回嘔吐発現までの時間 ・初回救済治療までの時間 ・初回嘔吐発現若しくは救済治療までの時間 ※有効性の評価対象期間は，治験薬投与開始 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の投与開始を 0 時間と定義し，0～120 時間を全期間，0～24 時間を急性期，24＜～120 時間を遅発期とした．
					12 歳以上 18 歳以下	ホスアプレピタント 150 mg	－	－	－			
						デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg	デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg	デキサメタゾンリン酸エステル 8 mg	－			
						グラニセトロン 40 μg/kg	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]			
					生後 6 カ月以上 12 歳未満	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg (上限 150 mg)	－	－	－			
						デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg (上限 4 mg)	デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg (上限 4 mg)	デキサメタゾンリン酸エステル 0.2 mg/kg (上限 8 mg)	－			
						グラニセトロン 40 μg/kg	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]	グラニセトロン 40 μg/kg[a)]			
小児海外 第 I 相試験 (P134) [欧米を含む 16 カ国]	5.3.3.2-1	36 施設 --- 延べ 123 名 (Part II 含む)	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日	薬物動態，安全性及び有効性 --- 多施設共同非盲検試験（5 部構成）	小児海外第 I 相試験（P134）の用法・用量は表 2.7.3.1-2 に示した．					Part I（Step A）Part III Part IV：3 日間 Part I（Step B）Part V：1 日	生後 0 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者[b)]	・抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間（全期間），0～24 時間（急性期）及び 24＜～120 時間（遅発期）における嘔吐なしの患者割合 ・抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間（全期間），0～24 時間（急性期）及び 24＜～120 時間（遅発期）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合 ・嘔吐の頻度

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験名 （試験番号） ［実施国］	試験 報告書 添付場所	施設数 --- 組入れ 被験者数	試験期間	試験の目的 --- 試験デザイン	用法・用量				投与期間	対象患者	有効性評価項目
					投与群	年齢層	1日目	2～3日目			
小児海外 第Ⅲ相試験 （P208） ［欧米を含む 24カ国］	5.3.5.1-1	51施設 --- 307名	2011年 9月■日 ～ 2013年8 月■日	有効性及び安全性 --- 多施設共同二重盲検実薬対照比較試験	アプレピタント群[c]	12歳以上 17歳以下	アプレピタント 125 mg	アプレピタント 80 mg	3日間	生後6カ月以上17歳以下の小児悪性腫瘍患者	（主要評価項目） ・遅発期（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後24＜～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 （副次的評価項目） ・急性期（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後0～24時間）における Complete Response の患者割合 ・全期間（催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後0～120時間）における Complete Response の患者割合 ・全期間における嘔吐なしの患者割合 （探索的評価項目） ・全期間における嘔吐回数 ・初回救済治療までの時間 ・初回嘔吐発現までの時間 ・救済治療なしの患者割合
							オンダンセトロン[d]	―			
						生後6カ月以上 12歳未満	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限125 mg）	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限80 mg）			
							オンダンセトロン[d]	―			
					標準治療群[c]	12歳以上 17歳以下	アプレピタント プラセボ	アプレピタント プラセボ			
							オンダンセトロン[d]	―			
						生後6カ月以上 12歳未満	アプレピタント プラセボ （上限125 mg）	アプレピタント プラセボ （上限80 mg）			
							オンダンセトロン[d]	―			

a) シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン（40μg/kg）による予防投与を許容した．
b) 生後0カ月以上17歳以下の小児を対象として試験を実施したが，生後0カ月以上生後6カ月未満の小児の組入れはなかった．
c) 治験担当医師の判断により，制吐療法の一環としてデキサメタゾン静脈内注射剤の投与を許容した．その場合アプレピタント群は，小児の設定用量の50%で投与することとした．
d) オンダンセトロンの用量は，添付文書の小児の用量又は現地の標準治療に従うこととした．オンダンセトロンによる予防的制吐治療は，抗悪性腫瘍剤の投与日のみ使用を可能とし，抗悪性腫瘍剤の投与レジメンが終了した後は，予防的制吐治療としてオンダンセトロンの使用は認められなかった．

表 2.7.3.1-2　用法・用量（小児海外第Ⅰ相試験（P134））

Part[a]		試験日	年齢群						
			12 歳以上 17 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満	生後 4 カ月以上 1 歳未満[b]	生後 1 カ月以上 生後 4 カ月未満[b]	生後 0 カ月以上 生後 1 カ月未満[b]
Part Ⅰ[c]	StepA	1 日目	ホスアプレピタント 115 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
		2～3 日目	アプレピタント 80 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
	StepB	1 日目	ホスアプレピタント 150 mg オンダンセトロン[d]	—	—	—	—	—	—
PartⅢ[c]		1～3 日目	—	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]	オンダンセトロン[d]
PartⅣ[c]		1 日目	—	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg （上限 125 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 3.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 1.5 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 0.75 mg/kg オンダンセトロン[d]
		2～3 日目	—	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg （上限 80 mg） オンダンセトロン[d]	アプレピタント 2.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 1.0 mg/kg オンダンセトロン[d]	アプレピタント 0.5 mg/kg オンダンセトロン[d]
PartⅤ[c]		1 日目	—	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg （上限 150 mg） オンダンセトロン[d]	—	—	—

a）：アプレピタントを投与した PartⅡの結果は 2.7.6 個々の試験のまとめ参照［2.7.6.2］.
b）：PartⅢ及び PartⅣの生後 0 カ月以上 2 歳未満の年齢層における試験計画は立案されたが，実施されなかった.
c）：デキサメタゾン投与は任意とした.
d）：オンダンセトロンの用法・用量は現地の標準治療に従うこととした.

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第Ⅰ相試験 （P134）	小児海外第Ⅲ相試験 （P208）
対象患者	小児悪性腫瘍患者	小児悪性腫瘍患者	小児悪性腫瘍患者
選択基準	生後 6 カ月以上 18 歳以下（同意取得時）の日本人	生後 0 カ月（少なくとも妊娠 37 週）以上 17 歳以下の患者	生後 6 カ月以上 17 歳以下（登録時）の患者
	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児悪性腫瘍患者（細胞診又は組織診による確定診断がなされていること）	悪性腫瘍と診断され，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容できなかったがん化学療法を繰り返し施行する予定の患者	悪性腫瘍と診断され，中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与，若しくは以前に嘔吐により忍容できなかったがん化学療法を繰り返し施行する予定の患者
	同意取得時の年齢が 12 歳以上は，ECOG Performance Status が 0～2 の患者 同意取得時の年齢が生後 6 カ月以上 12 歳未満の場合は，Lansky Performance Status が 60～100 の患者	10 歳を超える患者は Karnofsky score が 60 以上，10 歳以下の患者は Lansky Play Performance score が 60 以上であること．	10 歳を超える患者は Karnofsky score が 60 以上，10 歳以下の患者は Lansky Play Performance score が 60 以上であること．
	下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者 ・好中球数が 1,000 /mm^3 以上 ・血小板数が 75,000 /mm^3 以上 ・AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設正常値上限の 5 倍以下 ・総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下 ・クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下	（除外基準で規定）	（除外基準で規定）
	同意取得時の年齢が 12 歳以上の場合は，症状日誌を正確に記載できる患者	保護者／後見人（法的に権限が与えられた代理人）が，保護者／後見人による同意説明文書へ署名をした上で，患者が治験に参加することに同意していること．患者の年齢及び能力に応じて，アセントを行い，試験手順に従い試験の患者日誌に記入する能力を含め，試験の内容及び目的を理解する能力を有し，予定されている試験来院を守る意思があること．	保護者／後見人（法的に権限が与えられた代理人）が，保護者／後見人による同意説明文書へ署名をした上で，患者が治験に参加することに同意していること．12 歳以上 17 歳以下の患者，又はそれ未満の年齢であっても現地の規制によって求められている場合にはアセントを行い，試験手順に従い試験の患者日誌に記入する能力を含め，試験の内容及び目的を理解する能力を有し，予定されている試験来院を守る意思があること．
	同意取得時の年齢が生後 6 カ月以上 12 歳未満の場合は，症状日誌を正確に記載できる患者．若しくは，患者の保護者，治験責任医師，治験分担医師などにより少なくとも 1 日単位の嘔吐の有無を評価できる患者		

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準（続き 1）

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第 I 相試験 （P134）	小児海外第Ⅲ相試験 （P208）
除外基準	がん化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者	治験に関係するクールの催吐性抗悪性腫瘍剤と並行して幹細胞による救済治療を受ける予定のある患者	治験に関係するクールの催吐性抗悪性腫瘍剤と並行して幹細胞による救済治療を受ける予定のある患者
	治験薬投与開始 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の投与開始前 48 時間以内に以下の制吐剤を使用した患者 ・5-HT_3 受容体拮抗薬（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロンなど） なお，標準治療に用いるグラニセトロンを除くとした． ・フェノチアジン系製剤（クロルプロマジン，プロクロルペラジン，ペルフェナジンなど） ・ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドールなど） ・ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリドなど） ・ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドンなど） ・抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン，ジメンヒドリナート，ジフェンヒドラミン） ・NK_1 受容体拮抗薬（アプレピタント，ONO-7847）	以下の制吐剤を含むがこれらに限定せず，試験 1 日目の開始前 48 時間以内に制吐剤を使用していた患者： ・5-HT_3 受容体拮抗薬（オンダンセトロン，グラニセトロン，ドラセトロン，トロピセトロン又はパロノセトロン） ・フェノチアジン薬（プロクロルペラジン，フルフェナジン，ペルフェナジン，チエチルペラジン又はクロルプロマジンなど） ・ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール又はドロペリドールなど） ・ベンズアミド系薬剤（メトクロプラミド又はアリザプリドなど） ・ドンペリドン ・カンナビノイド薬（マリノールなど）	以下の制吐剤を含むがこれらに限定せず，試験 1 日目の治験薬投与開始前 48 時間以内に，以下の制吐薬を使用した患者： ・5-HT_3 受容体拮抗薬（オンダンセトロンなど） ・フェノチアジン系薬剤（プロクロルペラジンなど） ・ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドールなど） ・ベンズアミド系薬剤（メトクロプラミドなど） ・ドンペリドン ・制吐作用を示す可能性がある薬草療法 ・スコポラミン ・シクリジン

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準（続き 2）

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第 I 相試験 （P134）	小児海外第III相試験 （P208）
除外基準 （続き）	治験薬投与開始 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の投与開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤又は麻薬製剤を開始した患者 ・ただし，超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラムなど）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）は使用可能とした．なお，検査目的などでの使用については，1 日 1 回以上の頓用使用を可能とするが最低限に留めることとした． ・ただし，治験薬投与開始 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の投与開始 48 時間より前から投与している場合は，同じ用法・用量にて継続して使用可能とした．	治験薬投与開始前 48 時間以内に，ベンゾジアゼピン系薬剤又はオピオイド療法を適用した患者（トリアゾラム，テマゼパム又はミダゾラムの 1 日 1 回投与は除く） －ベンゾジアゼピン系薬剤又はオピオイド療法による治療を治験薬投与開始前 48 時間より前から開始している場合は，継続することができる．	治験薬投与開始前 48 時間以内に，ベンゾジアゼピン系薬剤又はオピオイド療法を適用した患者（トリアゾラム，テマゼパム又はミダゾラムの 1 日 1 回投与は除く） －ベンゾジアゼピン系薬剤又はオピオイド療法による治療を治験薬投与開始前 48 時間より前から開始している場合は，継続することができる．
	治験薬投与開始 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の投与開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者 ・ただし，治験薬投与開始 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の投与開始 72 時間より前から連日ステロイド療法を受けている患者は，プレドニゾロン換算 10 mg/日以下を同じ用法・用量にて継続する場合に組入れを許容した． ・ただし，標準治療に用いるデキサメタゾンリン酸エステルの使用は除くこととした．	治験薬投与開始前 72 時間以内に全身コルチコステロイド療法を開始している，又は抗悪性腫瘍剤療法の一部としてコルチコステロイド投与を受ける予定の患者．ただし，以下の場合は登録可能とする． －連日ステロイド療法（72 時間を超える）を受けている患者は，ステロイド 1 日量がプレドニゾン換算で 0.14 mg/kg/日（最大 10 mg）を超えない場合に登録可能である． －プレドニゾン換算で 20 mg を下回る用量であれば，治験薬投与開始前 3 日以内のコルチコステロイドの単回投与は認められる（ただし，治験薬投与日の投与は認められない）． －試験 1 日目に開始する嘔吐予防のためにコルチコステロイドを投与されることは許可される．	治験薬投与開始前 72 時間以内に全身コルチコステロイド療法を開始している，又は抗悪性腫瘍剤療法の一部としてコルチコステロイド投与を受ける予定の患者．ただし，以下の場合は登録可能とする． －連日ステロイド療法（72 時間を超える）を受けている患者は，ステロイド 1 日量がプレドニゾン換算で 0.14 mg/kg/日（最大 10 mg）を超えない場合に登録可能である． －支持療法については，プレドニゾン換算で 20 mg を下回る用量であれば，治験薬投与開始前 3 日以内のコルチコステロイドの単回投与は認められる（ただし，治験薬投与日の投与は認められない）．

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準（続き 3）

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第 I 相試験 （P134）	小児海外第III相試験 （P208）
除外基準 （続き）	治験薬投与開始 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の投与開始前 24 時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者	（規定なし）	治療 1 日目の治験薬投与開始前 24 時間以内に嘔吐が発現した患者
	症候性の脳腫瘍患者	症候性の原発性又は転移性 CNS 悪性腫瘍の患者．無症候性の患者は参加が許可される．	悪心及び／又は嘔吐を引き起こす症候性の原発性又は転移性中枢神経系悪性腫瘍の患者．無症候性の患者は登録可能である．
	以下の薬剤を治験薬投与開始前 7 日間以内に使用した患者 ・ピモジド ・クラリスロマイシン ・ケトコナゾール又はイトラコナゾール	以下の CYP3A4 基質を使用しているか，治験薬投与の開始前 7 日以内に使用していた患者： ・テルフェナジン ・シサプリド ・アステミゾール ・ピモジド ・アミホスチン	以下の CYP3A4 基質を使用中か，又は試験 1 日目の開始前 7 日以内に使用した患者： ・テルフェナジン ・シサプリド ・アステミゾール ・ピモジド ・アミホスチン ・マリノール
		以下の中等度～強力な CYP3A4 阻害薬を使用しているか，試験 1 日目の開始前 7 日以内に使用していた患者： ・クラリスロマイシン，エリスロマイシン ・ケトコナゾール，イトラコナゾール又はフルコナゾール ・テリスロマイシンなど	以下の CYP3A4 阻害剤を使用中か，又は試験 1 日目の開始前 7 日以内に使用した患者： ・クラリスロマイシン ・エリスロマイシン ・テリスロマイシン ・ケトコナゾール ・イトラコナゾール ・ポサコナゾール ・ボリコナゾール ・ネファゾドン ・トロレアンドマイシン ・リトナビル ・ネルフィナビル マクロライド系抗生物質のアジスロマイシンは試験期間中の使用が認められる．

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準（続き 4）

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第 I 相試験 （P134）	小児海外第Ⅲ相試験 （P208）
除外基準 （続き）	以下の薬剤を治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者 ・バルビツール酸系製剤 ・リファンピシン ・フェニトイン又はカルバマゼピン	以下の CYP3A4 誘導薬を使用しているか，試験 1 日目の開始前 30 日以内に使用していた患者： ・バルビツール酸系薬剤 ・リファンピシン又はリファブチン ・フェニトイン又はカルバマゼピン ・セントジョンズワートなど	以下の CYP3A4 誘導剤を使用中か，又は試験 1 日目の開始前 30 日以内に使用した患者： ・バルビツール酸系薬剤 ・リファンピシン又はリファブチン ・フェニトイン又はカルバマゼピン ・セントジョンズワート
	（選択基準で規定）	以下の臨床検査値異常を認める患者 a.骨髄機能： ・末梢絶対好中球数（ANC）＜1000/mm^3 ・固形癌の患者の場合，血小板数＜100,000/μL：白血病の患者の場合，血小板数＜20,000/μL ・PK 検体採取期間中に赤血球輸血が必要と予想される患者 b.肝機能： ・AST 値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞5.0 倍 ・ALT 値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞5.0 倍 ・ビリルビン値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞1.5 倍 c.腎機能： ・血清クレアチニン値が年齢に応じた正常値上限の＞1.5 倍	以下の臨床検査値異常を認める患者 a.骨髄機能： ・末梢絶対好中球数（ANC）＜1000/mm^3 ・血小板数＜100,000/mm^3 b.肝機能： ・AST 値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞5.0 倍 ・ALT 値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞5.0 倍 ・ビリルビン値が年齢に応じた正常値上限（ULN）の＞1.5 倍 c.腎機能： ・血清クレアチニン値＞年齢に応じた正常値上限の 1.5 倍
	全身性の感染症，コントロール不能の糖尿病など，デキサメタゾンリン酸エステルの投与が不可能な随伴疾患のある患者	（規定なし）	（規定なし）
	グラニセトロン又はデキサメタゾンリン酸エステルに過敏症の既往を有する患者	アプレピタント，ホスアプレピタント，オンダンセトロン又は他の 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬に対してアレルギーのある患者	アプレピタント，オンダンセトロン又は他の 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬に対してアレルギーのある患者

表 2.7.3.1-3　各試験の対象患者及び主な選択基準，除外基準（続き 5）

試験 （試験番号）	小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	小児海外第Ⅰ相試験 （P134）	小児海外第Ⅲ相試験 （P208）
除外基準 （続き）	過去にホスアプレピタント又はアプレピタントを投与されたことがある患者	アプレピタント又はホスアプレピタントの治験に参加したことがある患者，casopitant の治験に参加している患者，又は 4 週間以内に未承認薬（治験薬）を使用した患者 注：市販された抗悪性腫瘍剤の臨床試験に参加している患者（明確に小児用の薬剤であっても成人用としてのみ市販され，通常は適切な用量調節を行って小児に投与される薬剤）は，他の登録基準をすべて満たせば登録可能である．	アプレピタント又はホスアプレピタントの治験に参加したことがある患者，又は 4 週間以内に未承認薬（治験薬）を使用した患者 注：市販された抗悪性腫瘍剤の臨床試験に参加している患者（明確に小児用の薬剤であっても成人用としてのみ市販され，通常は適切な用量調節を行って小児に投与される薬剤）は，他の登録基準をすべて満たせば登録可能である．
	精神的又は法律的な観点から自由意思による適切な同意取得を代諾者から得ることのできない患者	（選択基準で規定）	（選択基準で規定）
	（規定なし）	治験結果に影響を与えるか，治験薬／併用薬の投与によって危険性をもたらす可能性があると治験担当医師が判断した患者，活動性の感染症（肺炎など），あるいは悪性腫瘍を除くコントロール不能の疾患（糖尿病性ケトアシドーシス，うっ血性心不全，徐脈性不整脈，消化管閉塞など）に罹患している患者	治験結果に影響を与えるか，治験薬／併用薬の投与によって危険性をもたらす可能性があると治験担当医師が判断した患者，あるいは活動性感染症（肺炎など），うっ血性心不全（CHF），徐脈性不整脈又は悪性腫瘍以外にコントロール不良な疾患（糖尿病性ケトアシドーシス，消化管閉塞など）を合併する患者
	（規定なし）	QT 間隔延長の既往歴のある患者	QT 延長の既往がある，又は QT 延長を引き起こす他の医薬品を使用している患者．
	（規定なし）	ワルファリンを服用中の患者	ワルファリンを服用中の患者
	（規定なし）	（規定なし）	治療 1 日目の前の週及び／又は治験のコース中に腹部又は骨盤への放射線療法を受けた患者，あるいは受ける予定のある患者

2.7.3.1.3 解析対象集団

有効性評価の主要な解析対象集団は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）では Full analysis set（FAS）とし，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では Intent-to-Treat（ITT）とした．各試験の主要な解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-4 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，グラニセトロン及びデキサメタゾンリン酸エステルがいずれも 1 回以上投与されていることを FAS 採用の条件としたが，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，この条件の設定はなかった．なお，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，パート移行時（PartⅢから PartⅣ及び PartⅣから PartⅤ）の被験者の脱落に伴う補充を可能としているが，脱落した被験者が FAS の基準を満たしていた場合は，補充被験者ではなく脱落した被験者を有効性の解析対象集団に組入れることとした．脱落した被験者が FAS の基準を満たしていない場合は，基準を満たす補充被験者を解析対象集団に組入れることとした．

表 2.7.3.1-4 主要な解析対象集団の定義

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）		小児海外第Ⅰ相試験（P134）		小児海外第Ⅲ相試験（P208）	
FAS		FAS		ITT	
以下の項目にすべて合致した被験者の集団		下記の項目に合致する被験者を除いた集団		以下の項目に合致した被験者の集団	
1.	GCP 不遵守例ではない．	-		-	
2.	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児悪性腫瘍患者	1.	催吐性抗悪性腫瘍剤を投与されていない．	-	
3.	有効性評価期間中にシスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンのいずれかが投与されている．			-	
4.	治験薬が投与され，治験薬投与後に 1 回以上有効性評価が行われている．	2.	治験薬を 1 回も投与されていない．	1	治験薬が投与された患者
		3.	治験薬投与後に 1 回も有効性評価されていない．	-	
5.	グラニセトロン及びデキサメタゾンリン酸エステルがいずれも 1 回以上投与されている．ただし，悪心・嘔吐発現の際に，救済治療で使用される場合は本基準に該当しない．	-		-	

2.7.3.1.4 臨床的有効性評価項目

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

有効性の評価対象期間は，治験薬投与開始 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の投与開始を 0 時間と定義し，0～120 時間を全期間，0～24 時間を急性期，24＜～120 時間を遅発期とした．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における有効性評価項目を以下に示した．

- 全期間，急性期及び遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合
- 全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）
- 全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合
- 悪心なしの患者割合
- 嘔吐の頻度
- 初回嘔吐発現までの時間
- 初回救済治療までの時間
- 初回嘔吐発現若しくは救済治療までの時間

2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

有効性の評価対象期間は，抗悪性腫瘍剤の投与開始を 0 時間と定義し，0～120 時間を全期間，0～24 時間を急性期，24＜～120 時間を遅発期とした．小児海外第Ⅰ相試験（P134）では以下の有効性評価項目について探索的に評価した．

- 全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）
- 全期間，急性期及び遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合
- 嘔吐の頻度

3) 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

有効性の評価対象期間は，催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始を 0 時間と定義し，0～120 時間を全期間，0～24 時間を急性期，24＜～120 時間を遅発期とした．小児海外第Ⅲ相試験（P208）における有効性評価項目を以下に示した．

（主要評価項目）

・ 遅発期における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合

（副次的評価項目）

・ 急性期における Complete Response の患者割合

・ 全期間における Complete Response の患者割合

・ 全期間における嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）

（探索的評価項目）

・ 全期間における嘔吐回数

・ 初回救済治療までの時間

・ 初回嘔吐発現までの時間

・ 救済治療なしの患者割合

2.7.3.1.4.1 有効性評価観察項目の定義

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性は「嘔吐」，「悪心」及び「救済治療」の 3 要素に基づいて評価し，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の有効性は「嘔吐」及び「救済治療」の 2 要素に基づいて評価した．

1） 嘔吐

嘔吐とは，1 回又はそれ以上続く嘔吐（胃の内容物を排泄した行為），又は空嘔吐（胃の内容物の排泄はないが，吐こうとした行為）と定義した．発現した嘔吐が別のイベントかどうかの判別は，少なくとも 1 分間嘔吐がないことと定義した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，被験者が 12 歳以上若しくは 12 歳未満で症状日誌を正確に記載できる場合には，嘔吐した日付，時刻を発現した時に被験者自身で症状日誌に記録し，治験責任医師などが可能な限り毎日被験者に確認することとした．また，被験者が 12 歳未満で症状日誌を正確に記載できない場合は，治験責任医師又は治験分担医師が少なくとも 1 日単位で嘔吐の有無の評価が可能な体制を整えた上で，症状日誌若しくはその他の方法を用いて被験者の 1 日単位の嘔吐の有無を評価し，症状日誌にその結果を記録した．記録された嘔吐，空嘔吐の評価の適切性について可能な限り毎日，被験者若しくは保護者に確認することとした．

小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，嘔吐が発生した時点で被験者，両親若しくは保護者が嘔吐した日時と回数を症状日誌に記載することとした．

2)　悪心

悪心の評価は，治験薬投与開始 6 日目（～治験薬投与開始 8 日目まで可）又は治験中止日に行った．治験責任医師などは，被験者に以下の質問を行い，「はい」又は「いいえ」のいずれかの回答を診療記録に記録した．ただし，被験者本人が悪心の質問に対する回答ができない年齢の場合は，摂食量などを指標として家族の意見などを参考に治験責任医師などが判断した．治験責任医師などが判断した場合は，その旨を症例報告書に記載した．

質問内容：

「今回のがん化学療法を開始してから，普段の生活に困るような悪心（吐き気，むかつき）はありましたか？」

3)　救済治療

救済治療は，発現した悪心・嘔吐を治療するために治験責任医師などが処方した薬剤による処置と定義し，悪心・嘔吐を予防するための処置は不可とした．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では治験責任医師などが，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では被験者／両親若しくは保護者，看護スタッフなどが救済治療の日付，時刻，薬剤名，用量及び使用理由［小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のみ］を記録した．

2.7.3.1.5　試験デザイン

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，ホスアプレピタントを投与する多施設共同非盲検非対照試験として，患者を 12 歳以上 18 歳以下，6 歳以上 12 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び生後 6 カ月以上 2 歳未満の 4 つの年齢層に分類して登録するデザインとした．

小児海外第 I 相試験（P134）は，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者におけるホスアプレピタント及びアプレピタントの投与レジメンの検討を目的とした 5 部構成の多施設共同非盲検試験として，5 部のうち Part I Step B 及び PartⅤでホスアプレピタントを投与，PartⅡ及び PartⅣでアプレピタントを投与，Part I Step A でホスアプレピタント（1 日目）及びアプレピタント（2～3 日目）の両剤を投与することとし，Part I 及び PartⅡの結果などに基づいて PartⅣ及び PartⅤの用量変更を可能とするデザインとした．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）は，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，初回コースではアプレピタント及び標準治療のいずれかを投与する多施設共同二重盲検並行群間比較試験とした（アプレピタントのみを投与する 2～6 コースへの移行は任意とした）．

2.7.3.1.5.1 試験期間

有効性の評価対象期間は，国内外のいずれの試験においても治験薬投与開始 1 日目の最初に投与する抗悪性腫瘍剤の投与開始を 0 時間と定義し，全期間（0～120 時間），急性期（0～24 時間）及び遅発期（24＜～120 時間）とした．なお，0 時間の定義とした抗悪性腫瘍剤の投与開始時間は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始を基準とした．

抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐は急性期（抗悪性腫瘍剤投与開始 24 時間以内）のみでなく遅発期（2 日目以降 5 日目程度）まで持続することから，全期間，急性期及び遅発期における CINV の抑制効果を評価することとした．なお，ホスアプレピタントは成人において全期間，急性期及び遅発期のいずれにも有効性が確認されている．

2.7.3.1.5.2 試験薬の投与方法

1） ホスアプレピタントの投与方法

（1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

a） 12 歳以上 18 歳以下

日本人小児を対象としたアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にアプレピタントを臨床推奨用量（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）経口投与したときの曝露量は，日本人成人に同用量を経口投与した国内薬物動態試験（ONO-7436-02）の曝露量と臨床的に意味のある違いはなかった．したがって，ホスアプレピタントについても，日本人の 12 歳以上 18 歳以下の小児に成人と同一用量を投与したときの曝露量に臨床的に意味のある違いはないと考え，成人の臨床推奨用法・用量と同じ「150 mg を 30 分間かけて単回静脈内投与」を設定した．

b） 生後 6 カ月以上 12 歳未満

外国人小児を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）では，（2）小児海外第 I 相試験（P134）に記述した根拠により，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児の用量として 3.0 mg/kg を設定した．一方，日本人小児の用量について，ホスアプレピタントを静脈内投与したとき及びアプレピタントを経口投与したときのアプレピタントの薬物動態において成人の日本人と外国人で大きな差異はないこと，また 12 歳以上の小児にアプレピタントを経口投与したとき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異はないことから，外国人小児と同様に「ホスアプレピタント 3.0 mg/kg を 60 分間かけて単回静脈内投与」を設定した．ただし，成人の臨床推奨用量である 150 mg を超えないこととした．

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

a) 12 歳以上 17 歳以下

12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与した小児海外第Ⅲ相試験（P097）及び外国人健康成人にアプレピタントを経口投与した海外薬物動態試験（P067）の成績を利用して，アプレピタントを経口投与したときの 12 歳以上 17 歳以下の小児と成人の薬物動態を比較した結果，大きな差異は認められなかった．したがって，12 歳以上 17 歳以下の小児の用量として成人と同じ用法・用量を設定することは可能と判断した．また，当時海外で承認されていた投与方法（1 日目にホスアプレピタント 115 mg を単回静脈内投与し，2～3 日目にアプレピタント 80 mg を経口投与）について，成人と 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児の比較検討を目的として，Part I Step A を設定した．その後，小児海外第Ⅰ相試験（P134）実施中にホスアプレピタント 150 mg の静脈内単回投与が承認されたため，ホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与する Part I Step B を追加した．

b) 生後 6 カ月以上 12 歳未満

生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P134：PartⅡ，P097）及び 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にホスアプレピタントを静脈内投与したときの薬物動態データ（P134：Part I Step A）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では 3.0 mg/kg の 60 分間単回静脈内投与によって，外国人成人にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときと同程度のアプレピタントの曝露量が得られると推定した．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の用法・用量として，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg の 60 分間単回静脈内投与を設定した．ただし，150 mg を超えないこととした．

なお，当初は 1 日目にホスアプレピタント 115 mg 相当量のホスアプレピタント若しくはアプレピタント，2～3 日目にアプレピタント 80 mg を投与することとしていたが，小児海外第Ⅰ相試験（P134）実施中にホスアプレピタント 150 mg の静脈内単回投与が承認されたことから，ホスアプレピタント 150 mg 相当量を 1 日目のみに投与する用法・用量に変更した．

2) アプレピタントの投与方法

(1) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）でアプレピタントを投与した PartⅣでは，生後 0 カ月以上 12 歳未満の外国人小児を対象としたが，生後 0 カ月以上 6 カ月未満の小児が組入れられなかったため，本項では生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児におけるアプレピタントの用法・用量について記載した．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P134：PartⅡ）及び外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P148）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児を対象とする PartⅣの用法・用量として，成人のアプレピタント 3 日間経口投与時と同程度の曝露量が得られると推定された，アプレピタントの 1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg，3 日間経口投与を設定した．ただし，1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg を超えないこととした．

（2） 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

a） 12 歳以上 17 歳以下

12 歳以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与した小児海外第Ⅲ相試験（P097）及び外国人健康成人にアプレピタントを経口投与した海外薬物動態試験（P067）の成績を利用して，アプレピタントを経口投与したときの 12 歳以上 17 歳以下の小児と成人の薬物動態を比較した結果，大きな差異は認められなかった．したがって，12 歳以上 17 歳以下の小児の用量として，成人と同じ，アプレピタントの 1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg，3 日間経口投与を設定した．

b） 生後 6 カ月以上 12 歳未満

外国人小児にアプレピタントを経口投与したときの薬物動態データ（P097，P134 及び P148）に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児への用法・用量として，アプレピタントの 1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg，3 日間経口投与を設定した．ただし，1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg を超えないこととした．

3） 標準治療薬の投与方法

（1） 国内小児臨床試験（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，日本癌治療学会が作成した制吐剤適正使用ガイドライン [1] において，小児 CINV の予防法として，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドの使用が推奨されていることから，標準治療薬として 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを設定した．

5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤としては，国内で最も汎用されているグラニセトロンを使用し，用量は国内で承認されている用量である 40 μg/kg を設定した．5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の投与期間は，小児悪性腫瘍の専門医の意見も踏まえ，アプレピタントの 12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と同様に，原則としてホスアプレピタントの投与日である中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の 1 日目のみとした．ただし，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合は，実臨床における 5-HT_3 受

容体拮抗型制吐剤の使用方法を反映して，2 日目以降であっても中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン 40 μg/kg を追加投与しても良いこととした．また，コルチコステロイドは，静脈内投与が可能であるデキサメタゾンリン酸エステルを選択した．今回の試験立案時に小児悪性腫瘍の専門医に実臨床におけるデキサメタゾンリン酸エステルの用法・用量を確認したところ，12 歳以上の小児に対しては 1～3 日目まで 8 mg/日を使用するとの意見が多かった．一方，12 歳未満の小児に対しては用法・用量についてコンセンサスがなく，医療機関及び担当医師によってデキサメタゾンリン酸エステルの使用実態はその使用の有無を含めて異なることが判明した．しかしながら，調査したすべての専門医から，国内小児臨床試験（ONO-7847-03）では有効性を評価することを踏まえると，標準治療としてデキサメタゾンリン酸エステルを併用する必要があると考えること，及びその用量も治験実施計画書で規定するべきとの意見が得られた．また，日本癌治療学会が作成した制吐剤適正使用ガイドラインで，小児におけるデキサメタゾンリン酸エステルの推奨用量は設定されていないことから，小児悪性腫瘍医が許容するデキサメタゾンリン酸エステルの用量を確認したところ，12 歳以上 18 歳以下で設定したデキサメタゾンリン酸エステルの用量を 12 歳児の平均体重若しくは体表面積で換算した用量であれば可能との回答が得られた．体表面積換算法では体重換算法と比較して小さい年齢層になるほど投与量が多くなることを踏まえ，デキサメタゾンリン酸エステルの用量は，12 歳児の平均体重である約 40 kg[2] を基に体重換算した 0.2 mg/kg を選択した．なお，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタント，及びデキサメタゾンはともに CYP3A4 で代謝されることから，薬物間相互作用を考慮し，ホスアプレピタントの投与日及び 2 日目のデキサメタゾンの用量を 1/2 に減量する必要がある．以上より，12 歳以上の小児に対してはデキサメタゾンリン酸エステルとして 1～2 日目は 4 mg，3 日目は 8 mg とした．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対してはデキサメタゾンリン酸エステルとして 1～2 日目は 0.1 mg/kg，3 日目は 0.2 mg/kg（ただし，1～2 日目は 4 mg，3 日目は 8 mg を超えないこと）とした．

(2)　小児海外第 I 相試験（P134）

制吐剤として小児への使用が承認されているオンダンセトロンは実臨床においても広範に使用されていること，海外臨床薬物相互作用試験（P041）において，アプレピタントを 1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg 投与した場合に，アプレピタントによるオンダンセトロンの薬物動態への影響は認められず，オンダンセトロン及びデキサメタゾンでの標準的な制吐管理によるアプレピタントの薬物動態への重大な影響も認められなかったことから，ホスアプレピタント及びアプレピタントと併用する 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤としてオンダンセト

ロンを選択した．オンダンセトロンの推奨用法・用量は世界各国で異なるため，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では現地の標準治療に従うこととした．

標準治療としてコルチコステロイド（デキサメタゾン）を任意で投与可能とした．なお，アプレピタントは CYP3A4 阻害作用を有するため，ホスアプレピタント投与日の 2 日以内及びアプレピタントの投与日にデキサメタゾンを使用する場合は小児の設定用量の 50%にに減量することとした．

（3） 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

催吐性抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心・嘔吐の予防のための制吐療法のガイドライン [3] では，アプレピタントと 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドの併用が規定されている．5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤としては，小児への使用が承認されているオンダンセトロンを使用し，用量は添付文書にある小児用量若しくは現地の標準治療に従うこととした．オンダンセトロンは治験 1 日目に投与したが，その後は，数日間にわたり抗悪性腫瘍剤を投与する患者であれば，現地の標準治療に従った方法で抗悪性腫瘍剤の投与日に限りオンダンセトロンを予防的に投与してもよいこととした．抗悪性腫瘍剤の投与レジメン終了後にオンダンセトロンを CINV の予防目的で投与することは禁止したが，悪心・嘔吐に対する救済治療としてオンダンセトロンを投与することは可能とした．

医師判断で，制吐治療の一環として小児の CINV に対する標準治療にデキサメタゾンの静脈内投与を併用することは可能とした．デキサメタゾンの用量は，添付文書にある小児用量若しくは現地の標準治療に従って，治験担当医師が選択した．アプレピタント及びデキサメタゾンはともに CYP3A4 で代謝されることから薬物間相互作用を考慮し，アプレピタント投与群ではデキサメタゾンの用量を 50%減量することとした．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の 3 試験の臨床的有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1～表 2.7.3.2-3 に示した．

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性の結果の要約（小児国内臨床試験：ONO-7847-03）

試験名 （試験番号）	試験 報告書 添付場所	投与群 a)	対象患者 主解析対象集団 組入れ被験者数	投与 期間	Complete Response の患者割合
小児 国内臨床試験 （ONO-7847-03）	5.3.5.2-1	12 歳以上 18 歳以下： ホスアプレピタント（1 日目 150 mg）	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者 FAS 27 名	1 日間	全体 全期間：40.7%（11/27 名） 急性期：81.5%（22/27 名） 遅発期：44.4%（12/27 名） 生後 6 カ月以上 2 歳未満 全期間：80.0%（4/5 名） 急性期：80.0%（4/5 名） 遅発期：100.0%（5/5 名） 2 歳以上 6 歳未満 全期間：40.0%（2/5 名） 急性期：80.0%（4/5 名） 遅発期：40.0%（2/5 名） 6 歳以上 12 歳未満 全期間：40.0%（2/5 名） 急性期：100.0%（5/5 名） 遅発期：40.0%（2/5 名） 12 歳以上 18 歳以下 全期間：25.0%（3/12 名） 急性期：75.0%（9/12 名） 遅発期：25.0%（3/12 名）
		生後 6 カ月以上 12 歳未満： ホスアプレピタント（1 日目 3.0 mg/kg）			

a）用法・用量の詳細は表 2.7.3.1-1 に示した．

表 2.7.3.2-2　臨床的有効性の結果の要約（小児海外第Ⅰ相試験：P134）

試験名 （試験番号）	試験 報告書 添付場所	投与群 a)		対象患者 主解析対象集団 組入れ被験者数	投与 期間	Complete Response の患者割合
小児 海外第Ⅰ相試験 （P134）	5.3.3.2-1	12 歳以上 18 歳以下	Part Ⅰ Step A （1 日目ホスアプレピタント 115 mg, 2～3 日目アプレピタント 80 mg） Part Ⅰ Step B （1 日目ホスアプレピタント 150 mg）	中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者 FAS 延べ 123 名（Part Ⅱを含む）	Part Ⅰ Step A 3 日間 Part Ⅰ Step B 1 日間	Part Ⅰ Step A 全期間：18.2%（2/11 名） 急性期：63.6%（7/11 名） 遅発期：25.0%（3/12 名） Part Ⅰ Step B 全期間 72.7%（8/11 名） 急性期：90.9%（10/11 名） 遅発期：72.7%（8/11 名）
		生後 6 カ月以上 12 歳未満	Part Ⅲ （標準治療） Part Ⅳ （1 日目アプレピタント 3.0 mg/kg, 2～3 日目 2.0 mg/kg） Part Ⅴ （1 日目ホスアプレピタント 3.0 mg/kg）		PartⅢ 3 日間 PartⅣ 3 日間 PartⅤ 1 日間	PartⅢ 全期間：10.5%（2/19 名） 急性期：26.3%（5/19 名） 遅発期：15.8%（3/19 名） PartⅣ 全期間：45.0%（9/20 名） 急性期：80.0%（16/20 名） 遅発期：60.0%（12/20 名） PartⅤ 全期間：18.2%（4/22 名） 急性期：72.7%（16/22 名） 遅発期：18.2%（4/22 名）

a）用法・用量の詳細は表 2.7.3.1-2 に示した．

表 2.7.3.2-3　臨床的有効性の結果の要約（小児海外第Ⅲ相試験：P208）

試験名 （試験番号）	試験報告書添付場所	投与群 a)	対象患者 主解析対象集団 組入れ被験者数	投与期間	Complete Response 率
小児 海外第Ⅲ相試験 （P208）	5.3.5.1-1	アプレピタント群 12 歳以上 17 歳以下 （1 日目 125 mg,, 2～3 日目 80 mg） 生後 6 カ月以上 12 歳未満 （1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg）	中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者 ITT 307 名	3 日間	アプレピタント群 遅発期：50.7%**（77/152 名） 急性期：66.4%*　（101/152 名） 全期間：40.1%**（61/152 名） *：p<0.05，**：p<0.01
		標準治療群			標準治療群 遅発期：26.0%　（39/150 名） 急性期：52.0%　（78/150 名） 全期間：20.0%　（30/150 名）

a) 用法・用量の詳細は表 2.7.3.1-1 に示した.

2.7.3.2.1 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象として，ホスアプレピタント 150 mg 若しくは 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を 27 名に 1 日間投与した.

全体の全期間，急性期及び遅発期の Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（以下，CR 率）は，それぞれ 40.7%（11/27 名），81.5%（22/27 名）及び 44.4%（12/27 名）であった.

2.7.3.2.2 小児海外第 I 相試験（P134）

小児海外第 I 相試験（P134）は，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象として，ホスアプレピタント及びアプレピタントの有効性を探索的に評価した．ホスアプレピタント 115 mg（1 日目）及びアプレピタント 80 mg（2～3 日目）を 12 歳以上 17 歳以下の小児 12 名（Part I Step A）に，ホスアプレピタント 150 mg を 12 歳以上 17 歳以下の小児 11 名（Part I Step B）に，オンダンセトロンを生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児 19 名（PartⅢ）に，アプレピタント 3.0 mg/kg（1 日目）及びアプレピタント 2.0 mg/kg（2～3 日目）を生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児 20 名（PartⅣ：PartⅢ完了後に移行した被験者を含む）に，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg を生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児 23 名（PartⅤ：PartⅢ完了後に移行した被験者を含む）に投与した.

各 Part の全期間，急性期及び遅発期における CR 率は，Part I Step A がそれぞれ 18.2%（2/11 名），63.6%（7/11 名）及び 25.0%（3/12 名），Part I Step B がそれぞれ 72.7%（8/11 名），90.9%（10/11 名）及び 72.7%（8/11 名），PartⅢがそれぞれ 10.5%（2/19 名），26.3%（5/19 名）及び 15.8%（3/19 名），PartⅣがそれぞれ 45.0%（9/20 名），80.0%（16/20 名）及び 60.0%（12/20 名），PartⅤがそれぞれ 18.2%（4/22 名），72.7%（16/22 名）及び 18.2%（4/22 名）であった.

2.7.3.2.3 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

小児海外第Ⅲ相試験（P208）は，中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象としてアプレピタント群（12 歳以上 17 歳以下：1 日目にアプレピタント 125 mg，2～3 日目にアプレピタント

80 mg を投与，生後 6 カ月以上 12 歳未満：1 日目にアプレピタント 3.0 mg/kg，2～3 日目にアプレピタント 2.0 mg/kg を投与，いずれの年齢層においてもオンダンセトロンを 1 日目に投与）と標準治療群（オンダンセトロン単回投与）を比較してアプレピタントの有効性を評価した.

全期間，急性期及び遅発期の CR 率は，アプレピタント群でそれぞれ 40.1%（61/152 名），66.4%（77/152 名）及び 50.7%（101/152 名），標準治療群で 20.0%（30/150 名），52.0%（78/150 名）及び 26.0%（39/150 名）であった.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全試験における試験対象集団

2.7.3.1.1 対象患者に示したように，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の対象患者は，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者とした．小児海外第 I 相試験（P134）におけるホスアプレピタント若しくはアプレピタントの投与対象は，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者とした．小児海外第Ⅲ相試験（P208）の対象患者は，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者とした.

2.7.3.3.1.2 各試験の中止・脱落理由の内訳

各試験の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-4 に示した.

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，試験を中止した被験者はいなかった.

小児海外第 I 相試験（P134）の Part I （12 歳以上 17 歳以下）における試験中止は Step A で被験者による同意撤回が 1 名，PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ（生後 6 カ月以上 12 歳以下）における試験中止は，治験担当医師の判断による中止が 1 名（PartⅣ）及び有害事象発現による中止が 1 名（PartⅤ）であった.

小児海外第Ⅲ相試験（P208）における試験中止は，アプレピタント群で有害事象発現による中止が 2 名，プロトコールからの逸脱が 2 名及び被験者による同意撤回が 1 名であった．標準治療群では，治験担当医師の判断による中止が 1 名及び被験者による同意撤回が 2 名で

あった．治験薬の投与中止は，アプレピタント群で有害事象発現による中止が 2 名及びコンプライアンス違反が 1 名，標準治療群で被験者による同意撤回が 1 名であった．

表 2.7.3.3-1　中止・脱落理由の内訳（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

年齢層			生後6カ月以上2歳未満		2歳以上6歳未満		6歳以上12歳未満		12歳以上18歳以下		全体	
被験者区分			該当者数	割合(%)	該当者数	割合(%)	該当者数	割合(%)	該当者数	割合(%)	該当者数	割合(%)
対象者数			5		5		5		12		27	
治験中止・脱落者数			0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
中止・脱落理由	同意が撤回されたため	有害事象発現	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		症状悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		その他の理由による同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	選択基準を満たしていないことが判明したため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	除外基準に抵触していることが判明したため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	有害事象発現により継続困難なため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	来院せず，治験の継続ができなくなったため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	原疾患悪化により継続困難なため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他，治験責任医師が継続困難と判断したため		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.3.3-2　中止・脱落理由の内訳（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11		23	
Trial Disposition						
Completed	11	(91.7)	11	(100.0)	22	(95.7)
Discontinued	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.3)
Withdrawal By Subject	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.3)
Subject Study Medication Disposition						
Completed	11	(91.7)	11	(100.0)	22	(95.7)
Discontinued	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.3)
Withdrawal By Subject	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.3)

Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.

Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-3　中止・脱落理由の内訳（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19	(100.0)	20	(100.0)	23	(100.0)
Trial Disposition						
Completed	19	(100.0)	19	(95.0)	22	(95.7)
Discontinued	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
Subject Study Medication Disposition						
Completed	19	(100.0)	19	(95.0)	22	(95.7)
Discontinued	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)

Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition, Protocol Milestone based on the latest corresponding disposition record.

Part IV: Day 1 – aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 – aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

表 2.7.3.3-4　中止・脱落理由の内訳（P208）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	155		152		307	
Study Disposition						
Completed	150	(96.8)	149	(98.0)	299	(97.4)
Discontinued	5	(3.2)	3	(2.0)	8	(2.6)
Adverse Event	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Protocol Violation	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Withdrawal By Subject	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(1.0)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Medication Disposition						
Completed	149	(96.1)	149	(98.0)	298	(97.1)
Did Not Take Study Medication	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
Discontinued	3	(1.9)	1	(0.7)	4	(1.3)
Adverse Event	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Each subject is counted once for Study Disposition, Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.
Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting.

2.7.3.3.1.3　各試験における人口統計学的データ及び他の基準値

各試験における人口統計学的データ及び他の基準値を表 2.7.3.6-1～表 2.7.3.6-4 に示した.

性別は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では男児患者が女児患者より多く，小児海外第Ⅰ相試験（P134）ではいずれのパートにおいても女児患者が男児患者より多かった.

平均年齢±標準偏差は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では 9.4±6.2 歳，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では Part Ⅰ Step A で 13.7±1.2 歳（164.9±14.9 カ月），Part Ⅰ Step B で 15.5±1.7 歳（185.7±19.9 カ月），PartⅢで 4.5±3.3 歳（54.5±39.1 カ月），PartⅣで 4.3±3.2 歳（51.8±38.0 カ月），PartⅤで 4.8±3.3 歳（57.8±39.6 カ月），小児海外第Ⅲ相試験（P208）ではアプレピタント群で 8.1±5.3 歳（97.7±63.2 カ月），標準治療群で 8.3±5.1 歳（99.4±60.9 カ月）であった．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の各年齢層で目標症例数を設定して組入れを行い，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，各 Part で組入れる小児患者の年齢層を設定し，Part Ⅰ には 12 歳以上 17 歳以下の小児患者，PartⅢ～Ⅴには生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児患者を組み入れた．なお，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，年齢層ごとに目標症例数を設定した被験者の組入れは行わなかった.

がん腫は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の全体で最も多かったのは Ewing 腫瘍及び横紋筋肉腫が 22.2%（6/27 名）であり，各年齢層で最も多かったのは生後 6 カ月以上 2 歳未満で横紋筋肉腫が 40.0%（2/5 名），2 歳以上 6 歳未満で神経芽腫が 40.0%（2/5 名），6 歳以

上 12 歳未満で Ewing 腫瘍が 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳以下で Ewing 腫瘍及び骨肉腫が 25.0%（3/12 名）であった．小児海外第 I 相試験（P134）で最も多かったがん腫は，Part I Step A でユーイング肉腫が 41.7%（5/12 名），Part I Step B で骨肉腫が 81.8%（9/11 名），PartⅢで髄芽腫及び神経芽腫が 21.1%（4/19 名），PartⅣで胎児性横紋筋肉腫，髄芽腫及び神経芽腫が 20.0%（4/20 名），PartⅤで髄芽腫が 21.7%（5/23 名）であった．小児海外第Ⅲ相試験（P208）で最も多かったがん腫は，アプレピタント群及び標準治療群のいずれもユーイング肉腫及び骨肉腫であり，アプレピタント群でいずれも 11.2%（17/152 名），標準治療群でいずれも 10.7%（16/150 名）であった．

シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチンの治験薬投与開始 6 日目までの総投与量（平均値±標準偏差）について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，それぞれ 94.36±17.66 mg/m^2，1695.02±746.90 mg/m^2 及び 441.73 mg/m^2 であった．小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチンの投与量に関するデータを収集していなかったことから表記していない．

2.7.3.3.1.4 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）のいずれにおいても，ホスアプレピタントの CINV に対する有効性評価への影響を考慮して，抗悪性腫瘍剤の投与以外の理由により悪心・嘔吐が発現する可能性がある症候性の脳腫瘍患者を試験の対象から除外した．また，試験全体の催吐刺激を標準化するために，超大量化学療法による催吐刺激，及びがん化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者を除外した．有効性評価の観点から上記の患者は試験対象集団から除外したが，ホスアプレピタントの有効性が期待できない集団ではないため，ホスアプレピタントの小児適応の承認後は，このような患者にもホスアプレピタントが投与される可能性はあると考える．

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）

1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

CR 率を評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-5 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期の CR 率は，それぞれ 40.7%（11/27 名），81.5%（22/27 名）及び 44.4%（12/27 名）であった．

表 2.7.3.3-5 Complete Response の患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	Complete Response の患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	11 / 27	(40.7)	[22.4, 61.2]
急性期	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	12歳以上18歳以下	9 / 12	(75.0)	[42.8, 94.5]
	全体	22 / 27	(81.5)	[61.9, 93.7]
遅発期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	12 / 27	(44.4)	[25.5, 64.7]

（ ）内は割合（%）を示す.
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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
投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始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
投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始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
投与開始後24<～120時間
a）Clopper-Pearson正確法により算出した.

【年齢層別の結果】

年齢層別の CR 率を表 2.7.3.3-6 に示した.

年齢層別の全期間の CR 率は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 40.0%（2/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下で 25.0%（3/12 名）であった．急性期の CR 率は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 80.0%（4/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳以下で 75.0%（9/12 名）であった．遅発期の CR 率は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳以下で 25.0%（3/12 名）であった．生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の CR 率は 53.3%（8/15 名）であり，12 歳以上 18 歳以下の 25.0%（3/12 名）と比較して数値的に高かった.

表 2.7.3.3-6　Complete Response の患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	Complete Response の患者割合
全期間	生後 6 カ月以上 12 歳未満	8/15　(53.3)
	12 歳以上 18 歳以下	3/12　(25.0)
	全体	11/27　(40.7)
急性期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	13/15　(86.7)
	12 歳以上 18 歳以下	9/12　(75.0)
	全体	22/27　(81.5)
遅発期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	9/15　(60.0)
	12 歳以上 18 歳以下	3/12　(25.0)
	全体	12/27　(44.4)

（ ）内は割合（%）を示す.
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始 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投与開始後 0～120 時間
急性期：治験薬投与開始 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投与開始後 0～24 時間
遅発期：治験薬投与開始 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投与開始後 24<～120 時間

2)　小児海外第 I 相試験（P134）

Part I 及び PartⅢ，Ⅳ，Ⅴの CR 率を，評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別にそれぞれ表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に示した.

全期間の CR 率は，Part I Step A 18.2%（2/11 名），Part I Step B 72.7%（8/11 名），PartⅢ10.5%（2/19 名），PartⅣ45.0%（9/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間の CR 率（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して大きな差異は認められなかった.

急性期の CR 率は，Part I Step A 63.6%（7/11 名），Part I Step B 90.9%（10/11 名），PartⅢ26.3%（5/19 名），PartⅣ80.0%（16/20 名），PartⅤ72.7%（16/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の急性期の CR 率（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して数値的に高かった.

遅発期の CR 率は，Part I Step A 25.0%（3/12 名），Part I Step B 72.7%（8/11 名），PartⅢ15.8%（3/19 名），PartⅣ60.0%（12/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の遅発期の CR 率（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して大きな差異は認められなかった.

表 2.7.3.3-7　Complete Response の患者割合（P134：Part Ⅰ）

Phase	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	7 / 11	63.6 (30.8, 89.1)	10 / 11	90.9 (58.7, 99.8)
Delayed	3 / 12	25.0 (5.5, 57.2)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)
Overall	2 / 11	18.2 (2.3, 51.8)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-8　Complete Response の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Phase	Ondansetron (Part Ⅲ)		Aprepitant Regimen (Part Ⅳ)		Fosaprepitant Regimen (Part Ⅴ)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	5 / 19	26.3 (9.1, 51.2)	16 / 20	80.0 (56.3, 94.3)	16 / 22	72.7 (49.8, 89.3)
Delayed	3 / 19	15.8 (3.4, 39.6)	12 / 20	60.0 (36.1, 80.9)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)
Overall	2 / 19	10.5 (1.3, 33.1)	9 / 20	45.0 (23.1, 68.5)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

【年齢層別の結果】

Part Ⅰ及びPartⅢ，Ⅳ，Ⅴの年齢層別のCR率を表2.7.3.3-9に示した．

PartⅢの年齢層別の全期間のCR率は，生後6カ月以上2歳未満で16.7%（1/6名），2歳以上6歳未満で16.7%（1/6名），6歳以上12歳未満で0.0%（0/7名）であった．PartⅣの年齢層別の全期間のCR率は，生後6カ月以上2歳未満で42.9%（3/7名），2歳以上6歳未満で33.3%（2/6名），6歳以上12歳未満で57.1%（4/7名）であった．PartⅤの年齢層別の全期間のCR率は，生後6カ月以上2歳未満で28.6%（2/7名），2歳以上6歳未満で28.6%（2/7名），6歳以上12歳未満で0.0%（0/8名）であった．ホスアプレピタントが投与されたPartⅤについて，生後6カ月以上2歳未満及び2歳以上6歳未満のCR率は標準治療（PartⅢ）を数値的に上回ったが，6歳以上12歳未満ではComplete Responseが得られた患者は認められなかった．いずれの年齢層においても，アプレピタントが投与されたPartⅣのCR率がPartⅢ及びPartⅤと比較して数値的に高かった．

生後6カ月以上12歳未満の小児における全期間及び遅発期のCR率（PartⅤ）はいずれも18.2%（4/22名）であり，12歳以上17歳以下の小児における同じ期間で評価したCR率（Part Ⅰ Step B）の72.7%（8/11名）と比較して低かった．

表 2.7.3.3-9 Complete Response の患者割合（全期間）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Subgroup	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Age Group						
6 months to <2 years	1 / 6	16.7 (0.4, 64.1)	3 / 7	42.9 (9.9, 81.6)	2 / 7	28.6 (3.7, 71.0)
2 years to <6 years	1 / 6	16.7 (0.4, 64.1)	2 / 6	33.3 (4.3, 77.7)	2 / 7	28.6 (3.7, 71.0)
6 years to <12 years	0 / 7	0.0 (0.0, 41.0)	4 / 7	57.1 (18.4, 90.1)	0 / 8	0.0 (0.0, 36.9)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

3) 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

CR 率を，評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-10 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期における CR 率は，アプレピタント群で 40.1%（61/152 名），66.4%（101/152 名）及び 50.7%（77/152 名）であり，標準治療群で 20.0%（30/150 名），52.0%（78/150 名）及び 26.0%（39/150 名）であった．アプレピタント群の CR 率は，いずれの評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）においても標準治療群と比較して有意に高かった．

表 2.7.3.3-10 Complete Response の患者割合（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Acute Phase	101 / 152 (66.4) *	78 / 150 (52.0)
Delayed Phase	77 / 152 (50.7) **	39 / 150 (26.0)
Overall Phase	61 / 152 (40.1) **	30 / 150 (20.0)

* $p<0.05$ when compared with Control Regimen.
** $p<0.01$ when compared with Control Regimen.
† Complete Response = No vomiting or retching and no use of rescue medication.
Treatment comparison is made using the CMH test stratified by age group, use of dexamethasone as an antiemetic in Cycle 1, and receipt of a Very High Risk emetogenic chemotherapy agent in Cycle 1.
n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy.

【年齢層別の結果】

年齢層別の CR 率を表 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-12 に示した．

アプレピタント群の年齢層別の全期間の CR 率は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 47.4%（9/19 名），2 歳以上 6 歳未満で 48.9%（22/45 名），6 歳以上 12 歳未満で 29.3%（12/41 名）であった．標準治療群の年齢層別の全期間の CR 率は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で

25.0%（4/16 名），2 歳以上 6 歳未満で 30.2%（13/43 名），6 歳以上 12 歳未満で 20.9%（9/43 名）であった．アプレピタント群の CR 率は，いずれの年齢層においても標準治療群と比較して数値的に高かった．

全期間における生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下の CR 率は，それぞれアプレピタント群で 41.0%（43/105 名）及び 38.3%（18/47 名），標準治療群で 25.5%（26/102 名）及び 8.3%（4/48 名）であり，いずれもアプレピタント群が標準治療群を数値的に上回っていた．生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の標準治療群の CR 率は，12 歳以上 17 歳以下と比較して高かったが，アプレピタント群では大きな差は認められなかった．

表 2.7.3.3-11　Complete Response の患者割合（全期間）（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Age Group		
6 months to <2 years	9/19 (47.4)	4/16 (25.0)
2 years to <6 years	22/45 (48.9)	13/43 (30.2)
6 years to <12 years	12/41 (29.3)	9/43 (20.9)
12 years to 17 years	18/47 (38.3)	4/48 (8.3)

n/m=Number of patients with desired response/number of patients included in time point

表 2.7.3.3-12　Complete Response の患者割合（全期間）（P208）

	Apprepitant Regimen n/m(%)	Comtrol Regimen n/m(%)
Age Group		
6months to <12 years	43/105 (41.0)	26/102 (25.5)
12years to 17years	18/47 (38.3)	4/48 (8.3)

n/m=Number of patients with desired response/number of patients included in time point

2.7.3.3.2.2　　嘔吐の評価

1）　嘔吐なしの患者割合

（1）　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

救済治療の有無に関わらず嘔吐を発現しなかった患者割合（以下，嘔吐なしの患者割合）を評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期の嘔吐なしの患者割合は，それぞれ 40.7%（11/27 名），81.5%（22/27 名），44.4%（12/27 名）であった．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の嘔吐なしの患者割合は 53.3%（8/15 名）であり，12 歳以上 18 歳以下の 25.0%（3/12 名）と比較して数値的に高かった．

表 2.7.3.3-13　嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	嘔吐なしの患者割合	95%信頼区間[a)]
全期間	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5 (80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	2 / 5 (40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5 (40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12 (25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	11 / 27 (40.7)	[22.4, 61.2]
急性期	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5 (80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	4 / 5 (80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	5 / 5 (100.0)	[47.8, 100.0]
	12歳以上18歳以下	9 / 12 (75.0)	[42.8, 94.5]
	全体	22 / 27 (81.5)	[61.9, 93.7]
遅発期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5 (100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	2 / 5 (40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5 (40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12 (25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	12 / 27 (44.4)	[25.5, 64.7]

（ ）内は割合（%）を示す.
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始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投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始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投与開始後24<～120時間
a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

表 2.7.3.3-14　嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	嘔吐なしの患者割合
全期間	生後 6 カ月以上 12 歳未満	8/15 (53.3)
	12 歳以上 18 歳以下	3/12 (25.0)
	全体	11/27 (40.7)
急性期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	13/15 (86.7)
	12 歳以上 18 歳以下	9/12 (75.0)
	全体	22/27 (81.5)
遅発期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	9/15 (60.0)
	12 歳以上 18 歳以下	3/12 (25.0)
	全体	12/27 (44.4)

（ ）内は割合（%）を示す.
全期間：治験薬投与開始 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投与開始後 0～120 時間
急性期：治験薬投与開始 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投与開始後 0～24 時間
遅発期：治験薬投与開始 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投与開始後 24<～120 時間

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

嘔吐なしの患者割合を評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-16 に示した．

全期間の嘔吐なしの患者割合は，Part Ⅰ Step A 27.3%（3/11 名），Part Ⅰ Step B 72.7%（8/11 名），PartⅢ10.5%（2/19 名），PartⅣ45.0%（9/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間の嘔吐なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して大きな差異は認められなかった．急性期の嘔吐なしの患者割合は，Part Ⅰ Step A 72.7%（8/11 名），Part Ⅰ Step B 90.9%（10/11 名），PartⅢ26.3%（5/19 名），PartⅣ80.0%（16/20 名），PartⅤ72.7%（16/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満及び急性期の嘔吐なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して数値的に高かった．遅発期の嘔吐なしの患者割合は，Part Ⅰ Step A 33.3%（4/12 名），Part Ⅰ Step B 72.7%（8/11 名），PartⅢ15.8%（3/19 名），PartⅣ60.0%（12/20 名），PartⅤ18.2%（4/22 名）であり，ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の遅発期の嘔吐なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して大きな差異は認められなかった．

生後 6 カ月以上 12 歳未満における全期間の嘔吐なしの患者割合（PartⅤ）は 18.2%（4/22 名）であり，12 歳以上 17 歳以下の小児における嘔吐なしの患者割合（Part Ⅰ Step B）の 72.7%（8/11 名）と比較して低かった．

表 2.7.3.3-15 嘔吐なしの患者割合（P134：Part Ⅰ）

Phase	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)	10 / 11	90.9 (58.7, 99.8)
Delayed	4 / 12	33.3 (9.9, 65.1)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)
Overall	3 / 11	27.3 (6.0, 61.0)	8 / 11	72.7 (39.0, 94.0)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
No Vomiting = No emesis or retching or dry heaves (regardless of rescue therapy).
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-16　嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Phase	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	5 / 19	26.3 (9.1, 51.2)	16 / 20	80.0 (56.3, 94.3)	16 / 22	72.7 (49.8, 89.3)
Delayed	3 / 19	15.8 (3.4, 39.6)	12 / 20	60.0 (36.1, 80.9)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)
Overall	2 / 19	10.5 (1.3, 33.1)	9 / 20	45.0 (23.1, 68.5)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
No Vomiting = No emesis or retching or dry heaves (regardless of rescue therapy).
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

（3）　小児海外第Ⅲ相試験（P208）

嘔吐なしの患者割合を評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-18 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合は，アプレピタント群で 46.7%（71/152 名），71.1%（108/152 名）及び 55.3%（84/152 名）であり，標準治療群で 21.3%（32/150 名），53.3%（80/150 名）及び 28.0%（42/150 名）であった．アプレピタント群の嘔吐なしの患者割合は，いずれの評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）においても標準治療群と比較して有意に高かった．

全期間における生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下の嘔吐なしの患者割合は，それぞれアプレピタント群で 45.7%（48/105 名）及び 48.9%（23/47 名），標準治療群で 26.5%（27/102 名）及び 10.4%（5/48 名）であり，いずれもアプレピタント群が標準治療群を数値的に上回っていた．生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の標準治療群の嘔吐なしの患者割合は，12 歳以上 17 歳以下と比較して高かったが，アプレピタント群では大きな差異は認められなかった．

表 2.7.3.3-17　嘔吐なしの患者割合（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Acute Phase	108 / 152 (71.1) **	80 / 150 (53.3)
Delayed Phase	84 / 152 (55.3) **	42 / 150 (28.0)
Overall Phase	71 / 152 (46.7) **	32 / 150 (21.3)

* p<0.05 when compared with Control Regimen.
** p<0.01 when compared with Control Regimen.
† No Vomiting = No emesis or retching or dry heaves.
Treatment comparison is made using the CMH test stratified by age group, use of dexamethasone as an antiemetic in Cycle 1, and receipt of a Very High Risk emetogenic chemotherapy agent in Cycle 1.
n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy.

表 2.7.3.3-18　嘔吐なしの患者割合（全期間）（P208）

Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Overall Phase	48 / 105 (45.7%)	23 / 47 (48.9%)	27 / 102 (26.5%)	5 / 48 (10.4%)

n/m=Number of patients with desired response/number of patients included in time point

2) 嘔吐の頻度

(1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

症状日誌を自身で記載できる小児において，嘔吐を発現した患者割合を嘔吐の頻度別に表2.7.3.3-19に示した．症状日誌を自身で記載できる患者は6歳以上12歳未満で5名中1名，12歳以上18歳以下で12名中12名であり，生後6カ月以上6歳未満で嘔吐の有無を自身で判断した患者はいなかった．全被験者のうち全期間に3回以上の嘔吐を認めた患者の割合は全体で53.8%（7/13名）であった．

表 2.7.3.3-19 嘔吐の頻度別の患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FASかつ症状日誌を自身で記載できる患者

評価対象期間	年齢層	嘔吐の頻度（回） 0		1，2		>=3		対象者数
全期間	生後6カ月以上2歳未満							
	2歳以上6歳未満							
	6歳以上12歳未満	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
	12歳以上18歳以下	3	(25.0)	2	(16.7)	7	(58.3)	12
	全体	4	(30.8)	2	(15.4)	7	(53.8)	13
急性期	生後6カ月以上2歳未満							
	2歳以上6歳未満							
	6歳以上12歳未満	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
	12歳以上18歳以下	9	(75.0)	2	(16.7)	1	(8.3)	12
	全体	10	(76.9)	2	(15.4)	1	(7.7)	13
遅発期	生後6カ月以上2歳未満							
	2歳以上6歳未満							
	6歳以上12歳未満	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
	12歳以上18歳以下	3	(25.0)	2	(16.7)	7	(58.3)	12
	全体	4	(30.8)	2	(15.4)	7	(53.8)	13

（ ）内は割合（%）を示す．
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始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投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始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投与開始後24<～120時間

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

嘔吐を発現した患者割合を嘔吐の頻度別に表2.7.3.3-20及び表2.7.3.3-21に示した．全期間で3回以上の嘔吐を認めた患者の割合はPart I Step A 45.5%（5/11名），Part I Step B 0.0%（0/11名），PartⅢ78.9%（15/19名），PartⅣ40.0%（8/20名），PartⅤ50.0%（11/22名）であった．生後6カ月以上12歳未満の小児における全期間で3回以上の嘔吐を発現した患者割合（PartⅤ）は，12歳以上17歳以下（Part I Step B）と比較して数値的に高かった．

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.3.3-20　嘔吐の頻度別の患者割合（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) n/m (%)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) n/m (%)
No vomiting	3/11 (27.3)	8/11 (72.7)
1 episode of vomiting	2/11 (18.2)	2/11 (18.2)
2 episodes of vomiting	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)
3 episodes of vomiting	1/11 (9.1)	0/11 (0.0)
>3 episodes of vomiting	4/11 (36.4)	0/11 (0.0)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-21　嘔吐の頻度別の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III) n/m (%)	Aprepitant Regimen (Part IV) n/m (%)	Fosaprepitant Regimen (Part V) n/m (%)
No vomiting	2/19 (10.5)	9/20 (45.0)	4/22 (18.2)
1 episode of vomiting	1/19 (5.3)	2/20 (10.0)	5/22 (22.7)
2 episodes of vomiting	1/19 (5.3)	1/20 (5.0)	2/22 (9.1)
3 episodes of vomiting	2/19 (10.5)	1/20 (5.0)	1/22 (4.5)
>3 episodes of vomiting	13/19 (68.4)	7/20 (35.0)	10/22 (45.5)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

(3)　小児海外第Ⅲ相試験（P208）

嘔吐を発現した患者割合を嘔吐の頻度別に表 2.7.3.3-22～表 2.7.3.3-24 に示した．急性期及び遅発期で 3 回以上の嘔吐を認めた患者の割合はアプレピタント群でそれぞれ 11.2%（17/152 名），27.0%（41/152 名），標準治療群でそれぞれ 22.0%（33/150 名），49.3%（74/150 名）であった．生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下について，全期間に 3 回以上の嘔吐を発現した患者割合は，それぞれアプレピタント群で 26.7%（28/105 名）及び 42.6%（20/47 名），標準治療群で 51.0（52/102 名）及び 66.7%（32/48 名）であり，いずれの群も生後 6 カ月以上 12 歳未満は 12 歳以上 17 歳以下と比較して低かった．

表 2.7.3.3-22　嘔吐の頻度別の患者割合（急性期）（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
No vomiting	108/152 (71.1)	80/150 (53.3)
1 episode of vomiting	22/152 (14.5)	24/150 (16.0)
2 episodes of vomiting	5/152 (3.3)	12/150 (8.0)
3 episodes of vomiting	7/152 (4.6)	7/150 (4.7)
>3 episodes of vomiting	10/152 (6.6)	26/150 (17.3)

† Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy.
n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point.

表 2.7.3.3-23　嘔吐の頻度別の患者割合（遅発期）（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
No vomiting	84/152 (55.3)	42/150 (28.0)
1 episode of vomiting	18/152 (11.8)	17/150 (11.3)
2 episodes of vomiting	9/152 (5.9)	16/150 (10.7)
3 episodes of vomiting	11/152 (7.2)	12/150 (8.0)
>3 episodes of vomiting	30/152 (19.7)	62/150 (41.3)
† Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy. n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point.		

表 2.7.3.3-24　嘔吐の頻度別の患者割合（全期間）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
No vomiting	48 / 105 (45.7%)	23 / 47 (48.9%)	27 / 102 (26.5%)	5 / 48 (10.4%)
1 episode of vomiting	24 / 105 (22.9%)	3 / 47 (6.4%)	12 / 102 (11.8%)	7 / 48 (14.6%)
2 episodes of vomiting	5 / 105 (4.8%)	1 / 47 (2.1%)	10 / 102 (9.8%)	4 / 48 (8.3%)
3 episodes of vomiting	4 / 105 (3.8%)	4 / 47 (8.5%)	9 / 102 (8.8%)	1 / 48 (2.1%)
>3 episodes of vomiting	24 / 105 (22.9%)	16 / 47 (34.0%)	43 / 102 (42.2%)	31 / 48 (64.6%)

n/m=Number of patients with desired response/number of patients included in time point

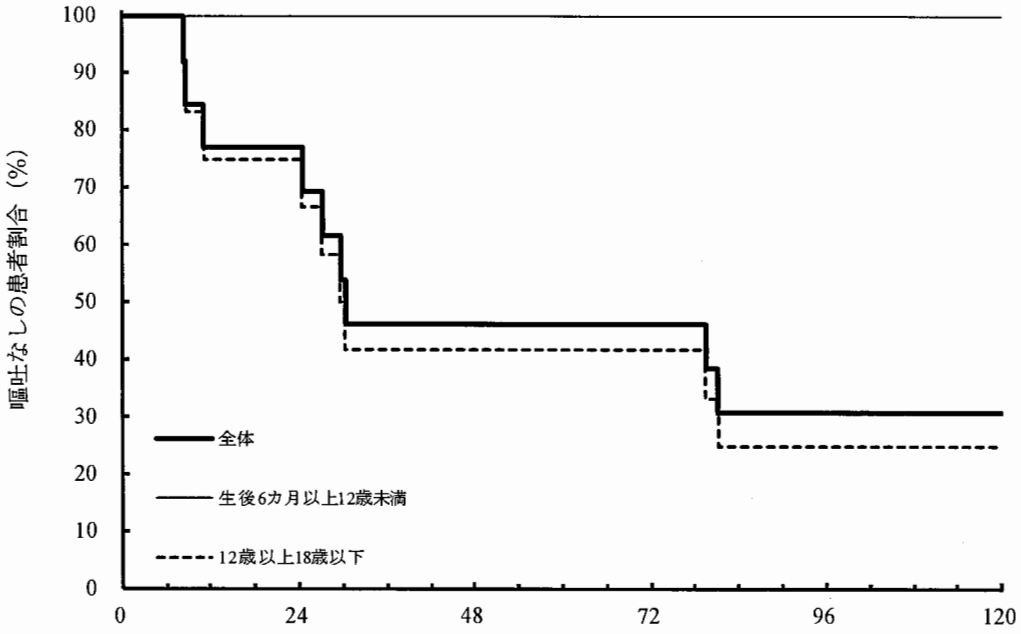
3) 初回嘔吐発現までの時間

初回嘔吐発現までの時間として，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移を示した．また，標準治療群を設定し，被験者数の多い小児海外第Ⅲ相試験（P208）についても，Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移を示した．

(1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移を図 2.7.3.3-1 に示した．嘔吐なしの患者は，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始から 24 時間付近で減少する傾向が認められた．

図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの（全期間）患者割合の推移（ONO-7847-03）



治験薬投与開始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の投与開始からの時間（時間）

解析対象集団：FASかつ症状日誌を自身で記載できる患者

At risk数	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間
全体	10	6	6	4	4
生後6カ月以上12歳未満	1	1	1	1	1
12歳以上18歳以下	9	5	5	3	3

(2) 小児海外第Ⅲ相試験（P208）

Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移を図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示した．生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下のいずれにおいても，嘔吐なしの患者割合は抗悪性腫瘍剤投与後 6 時間頃以降 120 時間後まで，アプレピタント群が標準治療群と比較して高く推移した．

図 2.7.3.3-2 Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（P208：生後 6 カ月以上 12 歳未満）

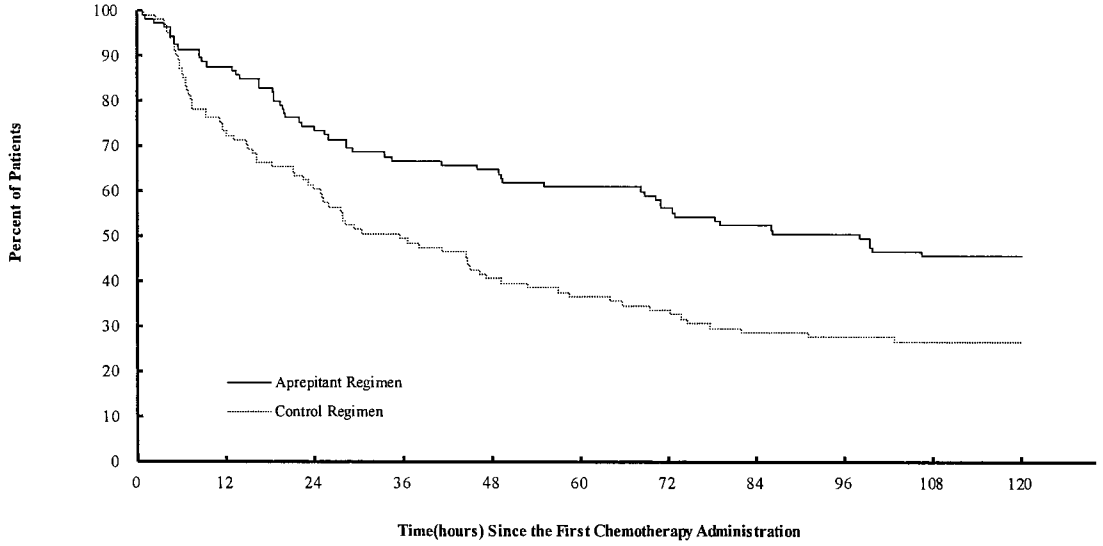
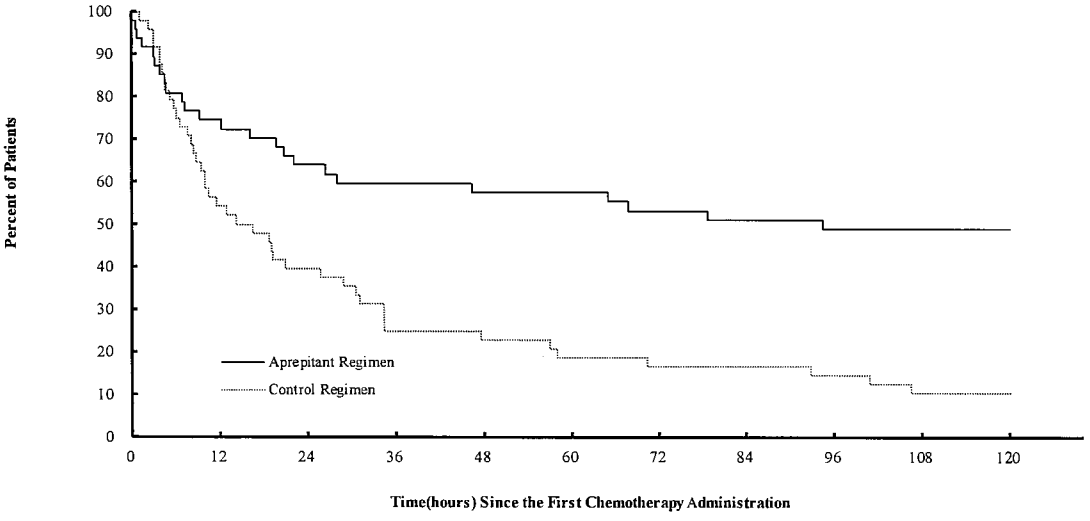


図 2.7.3.3-3 Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（P208：12 歳以上 17 歳以下）



2.7.3.3.2.3　　救済治療の評価

1)　救済治療なしの患者割合

(1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

救済治療なしの患者割合を，評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合は，それぞれ 70.4%（19/27 名），96.3%（26/27 名）及び 70.4%（19/27 名）であった．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の救済治療なしの患者割合は 80.0%（12/15 名）であり，12 歳以上 18 歳以下の 58.3%（7/12 名）と比較して高かった．

表 2.7.3.3-25　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	救済治療なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	3 / 5	(60.0)	[14.7, 94.7]
	12歳以上18歳以下	7 / 12	(58.3)	[27.7, 84.8]
	全体	19 / 27	(70.4)	[49.8, 86.2]
急性期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	6歳以上12歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	12歳以上18歳以下	11 / 12	(91.7)	[61.5, 99.8]
	全体	26 / 27	(96.3)	[81.0, 99.9]
遅発期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	3 / 5	(60.0)	[14.7, 94.7]
	12歳以上18歳以下	7 / 12	(58.3)	[27.7, 84.8]
	全体	19 / 27	(70.4)	[49.8, 86.2]

（ ）内は割合（%）を示す．
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始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投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始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投与開始後24<～120時間
a) Clopper-Pearson正確法により算出した．

表 2.7.3.3-26　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	救済治療なしの患者割合
全期間	生後 6 カ月以上 12 歳未満	12/15　(80.0)
	12 歳以上 18 歳以下	7/12　(58.3)
	全体	19/27　(70.4)
急性期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	15/15　(100.0)
	12 歳以上 18 歳以下	11/12　(91.7)
	全体	26/27　(96.3)
遅発期	生後 6 カ月以上 12 歳未満	12/15　(80.0)
	12 歳以上 18 歳以下	7/12　(58.3)
	全体	19/27　(70.4)

（ ）内は割合（%）を示す.
全期間：治験薬投与開始 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投与開始後 0～120 時間
急性期：治験薬投与開始 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投与開始後 0～24 時間
遅発期：治験薬投与開始 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投与開始後 24<～120 時間

(2)　小児海外第 I 相試験（P134）

救済治療なしの患者割合を，評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-27 及び表 2.7.3.3-28 に示した.

全期間の救済治療なしの患者割合は，Part I Step A 45.5%（5/11 名），Part I Step B 90.9%（10/11 名），PartⅢ52.6%（10/19 名），PartⅣ95.0%（19/20 名），PartⅤ63.6%（14/22 名）であった．ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間の救済治療なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して数値的に高かった.

急性期の救済治療なしの患者割合は，Part I Step A 81.8%（9/11 名），Part I Step B 100.0%（11/11 名），PartⅢ73.7%（14/19 名），PartⅣ95.0%（19/20 名），PartⅤ95.5%（21/22 名）であった．ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の急性期の救済治療なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して数値的に高かった.

遅発期の救済治療なしの患者割合は，Part I Step A 41.7%（5/12 名），Part I Step B 90.9%（10/11 名），PartⅢ52.6%（10/19 名），PartⅣ100.0%（20/20 名），PartⅤ63.6%（14/22 名）であった．ホスアプレピタントが投与された生後 6 カ月以上 12 歳未満の遅発期の救済治療なしの患者割合（PartⅤ）は，標準治療（PartⅢ）と比較して数値的に高かった.

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の救済治療なしの患者割合（PartⅤ）は，12 歳以上 17 歳以下の（Part I Step B）と比較して数値的に低かった.

表 2.7.3.3-27　救済治療なしの患者割合（P134：Part Ⅰ）

Phase	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	9 / 11	81.8 (48.2, 97.7)	11 / 11	100.0 (71.5, 100.0)
Delayed	5 / 12	41.7 (15.2, 72.3)	10 / 11	90.9 (58.7, 99.8)
Overall	5 / 11	45.5 (16.7, 76.6)	10 / 11	90.9 (58.7, 99.8)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
No Rescue Therapy = Patient did not use medication to relieve symptoms of nausea or vomiting.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-28　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Phase	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Acute	14 / 19	73.7 (48.8, 90.9)	19 / 20	95.0 (75.1, 99.9)	21 / 22	95.5 (77.2, 99.9)
Delayed	10 / 19	52.6 (28.9, 75.6)	20 / 20	100.0 (83.2, 100.0)	14 / 22	63.6 (40.7, 82.8)
Overall	10 / 19	52.6 (28.9, 75.6)	19 / 20	95.0 (75.1, 99.9)	14 / 22	63.6 (40.7, 82.8)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
No Rescue Therapy = Patient did not use medication to relieve symptoms of nausea or vomiting.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

（3）　小児海外第Ⅲ相試験（P208）

救済治療なしの患者割合を，投与群別並びに評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）別に表 2.7.3.3-29 及び表 2.7.3.3-30 に示した．

全被験者での全期間，急性期及び遅発期における救済治療なしの患者割合は，アプレピタント群で 66.4%（101/152 名），87.5%（133/152 名）及び 72.4%（110/152 名）であり，標準治療群で 48.7%（73/150 名），76.7%（115/150 名）及び 54.0%（81/150 名）であった．

アプレピタント群の救済治療なしの患者割合は，いずれの評価対象期間（全期間，急性期及び遅発期）においても標準治療群と比較して数値的に高かった．

全期間における生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳以下の救済治療なしの患者割合は，それぞれアプレピタント群で 71.4%（75/105 名）及び 55.3%（26/47 名），標準治療群 59.8%（61/102 名）及び 25.0%（12/48 名）であり，いずれもアプレピタント群が標準治療群を数値的に上回っていた．アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の救済治療なしの患者割合は，12 歳以上 17 歳以下と比較して高かった．

表 2.7.3.3-29　救済治療なしの患者割合（P208）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Acute Phase	133 / 152 (87.5)	115 / 150 (76.7)
Delayed Phase	110 / 152 (72.4)	81 / 150 (54.0)
Overall Phase	101 / 152 (66.4)	73 / 150 (48.7)

n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point
Acute Phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy.
Delayed Phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy.

表 2.7.3.3-30　救済治療なしの患者割合（全期間）（P208）

Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Overall Phase	75 / 105 (71.4%)	26 / 47 (55.3%)	61 / 102 (59.8%)	12 / 48 (25.0%)

n/m=Number of patients with desired response/number of patients included in time point

2.7.3.3.2.4 悪心の評価

小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，評価項目として悪心を設定していないため，本項では小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のみの結果を記載した．

1） 悪心なしの患者割合

（1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

全期間における悪心なしの患者割合を表 2.7.3.3-31 に示した．なお，悪心の評価を自身で判断できない年齢層の場合は，摂食量などを指標として家族の意見などを参考に治験責任医師などが判断した．

全被験者での全期間の悪心なしの患者割合は，自身で判断した患者で 46.2%（6/13 名），治験責任医師などが判断した患者で 64.3%（9/14 名）であった．

年齢層別の全期間の悪心なしの患者割合は，生後 6 カ月以上 2 歳未満（治験責任医師などが判断）で 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満（治験責任医師などが判断）で 60.0%（3/5 名），6 歳以上 12 歳未満（治験責任医師などが判断）で 25.0%（1/4 名），6 歳以上 12 歳未満（自身で判断）で 100.0%（1/1 名），12 歳以上 18 歳以下（自身で判断）で 41.7%（5/12 名）であった．

表 2.7.3.3-31 全期間における悪心なしの患者割合（ONO-7847-03）

年齢層	自身で判断した患者*1		治験責任医師などが判断した患者*2	
	悪心なしの患者割合	95%信頼区間 a)	悪心なしの患者割合	95%信頼区間 a)
生後 6 カ月以上 2 歳未満			5/5 (100.0)	[47.8, 100.0]
2 歳以上 6 歳未満			3/5 (60.0)	[14.7, 94.7]
6 歳以上 12 歳未満	1/1 (100.0)	[2.5, 100.0]	1/4 (25.0)	[0.6, 80.6]
12 歳以上 18 歳以下	5/12 (41.7)	[15.2,72.3]		
全体	6/13 (46.2)	[19.2,74.9]	9/14 (64.3)	[35.1, 87.2]

*1：解析対象集団；FAS かつ悪心の有無を自身で判断した患者
*2：解析対象集団；FAS かつ悪心の有無を治験責任医師などが判断した患者
（ ）内は割合（%）を示す．
全期間：治験薬投与開始 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投与開始後 0～120 時間
a）Clopper- Pearson 正確法により算出した．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

全期間の CR 率に対して，内因性要因（性別，年齢及び人種）及び外因性要因（シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチンの投与の有無）による部分集団解析を実施した．また，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）で，シスプラチン，シクロホスファミド及びカルボプラチン以外の中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与の有無について部分集団解析を実施し，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では更にデキサメタゾンの

投与の有無についても部分集団解析を実施した．ただし，各試験の症例数は限られており，各部分集団の症例数が少ないため，検討内容及び結果の解釈には限界がある．

なお，年齢層別の有効性の結果は 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に示した．

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性及び内因性要因

1） 性別

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）における全期間の CR 率を表 2.7.3.3-32～表 2.7.3.3-35 に示した．

各年齢層又は各 Part（Step）で男女別の CR 率を比較すると，数値的な開きが認められている試験はあるものの，全体的にはいずれかの性で CR 率が高い傾向はなく，性別が CR 率に及ぼす影響は大きくないと考えられた．

表 2.7.3.3-32　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（ONO-7847-03）

解析対象集団：FAS

層別因子	分類	全期間におけるComplete Responseの患者割合（%）					
		生後6カ月以上12歳未満		12歳以上18歳以下		全体	
全体		8 / 15	(53.3)	3 / 12	(25.0)	11 / 27	(40.7)
性別	男	4 / 8	(50.0)	2 / 10	(20.0)	6 / 18	(33.3)
	女	4 / 7	(57.1)	1 / 2	(50.0)	5 / 9	(55.6)

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間

表 2.7.3.3-33　Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Gender				
Male	1 / 4	25.0 (0.6, 80.6)	2 / 4	50.0 (6.8, 93.2)
Female	1 / 7	14.3 (0.4, 57.9)	6 / 7	85.7 (42.1, 99.6)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.3-34 Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Gender						
Male	0 / 6	0.0 (0.0, 45.9)	5 / 7	71.4 (29.0, 96.3)	0 / 7	0.0 (0.0, 41.0)
Female	2 / 13	15.4 (1.9, 45.4)	4 / 13	30.8 (9.1, 61.4)	4 / 15	26.7 (7.8, 55.1)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

表 2.7.3.3-35 Complete Response（全期間）の患者割合（性別）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Gender Group				
Male	32 / 68 (47.1%)	7 / 16 (43.8%)	12 / 56 (21.4%)	3 / 23 (13.0%)
Female	11 / 37 (29.7%)	11 / 31 (35.5%)	14 / 46 (30.4%)	1 / 25 (4.0%)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

2） 年齢

年齢別の有効性は，用法・用量が異なることから生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下（海外試験では 12 歳以上 17 歳以下）の年齢層に分けて評価した．年齢別の有効性評価の詳細は，2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に記載した．

3） 人種

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第III相試験（P208）における全期間の CR 率を表 2.7.3.3-36～表 2.7.3.3-39 に示した．

試験内の人種間，及び試験間の同一人種間の CR 率に数値的な差異が認められるが，各人種の部分集団が小さいことによる影響が大きいと考えられた．ただし，全試験を通じて Complete Response が得られていない人種はなかった．

表 2.7.3.3-36 Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	Complete Response の患者割合	95%信頼区間[a)]
全期間	全体	11 / 27 (40.7)	[22.4, 61.2]

（ ）内は割合（%）を示す．
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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
投与開始後0～120時間
a) Clopper-Pearson正確法により算出した．

表 2.7.3.3-37 Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P134：Part I）

Subgroup	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Race				
Black	0 / 1	0.0 (0.0, 97.5)	1 / 1	100.0 (2.5, 100.0)
White	1 / 8	12.5 (0.3, 52.7)	5 / 7	71.4 (29.0, 96.3)
Asian	0 / 0		1 / 1	100.0 (2.5, 100.0)
Multi-Racial	1 / 2	50.0 (1.3, 98.7)	1 / 2	50.0 (1.3, 98.7)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.3.3-38 Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Subgroup	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
Race						
Black	0 / 0		0 / 0		0 / 1	0.0 (0.0, 97.5)
White	0 / 8	0.0 (0.0, 36.9)	5 / 8	62.5 (24.5, 91.5)	2 / 11	18.2 (2.3, 51.8)
Asian	0 / 1	0.0 (0.0, 97.5)	0 / 1	0.0 (0.0, 97.5)	0 / 1	0.0 (0.0, 97.5)
Multi-Racial	2 / 10	20.0 (2.5, 55.6)	4 / 11	36.4 (10.9, 69.2)	2 / 9	22.2 (2.8, 60.0)

CI = 95% exact Clopper-Pearson confidence interval for the proportion.
Complete Response = No vomiting and no use of rescue therapy.
n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.
Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

表 2.7.3.3-39 Complete Response（全期間）の患者割合（人種別）（P208）

Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Race Group				
White	32 / 81 (39.5%)	15 / 38 (39.5%)	21 / 74 (28.4%)	3 / 36 (8.3%)
Black	0 / 0	0 / 0	0 / 2 (0.0%)	0 / 0
Asian	1 / 7 (14.3%)	0 / 4 (0.0%)	1 / 8 (12.5%)	1 / 8 (12.5%)
Multi-Racial	10 / 17 (58.8%)	2 / 3 (66.7%)	4 / 18 (22.2%)	0 / 4 (0.0%)
Other	0 / 0	1 / 2 (50.0%)	0 / 0	0 / 0

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

2.7.3.3.3.2　　外因性要因

1)　シスプラチンの投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の全期間の CR 率（シスプラチン投与の有無別）を表 2.7.3.3-40～表 2.7.3.3-43 に示した．なお，いずれの試験においても年齢別の部分集団は母数が少ないため，シスプラチンの投与の有無の影響について結論を得ることはできなかった．

a. 生後 6 カ月以上 12 歳未満

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，PartⅤ（以下，ホスアプレピタント群）及び PartⅢ（以下，標準治療群）のいずれにおいても，シスプラチンが投与された患者では Complete Response は認められておらず，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，シスプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．また，シスプラチンが投与された患者において，アプレピタント群の全期間の CR 率は，標準治療群と比較して高い傾向が認められた．

b. 12 歳以上 18 歳以下（海外試験は 17 歳以下）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチンが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）の Part Ⅰ Step B（以下，ホスアプレピタント群）では，シスプラチンが投与された患者の全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）のアプレピタント群では，シスプラチンが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．標準治療群では，シスプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．また，シスプラチンが投与された患者において，アプレピタント群の全期間の CR 率は，標準治療群と比較して高い傾向が認められた．

表 2.7.3.3-40　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

層別因子	分類	全期間におけるComplete Responseの患者割合（%）					
		生後6カ月以上12歳未満		12歳以上18歳以下		全体	
全体		8 / 15	(53.3)	3 / 12	(25.0)	11 / 27	(40.7)
シスプラチン投与	有	3 / 5	(60.0)	2 / 6	(33.3)	5 / 11	(45.5)
	無	5 / 10	(50.0)	1 / 6	(16.7)	6 / 16	(37.5)

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間

表 2.7.3.3-41　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) n / m (%)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) n / m (%)
Administration of Cisplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1		
Yes	0 / 3 (0.0)	2 / 4 (50.0)
No	2 / 8 (25.0)	6 / 7 (85.7)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-42　Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Ondansetron (Part III) n / m (%)	Aprepitant Regimen (Part IV) n / m (%)	Fosaprepitant Regimen (Part V) n / m (%)
Administration of Cisplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1			
Yes	0 / 8 (0.0)	4 / 6 (66.7)	0 / 6 (0.0)
No	2 / 11 (18.2)	5 / 14 (35.7)	4 / 16 (25.0)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-43 Complete Response（全期間）の患者割合（シスプラチン投与の有無別）（P208）

Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Administration of Cisplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1				
Yes	9 / 23 (39.1)	1 / 8 (12.5)	4 / 20 (20.0)	1 / 17 (5.9)
No	34 / 82 (41.5)	17 / 39 (43.6)	22 / 82 (26.8)	3 / 31 (9.7)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

2)　シクロホスファミドの投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の全期間の CR 率（シクロホスファミド投与の有無別）を表 2.7.3.3-44～表 2.7.3.3-47 に示した．なお，いずれの試験においても年齢別の部分集団は母数が少ないため，シクロホスファミドの投与の有無の影響について結論を得ることはできなかった．

a. 生後 6 カ月以上 12 歳未満

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，ホスアプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．また，シクロホスファミドが投与された患者において，ホスアプレピタント群と標準治療群の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，シクロホスファミドが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．また，シクロホスファミドが投与された患者において，アプレピタント群と標準治療群の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

b. 12 歳以上 18 歳以下（海外試験は 17 歳以下）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群では，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）のアプレピタント群では，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．標準治療群では，シクロホスファミドが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．シクロホスファミドが投与された患者において，アプレピタント群と標準治療群の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

表 2.7.3.3-44 Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

層別因子	分類	全期間におけるComplete Responseの患者割合（%）					
		生後6カ月以上12歳未満		12歳以上18歳以下		全体	
全体		8 / 15	(53.3)	3 / 12	(25.0)	11 / 27	(40.7)
シクロホスファミド投与	有	7 / 12	(58.3)	1 / 6	(16.7)	8 / 18	(44.4)
	無	1 / 3	(33.3)	2 / 6	(33.3)	3 / 9	(33.3)

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間

表 2.7.3.3-45 Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) n / m (%)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) n / m (%)
Administration of Cyclophosphamide from Day 1 to Day 6 in Cycle 1		
Yes	1 / 2 (50.0)	3 / 3 (100.0)
No	1 / 9 (11.1)	5 / 8 (62.5)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-46 Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Ondansetron (Part III) n / m (%)	Aprepitant Regimen (Part IV) n / m (%)	Fosaprepitant Regimen (Part V) n / m (%)
Administration of Cyclophosphamide from Day 1 to Day 6 in Cycle 1			
Yes	2 / 9 (22.2)	0 / 7 (0.0)	3 / 12 (25.0)
No	0 / 10 (0.0)	9 / 13 (69.2)	1 / 10 (10.0)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-47　Complete Response（全期間）の患者割合（シクロホスファミド投与の有無別）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Administration of Cyclophosphamide from Day 1 to Day 6 in Cycle 1				
Yes	7 / 23 (30.4)	1 / 5 (20.0)	7 / 24 (29.2)	1 / 4 (25.0)
No	36 / 82 (43.9)	17 / 42 (40.5)	19 / 78 (24.4)	3 / 44 (6.8)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

3)　カルボプラチンの投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の全期間の CR 率（カルボプラチン投与の有無別）を表 2.7.3.3-48～表 2.7.3.3-51 に示した．なお，いずれの試験においても年齢別の部分集団は母数が少ないため，カルボプラチンの投与の有無の影響について結論を得ることはできなかった．

a. 生後 6 カ月以上 12 歳未満

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，カルボプラチンを投与された患者が 1 名のみであった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群では，カルボプラチンが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．また，標準治療群ではカルボプラチンが投与された患者における全期間の Complete Response は認められなかった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，カルボプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．また，カルボプラチンを投与された患者において，アプレピタント群の全期間における CR 率は，標準治療群と比較して高い傾向が認められた．

b. 12 歳以上 18 歳以下（海外試験は 17 歳以下）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，カルボプラチンを投与された患者がいなかった．

小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群では，カルボプラチンが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に高かった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，カルボプラチンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．また，カルボプラチンを投与された患者において，アプレピタント群の全期間の CR 率は，標準治療群と比較して高い傾向が認められた．

表 2.7.3.3-48 Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（ONO-7847-03）
解析対象集団：FAS

層別因子	分類	全期間におけるComplete Responseの患者割合（%）					
		生後6カ月以上12歳未満		12歳以上18歳以下		全体	
全体		8 / 15	(53.3)	3 / 12	(25.0)	11 / 27	(40.7)
カルボプラチン投与	有	0 / 1	(0.0)			0 / 1	(0.0)
	無	8 / 14	(57.1)	3 / 12	(25.0)	11 / 26	(42.3)

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始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投与開始後0～120時間

表 2.7.3.3-49 Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) n / m (%)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) n / m (%)
Administration of Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1		
Yes		1 / 1 (100.0)
No	2 / 11 (18.2)	7 / 10 (70.0)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-50 Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Ondansetron (Part III) n / m (%)	Aprepitant Regimen (Part IV) n / m (%)	Fosaprepitant Regimen (Part V) n / m (%)
Administration of Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1			
Yes	0 / 2 (0.0)	2 / 4 (50.0)	1 / 3 (33.3)
No	2 / 17 (11.8)	7 / 16 (43.8)	3 / 19 (15.8)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-51 Complete Response（全期間）の患者割合（カルボプラチン投与の有無別）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Administration of Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1				
Yes	13 / 29 (44.8)	4 / 8 (50.0)	3 / 19 (15.8)	1 / 8 (12.5)
No	30 / 76 (39.5)	14 / 39 (35.9)	23 / 83 (27.7)	3 / 40 (7.5)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

4)　シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与の有無

小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の全期間の CR 率［シスプラチン（CDDP），シクロホスファミド（CPA），カルボプラチン（CBDCA）投与の有無別］を表 2.7.3.3-52～表 2.7.3.3-54 に示した．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての被験者にシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与されたことから，本項では検討していない．また，海外の 2 試験についても，年齢別の部分集団は母数が少ないため，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与の有無の影響について結論を得ることはできなかった．

a. 生後 6 カ月以上 12 歳未満

小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者における全期間の CR 率は，投与されなかった患者と比較して数値的に低かった．標準治療群では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者と投与されなかった患者の全期間に大きな差は認められなかった．また，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者において，ホスアプレピタント群と標準治療群の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者において，アプレピタント群の全期間の CR 率は，標準治療群の CR 率と比較して高い傾向が認められた．

b. 12 歳以上 18 歳以下（海外試験は 17 歳以下）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与された患者において，アプレピタント群の全期間の CR 率は，標準治療群の CR 率と比較して高い傾向が認められた．

表 2.7.3.3-52 Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P134：Part Ⅰ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) n / m (%)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) n / m (%)
Administration of Cisplatin, Cyclophosphamide, or Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1		
Yes	1 / 5 (20.0)	5 / 7 (71.4)
No	1 / 6 (16.7)	3 / 4 (75.0)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-53 Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）
Analysis population : Full Analysis Set

	Ondansetron (Part III) n / m (%)	Aprepitant Regimen (Part IV) n / m (%)	Fosaprepitant Regimen (Part V) n / m (%)
Administration of Cisplatin, Cyclophosphamide, or Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1			
Yes	2 / 18 (11.1)	6 / 16 (37.5)	3 / 19 (15.8)
No	0 / 1 (0.0)	3 / 4 (75.0)	1 / 3 (33.3)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

表 2.7.3.3-54 Complete Response（全期間）の患者割合（CDDP，CPA，CBDCA 投与の有無別）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Administration of Cisplatin, Cyclophosphamide, or Carboplatin from Day 1 to Day 6 in Cycle 1				
Yes	27 / 70 (38.6)	6 / 20 (30.0)	13 / 57 (22.8)	3 / 27 (11.1)
No	16 / 35 (45.7)	12 / 27 (44.4)	13 / 45 (28.9)	1 / 21 (4.8)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

5)　デキサメタゾン投与の有無

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての患者にリン酸デキサメタゾンエステルが投与された．一方，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，デキサメタゾンの投与を任意としていた．デキサメタゾン投与の有無が有効性に与える影響を被験者数が多い小児海外第Ⅲ相試験（P208）の成績を基に検討した．小児海外第Ⅲ相試験（P208）の全期間の CR 率（デキサメタゾン投与の有無別）を表 2.7.3.3-55 に示した．なお，小児海外第Ⅲ相試験（P208）においても年齢別の部分集団は母数が少ないため，デキサメタゾンの投与の有無の影響について結論を得ることはできなかった．

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，デキサメタゾンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

12 歳以上 17 歳以下では，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，デキサメタゾンが投与された患者と投与されなかった患者の全期間の CR 率に大きな差は認められなかった．

表 2.7.3.3-55 Complete Response（全期間）の患者割合（デキサメタゾン投与の有無別）（P208）
Analysis population : Intent to Treat Population

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
Age	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)	6 months to <12 years n / m (%)	12 years to 17 years n / m (%)
Use of Dexamethasone as an Antiemetic in Cycle 1				
Yes	10 / 29 (34.5%)	5 / 15 (33.3%)	6 / 27 (22.2%)	1 / 15 (6.7%)
No	33 / 76 (43.4%)	13 / 32 (40.6%)	20 / 75 (26.7%)	3 / 33 (9.1%)

n/m = Number of subjects with desired response/number of subjects included in time point.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言に対する臨床試験情報による検討

日本人の小児を対象としたホスアプレピタントの開発戦略については，小児開発計画の立案時に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）から助言を得た．総合機構から得た助言，及び臨床試験から得られた情報を踏まえ，以下に推奨用法・用量に関する臨床情報の検討結果を示す．なお，総合機構からの助言のうち，安全性に関するものについては2.7.4.5.7 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談，受付番号：第[redacted]号）での機構の助言を踏まえた臨床試験情報の検討に記載した．

2.7.3.4.1.1 海外第Ⅰ相試験（P134）において，本剤群（パートⅠStep B及びパートⅤ）と標準治療群（パートⅢ：[redacted]）を比較し，Complete Response率等の結果から本剤の有効性が示唆され，[redacted]こと

メルク社が実施した小児海外第Ⅰ相試験（P134）において，12歳以上17歳以下の小児に対するホスアプレピタントの有効性は全期間，急性期及び遅発期で確認されたものの，生後6カ月以上12歳未満の小児において，ホスアプレピタントの標準治療に対する有効性が確認されたのは急性期のみであった（2.7.3.3.2.1 2）参照）．小児海外第Ⅰ相試験（P134）のPart Ⅰ Step Bは，12歳以上17歳以下の外国人小児におけるホスアプレピタントの有効性探索を目的としたため，標準治療群に対するホスアプレピタントの上乗せ効果を確認するデザインとはしていない．しかしながら，小児海外第Ⅰ相試験（P134）とほぼ同じ試験デザイン（選択除外基準，標準治療薬の規定など）で実施されたアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，12歳以上17歳以下の外国人小児における標準治療群の成績が得られており，外部対照ではあるものの，ホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果について，この成績と比較考察した．Part Ⅰ Step Bの全期間のCR率は72.7%（8/11名）であり，アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群の全期間のCR率である8.3%（4/48名）を明らかに上回っていた．したがって，12歳以上17歳以下の外国人小児に対するホスアプレピタントのCINV予防効果は標準治療に対して上乗せ効果が期待できるものと判断した．

なお，生後6カ月以上12歳未満の外国人小児において，ホスアプレピタントの標準治療に対して有効性が確認されたのが急性期のみであったことから，外国人小児を対象に最大5 mg/kgのホスアプレピタントを投与したときの有効性を今後検討する予定である．

2.7.3.4.1.2 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績が海外第Ⅰ相試験（P134）と比べ有効性及び安全性において大きく劣らないこと

12 歳以上 18 歳以下（外国人は 17 歳以下）と生後 6 カ月以上 12 歳未満で用いたホスアプレピタントの用法・用量は異なるため，これらの年齢層に分けて検討した．

1） 12 歳以上について

12 歳以上の日本人及び外国人小児に対するホスアプレピタントの用法・用量は，成人と同じ「ホスアプレピタント 150 mg を 30 分間かけて静脈内投与する」とした．

日本人小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，12 歳以上 18 歳以下の小児における CR 率は 25.0%（3/12 名）であり，小児海外第Ⅰ相試験（P134）の 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児（Part Ⅰ Step B）における 72.7%（8/11 名）と比較して数値的に低かった（2.7.3.3.2.1 参照）．

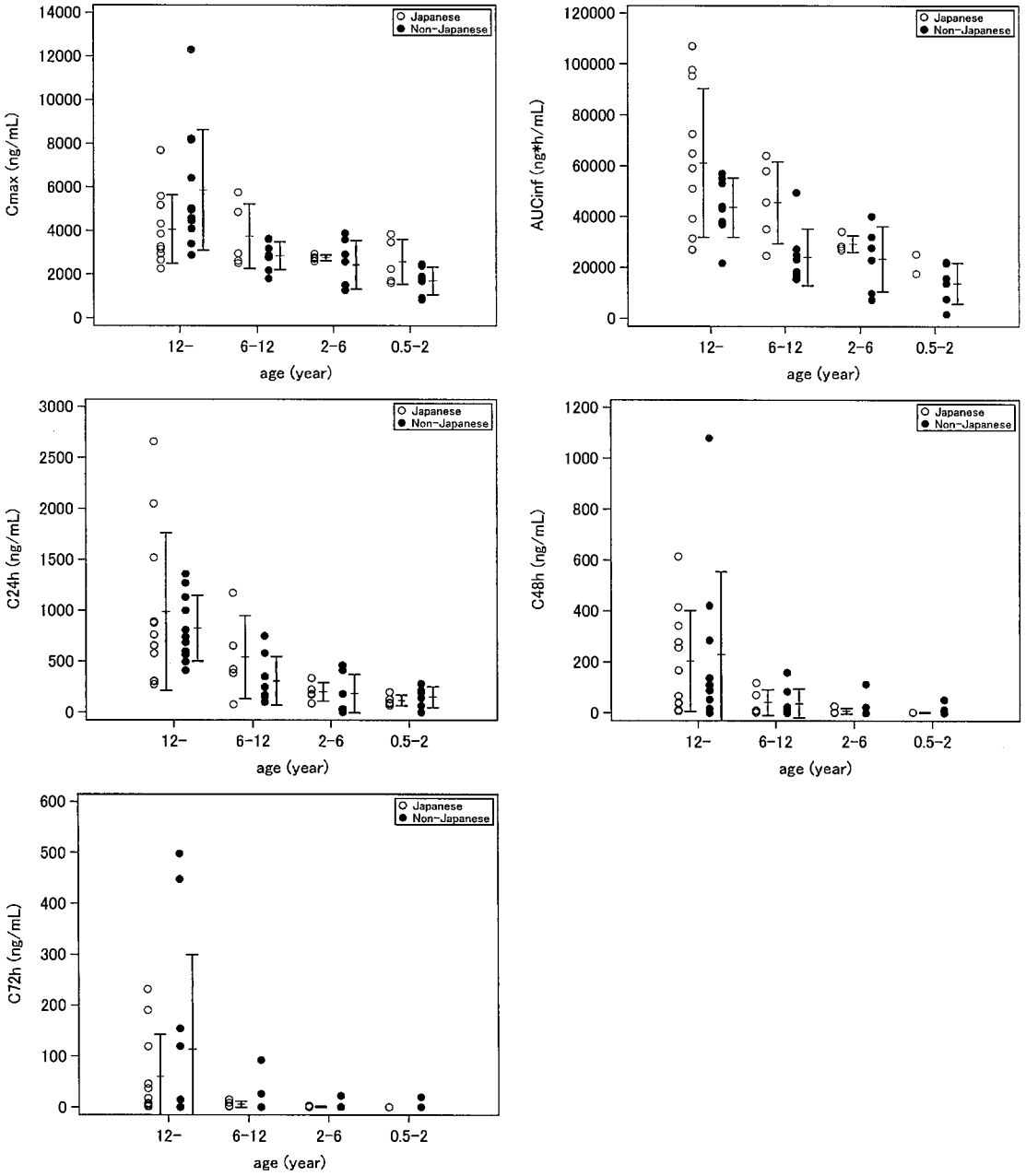
（1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）にて，12 歳以上 18 歳以下（17 歳以下）の小児におけるホスアプレピタントの有効性に差異を認めた原因について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第Ⅰ相試験（P134）における 12 歳以上の小児に対するホスアプレピタントの CR 率に差異を認めた原因について，薬物動態及び試験デザインの相違を踏まえて検討した．

a） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第Ⅰ相試験（P134）における 12 歳以上の小児におけるアプレピタントの薬物動態の差異の有無について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児及び小児海外第Ⅰ相試験（P134：Part Ⅰ Step B）における 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児の薬物動態パラメータの分布を図 2.7.3.4-1 に示した．いずれの薬物動態パラメータについても個体間のばらつきを踏まえると，両試験で大きな違いは認められなかった［2.7.2.3.1］．

図 2.7.3.4-1 日本人小児及び外国人小児にホスアプレピタントを単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ



12 歳以上（日本人：n = 11，外国人：n = 11 [a)]）
6 歳以上 12 歳未満（日本人：n = 5，外国人：n = 8）
2 歳以上 6 歳未満（日本人：n = 5 [b)]，外国人：n = 7 [c)]）
生後 6 カ月以上 2 歳未満（日本人：n = 5 [d)]，外国人：n = 7 [e)]）
a) AUCinf：n = 8，C48h：n = 10
b) AUCinf 及び C72h：n = 4
c) AUCinf：n = 6
d) AUCinf 及び C72h：n = 2
e) AUCinf，C24h，C48h 及び C72h：n = 6
バー：算術平均値±標準偏差

b） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における試験デザインの差異が有効性に影響を及ぼした可能性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）の試験デザイン及び対象患者，選択・除外基準の比較を表 2.7.3.1-1～表 2.7.3.1-3 に示した．年齢上限（国内：18 歳以下，海外：17 歳以下），活動性指標（国内生後 6 カ月以上 12 歳未満：Lansky Performance Status 60～100，国内 12 歳以上：ECOG Performance Status 0～2，海外 10 歳以下：Lansky Performance Status 60 以上，海外 10 歳を超える：Karnofsky Performance Status 60 以上）などの差異は成績に影響を及ぼすものではないと考える．一方，催吐性抗悪性腫瘍剤の規定及び標準治療薬の設定の 2 点の差異については，試験成績への影響の有無を検討し，検討結果を以下に示した．

1．催吐性抗悪性腫瘍剤の規定について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤のうち，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児を対象とし，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の小児を対象とした．つまり，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は高度催吐性抗悪性腫瘍剤に該当するシスプラチン，用量や併用抗悪性腫瘍剤によって高度，中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシクロホスファミド，中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の中でも催吐性が高いと考えられるカルボプラチン [1) 3)] を対象としたのに対して，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では中等度の催吐性抗悪性腫瘍剤のうち，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で規定したシクロホスファミドやカルボプラチンよりも催吐性が低い中等度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者のエントリーも可能としていた．以上を踏まえると，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率が小児海外第Ⅰ相試験（P134）と比較して低値を示した一因として，催吐性抗悪性腫瘍剤の規定による影響が示唆された．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）のシスプラチンレジメン，シクロホスファミドレジメン，カルボプラチンレジメン及びこれら 3 剤以外で治療されたレジメン別の CR 率を 2.7.3.3.3.2 外因性要因で検討した．その結果，催吐性が最も高いと考えられるシスプラチンレジメンでの全期間の CR 率は小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）でそれぞれ，33.3%（2/6 名）及び 50.0%（2/4 名）であり，大きな差異は認められなかった．一方，用量によって高度若しくは中等度催吐性に分類されるシクロホスファミドレジメンでの全期間の CR 率はそれぞれ 16.7%（1/6 名）及び 100.0%（3/3 名）であり，差異が認められた．この差は，抗悪性腫瘍剤の催吐性若しくは少

数例（3 名）による偏りのいずれかによるものと考えるが，小児海外第 I 相試験（P134）におけるシクロホスファミドの用量が不明でシクロホスファミドの用量の違いによる催吐性の影響について検討できないため，いずれの要因によるかは判断できなかった．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で投与が規定された 3 剤の中では催吐性が低いと考えられるカルボプラチンレジメン及び 3 剤以外のレジメンで治療された患者について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）での組入れがない一方，小児海外第 I 相試験（P134）における全期間の CR 率はそれぞれ 100.0%（1/1 名）及び 75.0%（3/4 名）と高値であった．

以上，両試験間においてシクロホスファミドレジメンで有効性に差異が認められた原因は特定できなかったものの，催吐性が高いと考えられるシスプラチンレジメンでは CR 率に大きな差異がないこと，小児海外第 I 相試験（P134）では催吐性が低いと考えるカルボプラチンレジメン若しくは 3 剤以外で治療された患者が 45.5%（5/11 名）と全体の約半数が組入れられており，その CR 率は 80.0%（4/5 名）と高かった．したがって，両試験で全期間の CR 率に差異を認めた原因の一つとして，選択基準の一つである催吐性抗悪性腫瘍剤の規定に基づき，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，小児海外第 I 相試験（P134）と比較して催吐性の高いがん化学療法を受けた患者が多く組入れられたことが考えられた．

2. 標準治療薬の設定について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回投与し，コルチコステロイドを 1～3 日目に投与した．また，2 日目以降も中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤を投与する場合は，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の予防的投与を許容した．一方，小児海外第 I 相試験（P134）の Part I Step B では，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に投与し，2～3 日目の投与は医師の判断によることとした．なお，用法・用量は現地の標準治療に従うこととした．また，コルチコステロイドは投与の有無も含めて医療機関の判断とされた．以上を踏まえると，CINV の評価に影響を与える 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の使用方法は小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第 I 相試験（P134）との間に大きな差異はなかったものの，コルチコステロイドの併用は 2 試験の間で差異があり，この差異が有効性の違いに影響する可能性が考えられた．しかしながら，小児海外第 I 相試験（P134）では，コルチコステロイドが投与されなかった患者がいたにも関わらず，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）よりも CR 率が高かった．また，小児海外第 I 相試験（P134）と同様のデザインで実施した小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，コルチコステロイド投与の有無による CR 率への明らかな影響は認められなかった（2.7.3.3.3.2 5）参照）ことを踏まえると，コルチコステロイド併用の有無は有効性評価に直接大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．

以上，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）において，12歳以上の小児に対するホスアプレピタントのCR率に差異が認められた原因について検討した結果，薬物動態には両試験で大きな違いは認められなかった．一方，試験デザインのうち，選択基準の一つである催吐性抗悪性腫瘍剤の規定に基づき，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，小児海外第Ⅰ相試験（P134）と比較して催吐性の高いがん化学療法を受けた患者が多く組入れられた．このことが，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）において全期間のCR率に差異を認めた原因の一つと考えられた．

2)　生後6カ月以上12歳未満について

生後6カ月以上12歳未満の日本人及び外国人小児に対するホスアプレピタントの用法・用量は「ホスアプレピタント3.0 mg/kgを60分間かけて静脈内投与する」とした．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，生後6カ月以上12歳未満，生後6カ月以上2歳未満，2歳以上6歳未満及び6歳以上12歳未満の各年齢層におけるCR率は，それぞれ53.3%（8/15名），80.0%（4/5名），40.0%（2/5名）及び40.0%（2/5名）であった．一方，小児海外第Ⅰ相試験（P134）のホスアプレピタント群（PartⅤ：3.0 mg/kg）及び標準治療群（PartⅢ）における各年齢区分のCR率は，生後6カ月以上12歳未満では18.2%（4/22名）及び10.5%（2/19名），生後6カ月以上2歳未満では28.6%（2/7名）及び16.7%（1/6名），2歳以上6歳未満では28.6%（2/7名）及び16.7%（1/6名），6歳以上12歳未満では0.0%（0/8名）及び0.0%（0/7名）であった（2.7.3.3.2.1参照）．

以上のように，生後6カ月以上12歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタント群のCR率は，同じ年齢層の外国人小児のホスアプレピタント群や標準治療群と比較して数値的に上回っていた．

(1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）にて，生後6カ月以上12歳未満の小児におけるホスアプレピタントの有効性に差異を認めた原因について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で生後6カ月以上12歳未満の小児におけるホスアプレピタントの全期間における有効性が確認された一方，小児海外第Ⅰ相試験（P134）で有効性が確認されたのは急性期のみであった原因について，薬物動態及び試験デザインの相違を踏まえて検討した．

a) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における薬物動態の差異が有効性に影響を及ぼした可能性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）で得られた日本人小児及び外国人小児の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの分布を図 2.7.3.4-1 に示した.

生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児及び外国人小児の薬物動態パラメータを比較した結果，Cmax 及び AUCinf の平均値はいずれの年齢層においても，日本人小児が外国人小児と比較して高値を示したものの，個体間のばらつきを踏まえると大きな違いは認められなかった．C24h，C48h 及び C72h についても，個体間のばらつきを踏まえると大きな違いは認められなかった.

b) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における試験デザインの差異が有効性に影響を及ぼした可能性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における試験デザインの比較一覧及び対象患者，選択・除外基準の比較を表 2.7.3.1-1～表 2.7.3.1-3 に示した．12 歳以上の小児と同様に，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）で認められた催吐性抗悪性腫瘍剤の規定及び標準治療薬の設定における差異 2 点について，試験成績への影響の有無を検討した（2.7.3.4.1.2 1）（1）b）参照）.

1. 催吐性抗悪性腫瘍剤の規定について

12 歳以上の小児と同様，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は高度催吐性抗悪性腫瘍剤に該当するシスプラチン，用量や併用抗悪性腫瘍剤によって高度，中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシクロホスファミド，中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の中でも催吐性が高いと考えられるカルボプラチン[1) 3)]を対象としたのに対して，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では中等度の催吐性抗悪性腫瘍剤のうち，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で規定したシクロホスファミドやカルボプラチンよりも催吐性が低い中等度抗悪性腫瘍剤を投与される患者の組入れも可能としていた．以上より，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児における有効性が同じ年齢層の外国人小児と比較して数値的に上回った原因として，催吐性抗悪性腫瘍剤の規定が大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えられた.

2. 標準治療薬の設定について

12 歳以上の小児と同様，CINV の評価に影響を与える 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の使用方法は小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第Ⅰ相試験（P134）との間に大きな差異

はなかったものの，コルチコステロイドの併用については 2 試験の間で差異があり，これが有効性の違いに影響する可能性が考えられた．しかしながら，小児海外第 I 相試験（P134）と同様のデザインで実施した小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，コルチコステロイド投与の有無による CR 率への大きな影響は認められなかった（2.7.3.3.3.2 5）参照）ことを踏まえると，コルチコステロイド併用の有無は有効性評価に直接大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．

以上，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）でホスアプレピタントの全期間における有効性が確認された一方，小児海外第 I 相試験（P134）で有効性が確認されたのが急性期のみであった原因について，薬物動態及び試験デザインの相違を踏まえて検討した．その結果，薬物動態については，Cmax 及び AUCinf の平均値は生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児が外国人小児と比較して高値を示したものの，個体間のばらつきを考慮すると生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児と外国人小児で大きな差異は認められなかった．また，試験デザインの差異は，有効性の差異に直接大きな影響を及ぼすものではなかったと考えた．したがって，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児に対する臨床推奨用量の再検討に伴い，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタント 3.0 mg/kg を超える高用量投与の必要性について 2.7.3.4.2.2 生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する臨床推奨用量についてで検討した．

2.7.3.4.1.3 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の患者の成績と，12 歳以上 18 歳以下の患者に対するアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の成績を比較し，本剤の有効性，安全性及び薬物動態がアプレピタントと類似していること

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の有効性，安全性及び薬物動態の類似性について検討した．

1） 有効性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で得られた有効性（Complete Response）を表 2.7.3.4-1 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の急性期の CR 率は，それぞれ 75.0%（9/12 名）及び 68.2%（15/22 名）であった．一方，両試験において，全期間の CR 率は 25.0%（3/12 名）及び 45.5%（10/22 名），遅発期の CR 率は 25.0%（3/12 名）及び 59.1%（13/22 名）であった．このことから，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

の全期間及び遅発期における有効性は，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に低かった．

表 2.7.3.4-1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児の Complete Response の比較

評価対象期間	小児国内臨床試験（ONO-7847-03）150 mg 群		小児国内臨床試験（ONO-7436-03）125/80 mg 群	
	被験者数	CR 率（%）	被験者数	CR 率（%）
急性期	9/12	(75.0%)	15/22	(68.2%)
遅発期	3/12	(25.0%)	13/22	(59.1%)
全期間	3/12	(25.0%)	10/22	(45.5%)

2)　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用法・用量の違いに基づく薬物動態の差異について検討した．12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対してホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与したときと，アプレピタント 125/80 mg（1 日目：125 mg，2～3 日目：80 mg）を 3 日間反復経口投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを表 2.7.3.4-2 に示した．

表 2.7.3.4-2　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間単回静脈内持続投与又はアプレピタント 125/80 mg を反復経口投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	静脈内投与	経口投与	GMR (90%CI) a)
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	2350 (920)	1.77 (1.37 - 2.29)
AUC24h (ng·h/mL)	42500 (18100)	28100 (10400)	1.49 (1.17 - 1.90)
C24h (ng/mL)	989 (774)	675 (482)	1.36 (0.90 - 2.05)
C48h (ng/mL)	204 (198)	492 (408)	0.28 (0.14 - 0.58)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	603 (608)	0.05 (0.02 - 0.11)

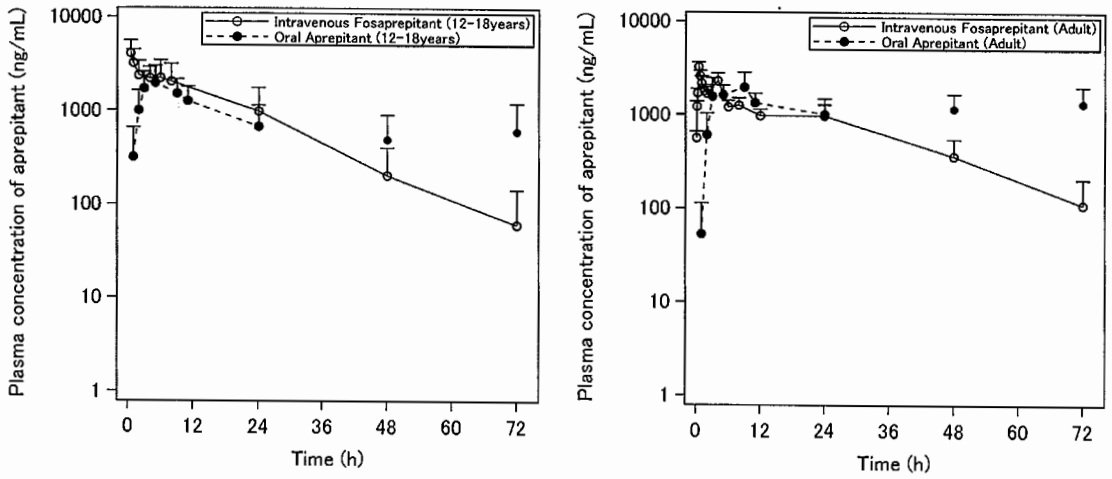
算術平均値（標準偏差）
静脈内投与：n = 11，経口投与：n = 22
a)　静脈内投与／経口投与

Cmax はアプレピタントの反復経口投与と比較してホスアプレピタントの単回静脈内投与で高値を示す一方で，投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度はホスアプレピ

タントの単回静脈内投与で低値を示しており，用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度推移の差異が確認された．

海外第Ⅲ相試験（P017L1）の成績から，成人におけるホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与の CINV 予防効果は，アプレピタント 125/80 mg の 3 日間経口投与に対して非劣性であることが示されている．日本人小児で認められた用法・用量の違いに起因する血漿中アプレピタント濃度推移の差異が有効性に及ぼす影響を検討するため，日本人小児及び成人に対してホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与及びアプレピタント 125/80 mg を 3 日間反復経口投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移を比較した．日本人小児及び成人の血漿中アプレピタント濃度推移は図 2.7.3.4-2 に示した．12 歳以上 18 歳以下の小児では，投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度はホスアプレピタントの単回静脈内投与で低く推移したが，ホスアプレピタントの CINV の予防効果についてアプレピタントとの非劣性が確認されている成人でも小児と同様に，投与開始後 48 時間以降の血漿中アプレピタント濃度はホスアプレピタントの単回静脈内投与で低く推移した．［2.7.2.3.3］

図 2.7.3.4-2　日本人小児及び成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間単回静脈内投与又はアプレピタント 125/80 mg を反復経口投与したときのアプレピタントの血漿中濃度推移



算術平均値＋標準偏差
左図：12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者（静脈内投与：n = 11，経口投与：n = 22）
右図：成人（静脈内投与：n = 24，経口投与：n = 10）

また，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者と日本人健康成人の血漿中アプレピタントの薬物動態について比較した結果を表 2.7.3.4-3 及び図 2.7.3.4-3 に示した．日本人成人悪性腫瘍患者にホスアプレピタントを単回静脈内投与したときの薬物動態は評価されていないものの，日本人成人にホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントを反復経口

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

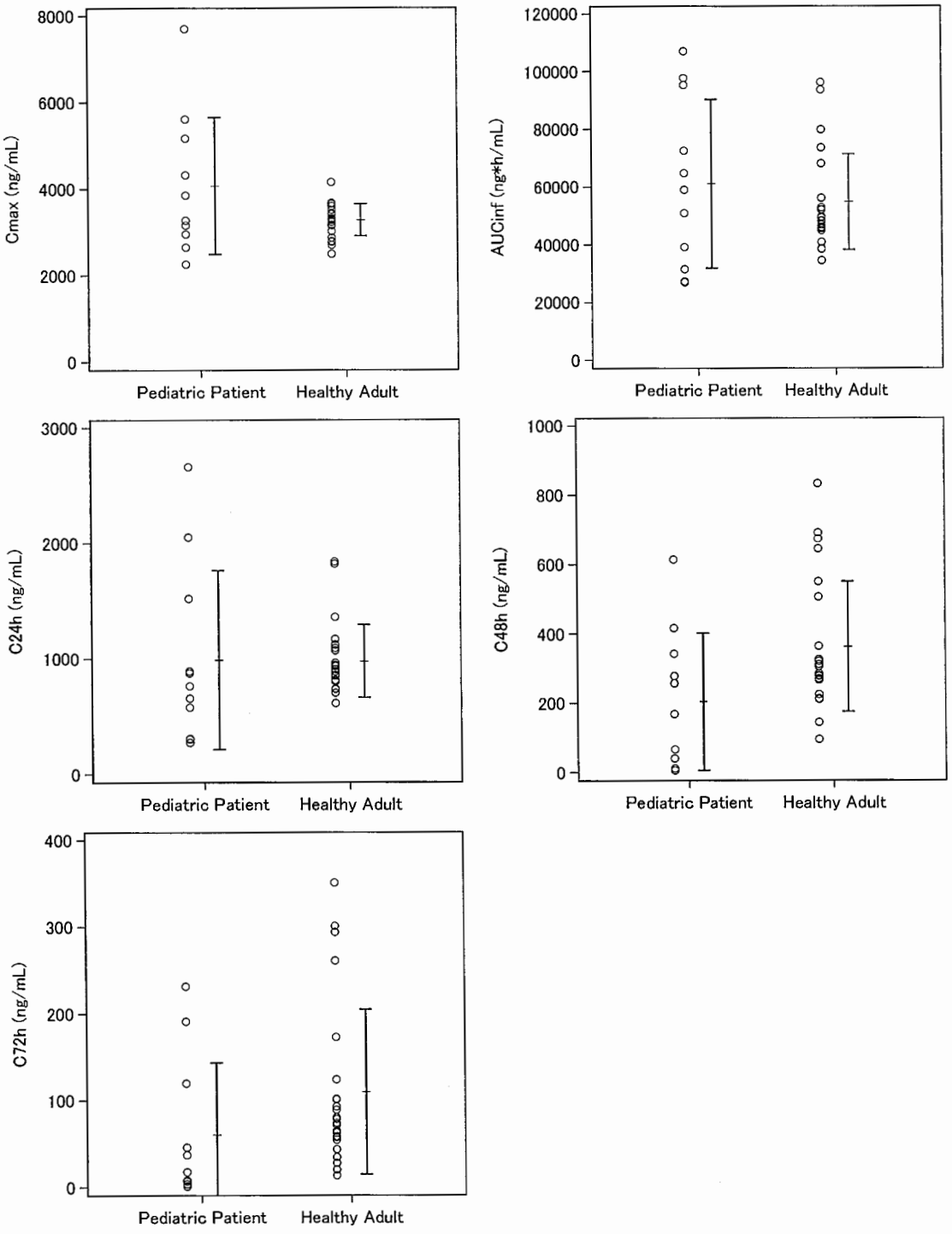
投与したときに得られた結果を利用した母集団薬物動態解析［アプレピタント（成人）承認申請資料 2.7.2.3.4.1（既提出資料）］では，健康成人と悪性腫瘍患者の違いはアプレピタントの薬物動態に有意な影響を与えないことが示されている．そのため，小児と成人の薬物動態の差異について考察するために，日本人小児悪性腫瘍患者と用法・用量が同じである日本人健康成人の薬物動態を比較した．小児と成人の薬物動態パラメータを比較した結果，Cmax，AUCinf 及び C24h に大きな違いは認められなかった．C48h 及び C72h は小児で低値を示す傾向が認められたが，小児と成人はいずれも個体間差が大きく，小児の薬物動態パラメータの分布の範囲は成人におけるそれらの分布の範囲に概ね重なっていた．［2.7.2.3.2］

表 2.7.3.4-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者及び日本人健康成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間静脈内持続投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	小児悪性腫瘍患者	健康成人	GMR (90%CI) [a)]
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3280 (370)	1.18 (1.03 - 1.35)
AUCinf (ng·h/mL)	61100 (29200)	54800 (16600)	1.03 (0.83 - 1.29)
C24h (ng/mL)	989 (774)	977 (315)	0.81 (0.60 - 1.09)
C48h (ng/mL)	204 (198)	363 (188)	0.31 (0.17 - 0.54)
C72h (ng/mL)	60.5 (82.7)	110 (95)	0.23 (0.11 - 0.49)

算術平均値（標準偏差）
小児悪性腫瘍患者：n = 11，健康成人：n = 24
a)　小児悪性腫瘍患者／健康成人

図 2.7.3.4-3　小児悪性腫瘍患者及び健康成人にホスアプレピタント 150 mg を 30 分間静脈内持続投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの分布



小児悪性腫瘍患者：n = 11，健康成人：n = 24
バー：算術平均値±標準偏差

以上のように，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタント及びアプレピタントを成人における臨床推奨用法・用量で投与すると，用法・用量の違いに基づく血漿中アプレピタントの濃度推移の差異が認められた．ただし，日本人小児で認められた濃度推移の差異は，既に有効性の類似性が確認されている日本人成人で認めた濃度推移の差異と大きな違いはないことが確認された．

3) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において Complete Response の患者割合に差異を認めた原因について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における全期間及び遅発期の CR 率で差異を認めた原因について検討した．なお，全期間の CR 率の差異は遅発期の CR 率の差異に基づくものと考えられたことから，遅発期の有効性に影響を及ぼす要因について，試験デザイン及び患者背景の相違を踏まえて検討した．

(1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における試験デザインの差異が遅発期の有効性に影響を及ぼした可能性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の試験デザインの比較及び対象患者，選択・除外基準の比較を表 2.7.3.4-4 及び表 2.7.3.4-5 に示した．被験薬がそれぞれホスアプレピタントとアプレピタントであること以外は，両試験の選択・除外基準はほぼ同じであり，被験薬以外の試験デザインの差異が有効性に影響を与えた可能性はないと考えられた．

表 2.7.3.4-4　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の試験デザインの比較

試験名 （試験番号） ［実施国］	施設数 --- 組入れ被験者数	試験の目的 --- 試験デザイン	用法・用量					投与期間	対象患者	有効性評価項目
			投与群	1日目	2日目	3日目	4～5日目			
小児国内 臨床試験 （ONO-7847-03） ［日本］	8施設 --- 27名	薬物動態，有効性及び安全性 --- 多施設共同非盲検非対照試験	3.0 mg/kg群 生後6カ月以上12歳未満	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg（上限150 mg） デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg（上限4 mg） グラニセトロン 40 μg/kg	デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg（上限4 mg） （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	デキサメタゾンリン酸エステル 0.2 mg/kg（上限8 mg） （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	（グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	1日 （1コースのみ）	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後6カ月以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者	・Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合 ・嘔吐なし（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合（救済治療を使用した患者を含む） ・救済治療なし（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合 ・悪心なしの患者割合 ・嘔吐の頻度 ・初回嘔吐発現までの時間 ・初回救済治療までの時間 ・初回嘔吐発現若しくは救済治療までの時間
			150 mg群 12歳以上18歳以下	ホスアプレピタント 150 mg デキサメタゾンリン酸エステル4 mg グラニセトロン 40 μg/kg	デキサメタゾンリン酸エステル4 mg （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	デキサメタゾンリン酸エステル8 mg （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	（グラニセトロン 40 μg/kg）[a]			
小児国内 臨床試験 （ONO-7436-03） ［日本］	8施設 --- 22名	薬物動態，有効性及び安全性 --- 多施設共同非盲検非対照試験	125/80 mg群	アプレピタント125 mg デキサメタゾンリン酸エステル4 mg グラニセトロン 40 μg/kg	アプレピタント80 mg デキサメタゾンリン酸エステル4 mg （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	アプレピタント80 mg デキサメタゾンリン酸エステル4 mg （グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	（グラニセトロン 40 μg/kg）[a]	3日間 （1コースのみ）	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者	・Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合 ・Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし）（全期間）の患者割合 ・嘔吐なし（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合（救済治療を使用した患者を含む） ・救済治療なし（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合 ・悪心なしの患者割合 ・嘔吐の頻度 ・初回嘔吐発現までの時間 ・初回救済治療までの時間

a）シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン（40 μg/kg）による予防投与を許容した．

表 2.7.3.4-5　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の対象患者，選択・除外基準の比較

試験 （試験番号）	ホスアプレピタント小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	アプレピタント小児国内臨床試験 （ONO-7436-03）
対象患者	小児悪性腫瘍患者	小児悪性腫瘍患者
選択基準	生後 6 カ月以上 18 歳以下（同意取得時）の日本人	12 歳以上 18 歳以下（同意取得時）の日本人
	入院患者（治験薬投与開始時）	入院患者（治験薬投与開始時）
	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児悪性腫瘍患者（細胞診又は組織診による確定診断がなされていること）	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の悪性腫瘍患者（細胞診又は組織診による確定診断がなされていること）
	3 カ月以上の生存が期待される患者	3 カ月以上の生存が期待される患者
	下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者 ・好中球数が 1,000/mm^3 以上 ・血小板数が 75,000/mm^3 以上 ・AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設正常値上限の 5 倍以下 ・総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下 ・クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下	下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者 ・好中球数が 1,000/mm^3 以上 ・血小板数が 75,000/mm^3 以上 ・AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設正常値上限の 5 倍以下 ・総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下 ・クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下
	同意取得時の年齢が 12 歳以上の場合は，以下の基準を満たす患者 ・Performance Status（ECOG）が 0～2 の患者 ・症状日誌を正確に記載できる患者	症状日誌を正確に記載できる患者 Performance Status（ECOG）が 0～2 の患者
	同意取得時の年齢が生後 6 カ月以上 12 歳未満の場合は，以下の基準を満たす患者 ・Performance Status（Lansky）が 60～100 の患者 ・症状日誌を正確に記載できる患者．若しくは，患者の保護者，治験責任医師，治験分担医師などにより少なくとも 1 日単位の嘔吐の有無を評価できる患者	
	薬物動態用の採血が可能な患者	－
除外基準	がん化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者	がん化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者
	治験薬投与開始 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の投与開始前 48 時間以内に以下の制吐薬を使用した患者 ・5-HT$_3$ 受容体拮抗剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロンなど） ・フェノチアジン系製剤（クロルプロマジン，プロクロルペラジン，ペルフェナジンなど） ・ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドールなど） ・ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリドなど） ・ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドンなど） ・抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン，ジメンヒドリナート，ジフェンヒドラミン） ・NK$_1$ 受容体拮抗薬（アプレピタント，ONO-7847）	治験薬投与開始 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の開始前 48 時間以内に以下の制吐薬を使用した患者 ・5-HT$_3$ 受容体拮抗剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロンなど） ・フェノチアジン系製剤（クロルプロマジン，プロクロルペラジン，ペルフェナジンなど） ・ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドールなど） ・ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリドなど） ・ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドンなど） ・抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン，ジメンヒドリナート，ジフェンヒドラミン） ・NK$_1$ 受容体拮抗薬（アプレピタント）

表 2.7.3.4-5 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ON-7436-03）の対象患者，選択・除外基準の比較（続き）

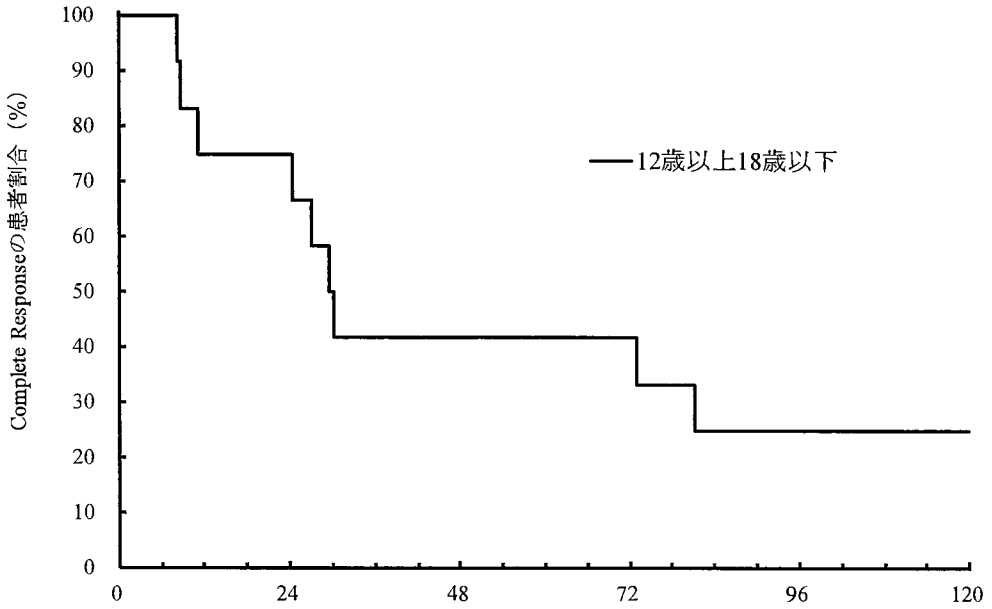
試験 （試験番号）	ホスアプレピタント小児国内臨床試験 （ONO-7847-03）	アプレピタント小児国内臨床試験 （ONO-7436-03）
除外基準 （続き）	治験薬投与開始 1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤又は麻薬製剤を開始した患者 ・ただし，超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラムなど）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）は使用可能とする．なお，検査目的などでの使用については，1 日 1 回以上の頓用使用を可能とするが最低限に留めること． ・ただし，治験薬投与開始 1 日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 48 時間より前から投与開始している場合は，同じ用法・用量にて継続して使用可能とする．	治験薬投与開始 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の開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤又は麻薬製剤を開始した患者 ・ただし，超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラムなど）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）は使用可能とする．なお，検査目的などでの使用については，1 日 1 回以上の頓用使用を可能とするが最低限に留めること． ・ただし，治験薬投与開始 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の開始 48 時間より前から投与開始している場合は，同じ用法・用量にて継続して使用可能とする．
	治験薬投与開始 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の投与開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を投与開始した患者 ・ただし，治験薬投与開始 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の投与開始 72 時間より前から連日ステロイド療法を受けている患者は，プレドニゾロン換算 10 mg/日以下を同じ用法・用量にて継続する場合に組入れることができる． ・ただし，標準治療に用いるデキサメタゾンリン酸エステルは除く．	治験薬投与開始 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の開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者 ・ただし，治験薬投与開始 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の開始 72 時間より前から連日ステロイド療法を受けている患者は，プレドニゾロン換算 10 mg/日以下を同じ用法・用量にて継続する場合に組入れることができる．
	治験薬投与開始 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の投与開始前 24 時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者	治験薬投与開始 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の開始前 24 時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者
	症候性の脳腫瘍患者	症候性の脳腫瘍患者
	以下の薬剤を治験薬投与開始前 7 日間以内に使用した患者 ・ピモジド ・クラリスロマイシン ・ケトコナゾール又はイトラコナゾール	以下の薬剤を治験薬投与開始前 7 日間以内に使用した患者 ・ピモジド ・クラリスロマイシン ・ケトコナゾール又はイトラコナゾール
	以下の薬剤を治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者 ・バルビツール酸系製剤 ・リファンピシン ・フェニトイン又はカルバマゼピン	以下の薬剤を治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者 ・バルビツール酸系製剤 ・リファンピシン ・フェニトイン又はカルバマゼピン
	妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者	妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者
	血液検査で梅毒，HBV，HCV，HIV のいずれかが陽性若しくは感染が疑われる患者	血液検査で梅毒，HBV，HCV，HIV のいずれかが陽性若しくは感染が疑われる患者
	他のすべての治験薬の投与終了後 4 週間を経過していない患者	他のすべての治験薬の投与終了後 4 週間を経過していない患者
	全身性の感染症，コントロール不能の糖尿病など，デキサメタゾンリン酸エステルの投与が不可能な随伴疾患のある患者	全身性の感染症，コントロール不能の糖尿病など，デキサメタゾンリン酸エステルの 3 日間投与が不可能な随伴疾患のある患者
	グラニセトロン又はデキサメタゾンリン酸エステルに過敏症の既往を有する患者	グラニセトロン又はデキサメタゾンリン酸エステルに過敏症の既往を有する患者
	過去に ONO-7847 又はアプレピタントを投与されたことがある患者	過去にアプレピタントを投与されたことがある患者
	精神的又は法律的な観点から自由意思による適切な同意取得を代諾者から得ることのできない患者	精神的又は法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者
	その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者	その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者

(2) 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタント 150 mg を単回投与したときの初回嘔吐発現若しくは救済治療までの推移について

ホスアプレピタント及びアプレピタントの用法・用量の違いが遅発期の有効性に影響するのであれば，成人と同程度にアプレピタントの血漿中濃度が維持されている投与開始後 72 時間以内ではなく，遅発期（24＜～120 時間）の中でも特に 72 時間以降に初回嘔吐の発現若しくは救済治療が行われた患者の割合に違いが現れると考えられる．よって，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における初回嘔吐若しくは救済治療実施までの期間を確認した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移を図 2.7.3.4-4 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，嘔吐の発現若しくは救済治療が実施された患者の発現時期は，遅発期（24＜～120 時間）の中でも血漿中アプレピタント濃度がアプレピタントの経口投与時と同程度維持されている投与開始後 30 時間以内に集中していた．このことから，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率がアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）より低下した原因が，ホスアプレピタントとアプレピタントの用法・用量（単回静脈内投与と 3 日間経口投与）の違いに基づく血漿中アプレピタント濃度の差異である可能性は低いと考えられた．

図 2.7.3.4-4　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移（ONO-7847-03）



解析対象集団：FAS

At risk数	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間
12歳以上18歳以下	9	5	5	3	3

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

(3)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における患者背景の違いが有効性に影響を与えた可能性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における有効性の差異が患者背景の違いに基づく可能性について検討した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の患者背景の比較を表 2.7.3.4-6 に示した．両試験間で差異のある患者背景は，性別及びがん腫であった．性別について，男性及び女性の割合，並びにそれぞれの CR 率は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で 83.3%（10/12 名）及び 16.7%（2/12 名），並びに 20.0%（2/10 名）及び 50.0%（1/2 名），アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で 59.1%（13/22 名）及び 40.9%（9/22 名），並びに 38.5%（5/13 名）及び 55.6%（5/9 名）であった．また，がん腫について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では骨肉腫，Ewing 腫瘍，横紋筋肉腫の割合がほぼ同じであったが，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）では骨

肉腫が最も多く組入れられていた．患者背景のうち，性別，がん腫に違いを認めたため，この違いが有効性の差異に及ぼす影響の有無について検討した．

性別の割合の違いが試験結果に与えた影響について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）はアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して男性の組入れが多く，その CR 率は女性と比較して低い傾向にあった．しかしながら，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）では，男性及び女性における CR 率に大きな違いを認めないこと，CINV のリスク因子の一つとして性別（女性が高い）が挙げられている [1] こと及び 2.7.3.3.3.1 1）性別での検討結果を踏まえると，性別の割合の違いは両試験間の有効性評価に大きく影響しないと考えた．一方，CINV は抗悪性腫瘍剤の催吐性に大きく依存することから，がん腫の違いに基づくがん化学療法のレジメンの違いが有効性評価に大きく影響した可能性について検討した．

表 2.7.3.4-6　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における 12 歳以上 18 歳以下の患者背景の比較

解析対象集団：登録集団

項目	分類	ホスアプレピタント 小児国内臨床試験 (ONO-7847-03) 150 mg 群		アプレピタント 小児国内臨床試験 (ONO-7436-03) 125 / 80 mg 群	
対象者数		12		22	
性別	男性	10	(83.3)	13	(59.1)
	女性	2	(16.7)	9	(40.9)
年齢（歳）	平均値 ± 標準偏差	15.42 ± 1.51		15.2 ± 1.7	
	中央値	15.00		16.0	
	最小値 ～ 最大値	12.0 ～ 17.0		12.0 ～ 18.0	
体重（kg）	平均値 ± 標準偏差	54.65 ± 10.82		52.94 ± 9.31	
	中央値	54.95		54.13	
	最小値 ～ 最大値	37.9 ～ 77.2		37.1 ～ 72.2	
がん腫 [a]	骨肉腫	3	(25.0)	9	(40.9)
	Ewing 腫瘍	3	(25.0)	2	(9.1)
	横紋筋肉腫	2	(16.7)	5	(22.7)
	その他	4	(33.3)	6	(27.3)

（ ）内は%を示す．
a）1 名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある．

a） がん腫の違いに基づくレジメンの差異について

がん腫の違いに基づき，がん化学療法で使用されたシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与量及び併用された抗悪性腫瘍剤の種類が異なることによる催吐性の違いが有効性の差異に影響を与えた可能性が考えられた．そこで，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で使用されたシスプラ

チン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与量及び併用された抗悪性腫瘍剤の比較を行った．

1. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）におけるシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与量の分布について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）におけるシスプラチン，シクロホスファミドの投与量の分布をそれぞれ表 2.7.3.4-7 及び表 2.7.3.4-8 に示した．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）ではカルボプラチンを投与された患者がいないため，投与量の分布の検討は行わなかった．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）におけるシスプラチンの投与量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 101.62±9.07 mg/m^2 及び 106.00±11.23 mg/m^2，シクロホスファミドの投与量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1884.45±1157.27 mg/m^2 及び 1536.58±445.34 mg/m^2 であった．以上のように，シスプラチンの平均投与量は両試験間で同程度であったが，シクロホスファミドの平均投与量は小児国内臨床試験（ONO-7847-03）が高かった．一方，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）におけるシクロホスファミドの中央値はそれぞれ 1332.15 mg/m^2 及び 1278.00 mg/m^2 と両試験間で差異は認めておらず，シクロホスファミドの平均投与量の差異は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）でシクロホスファミドが投与された 6 名のうち 1 名に非常に高い用量（4106.8 mg/m^2）が投与されたことが原因であった．なお，この 1 名は Complete Response でなかった．

表 2.7.3.4-7　抗悪性腫瘍剤の投与量の分布（ONO-7847-03）

解析対象集団：FAS

項目	分類	150 mg 群
対象者数		12
シスプラチンの投与量（mg/m^2）[a]	<100.0	5 (83.3)
	>=100.0	1 (16.7)
	未投与	6
	平均値 ± 標準偏差	101.62 ± 9.07
	中央値	98.29
	最小値 ～ 最大値	96.2 ～ 119.9
シクロホスファミドの投与量（mg/m^2）[a]	<1500.0	4 (66.7)
	>=1500.0	2 (33.3)
	未投与	6
	平均値 ± 標準偏差	1884.45 ± 1157.27
	中央値	1332.15
	最小値 ～ 最大値	1145.0 ～ 4106.8
カルボプラチンの投与量	該当なし	

（ ）内は%を示す.
a）治験開始 1 日目から 6 日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.4-8　抗悪性腫瘍剤の投与量の分布（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

項目	分類	125 / 80 mg 群
対象者数		22
シスプラチンの投与量（mg/m^2）[a]	<100.0	5 (50.0)
	>=100.0	5 (50.0)
	未投与	12
	平均値 ± 標準偏差	106.00 ± 11.23
	中央値	99.50
	最小値 ～ 最大値	92.6 ～ 120.0
シクロホスファミドの投与量（mg/m^2）[a]	<1500.0	5 (55.6)
	>=1500.0	4 (44.4)
	未投与	13
	平均値 ± 標準偏差	1536.58 ± 445.34
	中央値	1278.00
	最小値 ～ 最大値	1165.2 ～ 2260.0
カルボプラチンの投与量（mg/m^2）[a]	<400.0	2 (50.0)
	>=400.0	2 (50.0)
	未投与	18
	平均値 ± 標準偏差	408.38 ± 23.03
	中央値	399.50
	最小値 ～ 最大値	392.0 ～ 442.5

（ ）内は%を示す.
a）治験開始 1 日目から 6 日目までに使用された総投与量を示す.

2. 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）におけるシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与別の有効性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）から得られたシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与別の CR 率を表 2.7.3.4-9 に示した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における，シスプラチンレジメンの CR 率は 33.3%（2/6 名）及び 20.0%（2/10 名），シクロホスファミドレジメンの CR 率は 16.7%（1/6 名）及び 75.0%（6/8 名）であった．なお，カルボプラチンレジメンは小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では登録されなかった．

シスプラチンレジメンの有効性は両試験で類似していることが確認された．一方，シクロホスファミドレジメンは，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）にてシクロホスファミドを高用量投与された 1 名を除いても CR 率は 20.0%（1/5 名）であり，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 75.0%（6/8 名）と比較して低い値であった．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で登録されなかったカルボプラチンレジメンは，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で CR 率が 50.0%（2/4 名）と良好であり，カルボプラチンレジメンの患者の組入れの有無が CR 率の差異に影響した可能性が考えられた．

以上より，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の有効性に差異を認めた原因は，シクロホスファミドレジメンにおける有効性の差異及びカルボプラチンレジメンの患者の組入れの有無が原因と考えられた．日本癌治療学会が作成した制吐剤適正使用ガイドラインには，シクロホスファミドは中等度催吐性抗悪性腫瘍剤であるアンスラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤と併用した場合，高度催吐性抗悪性腫瘍剤と同列に分類されている[1]．このように，抗悪性腫瘍剤の CINV への影響は，併用する抗悪性腫瘍剤の催吐性も影響するため，更にシクロホスファミドと併用される抗悪性腫瘍剤の催吐性分類に基づいて検討した．

表 2.7.3.4-9　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にて得られたシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与別の Complete Response 一覧

	ONO-7847-03 150 mg 群		ONO-7436-03[a] 125/80 mg 群	
	被験者数	CR 率（%）	被験者数	CR 率（%）
シスプラチン	2 / 6	(33.3)	2/ 10	(20.0)
シクロホスファミド	1 / 6	(16.7)	6/ 8	(75.0)
カルボプラチン	- / -	-	2/ 4	(50.0)

a）シスプラチン，シクロホスファミドを併用した 1 名は，シスプラチン投与で集計した．

3. シクロホスファミドにて併用された催吐性抗悪性腫瘍剤の有無と有効性の関係について

シクロホスファミドと併用された催吐性抗悪性腫瘍剤の催吐性と CR 率の関係を表 2.7.3.4-10 に示した．なお，参考としてシスプラチン，カルボプラチンと併用された催吐性抗悪性腫瘍剤の催吐性と CR 率の関係も示した．

シクロホスファミドと併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性分類について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての患者で中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤が併用されていた．一方，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）では，37.5%（3/8 名）の患者で軽度以下の催吐性抗悪性腫瘍剤のみが併用されており，これらの患者における CR 率は 100.0%（3/3 名）であった．

したがって，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で CR 率に差異を認めた原因の一つとして，シクロホスファミドレジメンで併用された軽度以下の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無が考えられた．

表 2.7.3.4-10 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）にて 12 歳以上 18 歳以下の日本人に投与された抗悪性腫瘍剤の催吐性と Complete Response の患者割合

シスプラチン シクロホスファミド カルボプラチン	併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性分類 [a]	ONO-7847-03 150 mg 群		ONO-7436-03[b] 125/80 mg 群	
		被験者数	CR 率 (%)	被験者数	CR 率 (%)
シスプラチン	-	1/2	(50.0)	0/1	(0.0)
	+軽度	1/3	(33.3)	-/-	-
	+中等度	0/1	(0.0)	2/9	(22.2)
シクロホスファミド	+最小度	-/-	-	1/1	(100.0)
	+軽度	-/-	-	2/2	(100.0)
	+中等度	1/4	(25.0)	2/2	(100.0)
	+高度	0/2	(0.0)	1/3	(33.3)
カルボプラチン	+軽度	-/-	-	0/1	(0.0)
	+中等度	-/-	-	2/3	(66.7)

a) 併用された抗悪性腫瘍剤が複数ある場合には，併用された抗悪性腫瘍剤のうち最も催吐性が強いものに合わせて記載した．抗悪性腫瘍剤の催吐性分類は ASCO のガイドライン（2011 年）に従った．
b) シスプラチン，シクロホスファミドを併用した 1 名は，シスプラチン＋中等度で集計した．

以上のように，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率がアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して低値であった原因を検討したところ，アプレピタントの経口投与時と同程度の血漿中アプレピタント濃度が維持されている投与開始後 30 時間以内に嘔吐の発現若しくは救済治療が実施された患者の発現時期が集中していた．したがって，ホスアプレピタントとアプレピタントの用法・用量の差異に基づくアプレピタントの血漿中濃度の推移の差異が CR 率に影響した可能性は低いと考えられた．

患者背景の違いについて検討したところ，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）では，登録された患者のがん腫の違いに基づくレジメンの差異を認めた．したがって，このレジメンの差異が有効性に影響を与えた可能性について検討した．その結果，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して Complete Response が得られやすいと考えるカルボプラチンレジメンで治療を受ける患者及びシクロホスファミドと併用される軽度以下の催吐性抗悪性腫瘍剤で治療を受ける患者［合計の CR 率 71.4%（5/7 名）］が登録されなかったことなどに差異があった．その他，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）ではシクロホスファミドレジメンにて大量のシクロホスファミドで治療を受けた患者がいるなどの患者背景の差異が影響したものと考えられた．

そのため，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性と，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）で登録された患者のうち，催吐性が低いと考えるカルボプラチンレジメン患者やシクロホスファミドと併用される抗悪性腫瘍剤の催吐性が軽度以下のレジメン患者を除外したときの有効性を比較検討した．その結果，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の CR 率は，それぞれ 25.0%（3/12 名）及び 33.3%（5/15 名）であり，大きな差異は認められなかった．

以上より，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の CR 率はアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に低かったが，初回の嘔吐若しくは救済治療の実施時期や催吐性抗悪性腫瘍剤を含むレジメンの差異を考慮すると，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性はアプレピタントと類似しており，また両試験とも安全性上特に問題となる事象は認めなかった．一方，薬物動態については，用法・用量の違いに基づき血漿中アプレピタントの濃度推移に差異が認められたものの，日本人成人に認められた濃度推移の差異と大きな違いはないことが確認された．

2.7.3.4.1.4 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者の成績が 12 歳以上 18 歳以下の患者の成績と比べて大きく劣らないこと

生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に用いられた催吐性がん化学療法レジメンのサブグループ解析結果を表 2.7.3.4-11 に示した．12 歳以上 18 歳以下の小児のレジメンと比較して，生後 6 カ月以上 12 歳未満のレジメンの催吐性は同様又はやや高い傾向にあった．また，Complete Response が比較的得やすいと考えるシクロホスファミドと併用する抗悪性腫瘍剤のうち催吐性が軽度以下のレジメンの患者は登録されていないことや，カルボプラチン投与レジメンは生後 6 カ月以上 12 歳未満の 1 名のみであることを踏

まえると，催吐性がん化学療法のレジメンの差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低く，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者の成績が 12 歳以上 18 歳以下の患者の成績と比べて大きく劣らないことを考察するに際して，CR 率で比較検討することは可能と判断した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の全期間における CR 率はそれぞれ 53.3%（8/15 名），80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名）及び 40.0%（2/5 名）であり，12 歳以上 18 歳以下の全期間における CR 率 25.0%（3/12 名）と比較して劣る傾向はなかった．

表 2.7.3.4-11　生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に用いられたがん化学療法レジメンのサブグループ解析

シスプラチン シクロホスファミド カルボプラチン	併用された抗悪性腫瘍剤の催吐性分類 [a]	12 歳未満 [b] 3.0 mg/kg 群		12 歳以上 150 mg 群	
		被験者数	割合（%）	被験者数	割合（%）
シスプラチン	-	-/-	-	2/12	(16.7)
	+軽度	1/15	(6.7)	3/12	(25.0)
	+中等度	4/15	(26.7)	1/12	(8.3)
シクロホスファミド	+中等度	4/15	(26.7)	4/12	(33.3)
	+高度	5/15	(33.3)	2/12	(16.7)
カルボプラチン	+中等度	1/15	(6.7)	-/-	-

a）併用された抗悪性腫瘍剤が複数ある場合には，併用された抗悪性腫瘍剤のうち最も催吐性が強いものに合わせて記載した．抗悪性腫瘍剤の催吐性分類は ASCO のガイドライン（2011 年）に従った．
b）シスプラチン，シクロホスファミドを併用した 3 名は，シスプラチン＋中等度で集計した．

一方，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，12 歳未満の小児に比べて 12 歳以上の小児で有効性が低かったことから，その原因について，薬物動態及び患者背景の観点から検討した．

1）　**薬物動態**

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときのアプレピタントの PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した．それぞれを比較したところ，Cmax 及び AUCinf に大きな差異は認められなかった一方で，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における投与開始後 24 時間以降の血漿中濃度は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して低値を示し，血漿中からのアプレピタントの消失は生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児で速くなる傾向が認められた．

このように，血漿中アプレピタントの曝露量については，12 歳未満の小児と比較して 12 歳以上の小児が下回る傾向は認められなかった．

2) 患者背景

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳未満の小児における患者背景（がん腫，使用された抗悪性腫瘍剤の種類）及び被験者ごとの患者背景一覧を表 2.7.3.4-12 及び表 2.7.3.4-13 に示した．本試験のすべての被験者にシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかが投与されたことから，これら 3 剤の投与状況を年齢層ごとに示した．なお，ASCO のガイドライン [3] において，シスプラチンは単剤で高度催吐性抗悪性腫瘍剤に，カルボプラチンは中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類される一方，シクロホスファミドは投与量及び併用する抗悪性腫瘍剤によって高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤となる可能性があるため，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（アクチノマイシン D 及びドキソルビシン）が併用された被験者についても併せて示した．

表 2.7.3.4-12　患者背景（がん腫，使用された抗悪性腫瘍剤の種類）

患者背景	小児国内臨床試験（ONO-7847-03）	
	生後 6 カ月以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳以下
対象者数	15	12
がん腫 a)		
神経芽腫	4 (26.7)	-
横紋筋肉腫	4 (26.7)	2 (16.7)
Ewing 腫瘍	3 (20.0)	3 (25.0)
胸膜新生物	1 (6.7)	-
肝芽腫	1 (6.7)	-
腎臓明細胞肉腫	1 (6.7)	-
卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	1 (6.7)	-
骨肉腫	-	3 (25.0)
精巣胚細胞性癌	-	1 (8.3)
線維形成性小円形細胞腫瘍	-	1 (8.3)
縦隔の悪性新生物	-	1 (8.3)
性腺外原発性胚細胞腫瘍	-	1 (8.3)
使用された抗悪性腫瘍剤の種類		
シスプラチン	5 (33.3)	6 (50.0)
シクロホスファミド b)	12 (80.0)	6 (50.0)
アクチノマイシン D	5 (33.3)	2 (16.7)
ドキソルビシン	4 (26.7)	4 (33.3)
カルボプラチン	1 (6.7)	-

（ ）内は割合（%）を示す.

a) 原疾患は以下の基準に従い，表記した.
骨肉腫，Ewing 腫瘍，横紋筋肉腫，その他のいずれか該当する原疾患名でデータ収集し，集計した.
なお，その他の原疾患名は MedDRA ver.17.0J で読み替えた.

b) シスプラチンが併用された被験者を含む.

表 2.7.3.4-13　被験者ごとの患者背景

薬剤番号	年齢（歳）	がん腫	投与区分 シスプラチン シクロフォスファミド カルボプラチン	総投与量（mg/m²）	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC以上）	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC未満）	CR 1日目	CR 2日目	CR 3日目	CR 4日目	CR 5日目
■	0.8	肝芽腫	シスプラチン	54.0	ドキソルビシン塩酸塩	-	○	○	○	○	○
■	1	腎臓明細胞肉腫	シクロホスファミド	965.2	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	1	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	1644.8	アクチノマイシンD	-	○	○	○	○	○
■	1	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	1659.9	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	×	○	○	○	○
■	1	神経芽腫	シスプラチン シクロホスファミド	70.1 1728.2	-	ビンクリスチン硫酸塩, ピラルビシン塩酸塩	○	○	○	○	○
■	2	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	1686.7	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	×
■	3	神経芽腫	シスプラチン シクロホスファミド	103.9 2430.8	-	ビンクリスチン硫酸塩, ピラルビシン塩酸塩	○	○	○	○	○
■	4	胸膜新生物	シクロホスファミド	2157.7	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	×	×	×	×	×
■	4	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1151.1	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	5	神経芽腫	シスプラチン シクロホスファミド	102.7 1217.9	-	ピラルビシン塩酸塩, ビンクリスチン硫酸塩	○	○	×	×	×
■	6	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1172.1	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	9	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	2185.5	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	×	×	×
■	9	神経芽腫	カルボプラチン	441.7	イホスファミド	エトポシド	○	×	×	×	○
■	10	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1203.8	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	11	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	シスプラチン	97.6	-	ブレオマイシン塩酸塩, エトポシド	○	○	○	×	○

がん腫：骨肉腫，Ewing 腫瘍，横紋筋肉腫，その他のいずれか該当する原疾患名でデータ収集し，集計した．なお，その他の原疾患名は MedDRA ver.17.0J で読み替えた．

表 2.7.3.4-13　被験者ごとの患者背景（続き）

薬剤番号	年齢（歳）	がん腫	投与区分 シスプラチン シクロフォスファミド カルボプラチン	総投与量 (mg/m^2)	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC以上）	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC未満）	CR 1日目	CR 2日目	CR 3日目	CR 4日目	CR 5日目
■	12	骨肉腫	シスプラチン	119.9	ドキソルビシン塩酸塩	-	○	×	○	○	○
■	14	骨肉腫	シスプラチン	99.2	-	-	×	×	×	×	×
■	15	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1145.0	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	×	×
■	15	線維形成性小円形細胞腫瘍	シクロホスファミド	4106.8	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	×	×
■	15	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	2192.3	アクチノマイシンD	-	×	×	×	×	×
■	15	縦隔の悪性新生物	シスプラチン	97.1	-	ブレオマイシン塩酸塩, エトポシド	○	○	○	○	○
■	15	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1198.4	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	16	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1199.4	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	○	○
■	17	精巣胚細胞性癌	シスプラチン	96.2	-	エトポシド, ブレオマイシン塩酸塩	○	○	○	×	×
■	17	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	1464.9	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	×	×	×	○	○
■	17	骨肉腫	シスプラチン	99.8	-	-	○	○	○	○	○
■	17	性腺外原発性胚細胞腫瘍	シスプラチン	97.3	-	エトポシド, ブレオマイシン塩酸塩	○	○	○	×	×

がん腫：骨肉腫，Ewing 腫瘍，横紋筋肉腫，その他のいずれか該当する原疾患名でデータ収集し，集計した．なお，その他の原疾患名は MedDRA ver.17.0J で読み替えた．

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

(1) がん腫

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児において 2 名以上登録されたがん腫は，神経芽腫及び横紋筋肉腫がそれぞれ 26.7%（4/15 名），Ewing 腫瘍が 20.0%（3/15 名）であった．12 歳以上の小児において 2 名以上登録されたがん腫は，Ewing 腫瘍及び骨肉腫がそれぞれ 25.0%（3/12 名），横紋筋肉腫 16.7%（2/12 名）であった．集団間で神経芽腫及び骨肉腫の登録された割合に差異が認められた．小児では年齢によって好発するがん腫が異なり，がん腫によってがん化学療法レジメンも異なる．抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の発現はがん化学療法レジメンによる影響が大きいと考えられることから，がん腫の差異が及ぼす有効性への影響については，使用された抗悪性腫瘍剤のレジメンから検討することとした．

(2) 使用された抗悪性腫瘍剤の種類

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）に組み入れられた 27 名のうち，カルボプラチンレジメンの 1 名（9 歳）以外は，ASCO のガイドライン [3] で高度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシスプラチンレジメン，若しくは高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるシクロホスファミドレジメンのいずれかによる治療が行われた．なお，シスプラチンとシクロホスファミドが併用された 3 名（薬剤番号 [redacted]，[redacted]，[redacted]）は，シスプラチンレジメンとして集計した．

a) シスプラチンレジメン

シスプラチンレジメンの Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（CR 率）は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 60.0%（3/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下で 33.3%（2/6 名）であり，12 歳以上 18 歳以下と比較して生後 6 カ月以上 12 歳以下の CR 率は高かった．シスプラチンの平均総投与量は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 85.66 mg/m^2，12 歳以上 18 歳以下で 101.6 mg/m^2 であり，12 歳以上 18 歳以下でシスプラチンの平均総投与量が高かった．一方，生後 6 カ月以上 12 歳未満ではシスプラチン総投与量が低い 2 名の被験者が含まれていたため（薬剤番号 [redacted]：54.0 mg/m^2，薬剤番号 [redacted]：70.1 mg/m^2），これら 2 名を除いた 3 名でのシスプラチン平均総投与量を算出すると 101.4 mg/m^2 となり，12 歳以上 18 歳以下とほぼ同用量となった．また，シスプラチン投与量が低かった 2 名（いずれも CR）を除いた生後 6 カ月以上 12 歳未満の CR 率は 33.3%（1/3 名）となり，12 歳以上 18 歳以下と同様の CR 率であった．したがって，シスプラチン投与量が低かった 2 名を除くと，シスプラチンレジメンで治療された生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下の小児における ONO-7847 の有効性は同程度と考えられた．

b) シクロホスファミドレジメン

シクロホスファミドが投与された被験者は，アクチノマイシン D を含むレジメン若しくはドキソルビシンを含むレジメンのいずれかによって治療された．高度催吐性抗悪性腫瘍剤であるアクチノマイシン D を含むレジメンの CR 率は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名），12 歳以上 18 歳以下で 0.0%（0/2 名）であり，いずれの年齢層でも CR が得られにくい傾向が認められた．一方，ドキソルビシンを含むレジメンの CR 率は生後 6 カ月以上 12 歳未満で 100.0%（4/4 名），12 歳以上 18 歳以下で 25.0%（1/4 名）であり，12 歳以上 18 歳以下と比較して生後 6 カ月以上 12 歳以下で高い CR 率が認められた．ドキソルビシンを含むレジメンにおけるシクロホスファミドの平均総投与量は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 1123.1 mg/m^2，12 歳以上 18 歳以下で 1912.4 mg/m^2 であり，12 歳以上 18 歳以下でシクロホスファミドの投与量が高かった．ただし，この原因は 12 歳以上 18 歳以下でシクロホスファミドが投与された被験者には，シクロホスファミドが非常に高い用量で投与された 1 名（薬剤番号 009：4106.8 mg/m^2）が含まれていたためであり，この 1 名を除いた 3 名のシクロホスファミドの平均総投与量は 1181.0 mg/m^2 で生後 6 カ月以上 12 歳未満と差異はなかった．なお，この 3 名の CR 率を集計すると 33.3%（1/3 名）となるが，生後 6 カ月以上 12 歳未満の CR 率（100.0%）と比較して低い結果であった．この原因として被験者数が少ないことに起因する偏りである可能性は否定できないものの，ドキソルビシン併用レジメンにおいて 12 歳以上の小児で有効性が低かった理由は特定できなかった．

以上より，薬物動態については，12 歳以上の小児の血漿中アプレピタントの曝露量が 12 歳未満の小児を下回る傾向は認められず，12 歳以上の小児で有効性が低かった理由に該当しないと考えられた．

患者背景については，各年齢層のがん腫に差異が認められた．年齢層によって好発するがん腫が異なるため，使用された抗悪性腫瘍剤のレジメンについて検討した結果，各被験者が受けたがん化学療法は 1 名を除いて，すべて高度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されるレジメンであった．そのうち，シスプラチンレジメンでは，シスプラチンの投与量が低かった被験者を除くと，12 歳未満と 12 歳以上の小児において有効性は同程度であった．また，シクロホスファミドレジメンのうちアクチノマイシン D 併用レジメンでは，12 歳未満と 12 歳以上の小児における有効性に差異は認められなかった．一方，ドキソルビシン併用レジメンでは，12 歳未満と比較して 12 歳以上の小児で有効性が低かった理由は特定できなかった．

2.7.3.4.2 ホスアプレピタントの日本人小児に対する臨床推奨用量について

成人におけるホスアプレピタント 150 mg 単回静脈内投与の全期間における CINV の予防効果は，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの 3 日間投与（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）に対して非劣性であることが海外第Ⅲ相試験（P017L1）により示されている［2.7.6.5］．また，ホスアプレピタント 150 mg の単回静脈内投与は，当時の標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）に対する上乗せ効果が国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）により示され［2.7.6.4］，これらの成績を基に日本ではホスアプレピタントの製造販売承認を取得している．したがって，生後 6 カ月以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床推奨用量の根拠として，成人で確認されたホスアプレピタントとアプレピタントの有効性の類似性，標準治療に対する上乗せ効果について以下に記載する．

2.7.3.4.2.1 12 歳以上の日本人小児に対する臨床推奨用量について

1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の小児とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の比較検討について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の小児の有効性及び安全性を考察するにあたり，既に 12 歳以上の日本人小児に対して有効性及び安全性が確立され，2 剤併用療法（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤＋デキサメタゾン）に対する上乗せ効果も期待できるアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較検討した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の小児の CR 率はアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に低かった．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における初回嘔吐若しくは救済治療実施までの期間を踏まえると，その理由が遅発期の血漿中アプレピタントの濃度不足である可能性は低いと考えられた（2.7.3.4.1.3 3）（2）参照）．また，その他の要因（患者背景の差異など）を検討したところ，登録された患者のうち CR 率の差異に影響を与えると考えられるカルボプラチンレジメンやシクロホスファミドと併用される抗悪性腫瘍剤の催吐性が軽度以下のレジメンで治療された患者がアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）のみに登録されていた．そのため，これらの患者を除外して有効性を比較検討したところ，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の CR 率はそれぞれ 25.0%（3/12 名）及び 33.3%（5/15 名）であり大きな差異は認められなかった（2.7.3.4.1.3 3）（3）a）参照）．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）とアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の安全性はいずれも良好であった．

2) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の小児とアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097，P208）における 12 歳以上 17 歳以下の標準治療群との比較検討について

シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与を受ける患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の成績と，ほぼ同じ選択・除外基準で実施したアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097），中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者を対象とした小児海外第Ⅲ相試験（P208）の 12 歳以上 17 歳以下の標準治療群との成績を比較することで，ホスアプレピタントの既存治療に対する上乗せ効果を確認した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の CR 率（全期間）は 25.0%（3/12 名）であり，小児海外第Ⅲ相試験（P097）の標準治療群の CR 率（全期間）5.6%（1/18 名）を上回っていた．また，アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）における標準治療群の CR 率（全期間）8.3%（4/48 名）を上回っていた．

以上より，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの CINV 予防効果は，アプレピタントと同程度であり，標準治療に対する上乗せ効果が期待できると判断した．

3) ホスアプレピタントの 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児と日本人成人の比較検討について

12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタントの用量として，日本人成人と同じ用量を設定することの妥当性について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7847-02）における薬物動態の比較，並びに小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）における有効性の比較を踏まえて検討した．

日本人小児悪性腫瘍患者と用法・用量が同じである日本人健康成人の薬物動態を 2.7.3.4.1.3 2）で比較検討した結果，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの薬物動態に大きな差異は認められなかった．また，日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）のホスアプレピタント群及び標準治療群の全期間における CR 率は，64.2%（111/173 名）及び 47.3%（79/167 名）であり，日本人成人におけるホスアプレピタントの当時の既存治療に対する上乗せ効果は約 17%であった．2.7.3.4.2.1 2）で示したとおり，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタントの標準治療群に対する上乗せ効果は約 16～19%程度であり，日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）で示された上乗せ効果である約 17%と比較して遜色ない値であった．

以上より，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児と日本人成人において，活性本体であるアプレピタントの薬物動態，並びに標準治療に対する上乗せ効果は類似していると考えられた．

一方，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタント群の有効性は，成人のホスアプレピタント群及び標準治療群と比較して劣る結果であった．その原因として，成人と小児のがん化学療法のレジメンの違いが考えられた．両試験のシスプラチンレジメンにおけるシスプラチン投与量を比較したところ，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下で用いられたシスプラチンの投与量は 101.6±9.1 mg/m^2 であり，国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の 76.2±5.6 mg/m^2 を上回っていた（表 2.7.4.1-8，表 2.7.6.4-3 参照）．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下で組み入れられたレジメンの一覧を表 2.7.3.4-14 に示した．国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）では，シクロホスファミドレジメンを組み入れていなかったことから，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で組み入れられたシクロホスファミドレジメンの催吐性の程度を検討した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のシクロホスファミドレジメンは，成人で高度催吐性に分類される AC レジメン（シクロホスファミド＋ドキソルビシン併用）よりも更に催吐性の高いと考えられる VDC レジメン（シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン併用）及びアクチノマイシン D 併用レジメン（シクロホスファミド＋アクチノマイシン D±ビンクリスチン併用）が使用されていた．したがって，国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）と比較して，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で有効性が低かった理由は，成人と小児に用いられたシスプラチンの投与量及びシクロホスファミドレジメンの差異によると考えられた．成人と小児のがん化学療法のレジメンが異なる理由として，小児がんは成人の場合と比較してがん細胞の増殖が速いことが多く，病態が進行してから発見されることも多いが，その一方で抗悪性腫瘍剤の感受性が比較的高く完治する例も少なくない [4) 5)]．したがって，小児に対しては成人と比較してより強力ながん化学療法が実施されることが多いため，成人と類似した CR 率を得ることは難しいと考えられる．臨床的には，成人と同様に全期間の CR 率が向上することが理想ではあるが，小児に対するがん化学療法が成人と比較して強力であること，10 歳代の思春期の小児では，一度嘔吐が発現するとそれ以降のがん化学療法で予測性嘔吐が発現する確率が高く，がん化学療法の継続にも支障をきたしている [1)] ことなどを踏まえると，ホスアプレピタントの既存治療に対してある一定の上乗せ効果が示されれば，成人と同様に有用であると考える．

表 2.7.3.4-14　12 歳以上 18 歳以下におけるがん化学療法レジメンの一覧（ONO-7847-03）

薬剤番号	年齢（歳）	がん腫	投与区分 シスプラチン シクロフォスファミド カルボプラチン	総投与量（mg/m²）	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC以上）	併用された抗悪性腫瘍剤（MEC未満）	CR 1日目	CR 2日目	CR 3日目	CR 4日目	CR 5日目
■	12	骨肉腫	シスプラチン	119.9	ドキソルビシン塩酸塩	-	○	×	○	○	○
■	14	骨肉腫	シスプラチン	99.2	-	-	×	×	×	×	×
■	15	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1145.0	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	×	×
■	15	線維形成性小円形細胞腫瘍	シクロホスファミド	4106.8	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	×	×
■	15	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	2192.3	アクチノマイシンD	-	×	×	×	×	×
■	15	縦隔の悪性新生物	シスプラチン	97.1	-	ブレオマイシン塩酸塩， エトポシド	○	○	○	○	○
■	15	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1198.4	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	○	○	○	○
■	16	Ewing腫瘍	シクロホスファミド	1199.4	ドキソルビシン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	○	×	×	○	○
■	17	精巣胚細胞性癌	シスプラチン	96.2	-	エトポシド， ブレオマイシン塩酸塩	○	○	○	×	×
■	17	横紋筋肉腫	シクロホスファミド	1464.9	アクチノマイシンD	ビンクリスチン硫酸塩	×	×	×	○	○
■	17	骨肉腫	シスプラチン	99.8	-	-	○	○	○	○	○
■	17	性腺外原発性胚細胞腫瘍	シスプラチン	97.3	-	エトポシド， ブレオマイシン塩酸塩	○	○	○	×	×

がん腫：骨肉腫，Ewing腫瘍，横紋筋肉腫，その他のいずれか該当する原疾患名でデータ収集し，集計した．なお，その他の原疾患名はMedDRA ver.17.0Jで読み替えた．
MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤

以上の検討結果から，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床推奨用量の根拠として，日本人成人でも確認されているホスアプレピタントとアプレピタントの有効性の類似性，及び標準治療に対する上乗せ効果が確認された．12 歳以上 18 歳以下の日本人小児の有効性は日本人成人と比較して低かったが，小児に対しては成人と比較してより強力ながん化学療法が実施されることが多いため，既存治療に対してある一定の上乗せ効果が示されれば，ホスアプレピタントは成人と同様に 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児に対しても有用であると考えられた．したがって，12 歳以上の日本人小児に対するホスアプレピタントの臨床推奨用量は日本人成人及び小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の用量である 150 mg と判断した．

2.7.3.4.2.2　　生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する臨床推奨用量について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の結果，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタント 3.0 mg/kg の有効性が確認された．一方，[redacted]よって，[redacted]，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児における有効性を小児海外臨床試験（P134，P208）と比較した．また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児における薬物動態と有効性の関連性についても検討した．

1)　　生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における国内外臨床試験の比較の妥当性について

生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における国内外臨床試験（ONO-7847-03，P134，P208）の比較妥当性を試験デザイン及び患者背景により検討した．

試験デザインの差異が有効性評価に及ぼす影響について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第 I 相試験（P134）の比較は，2.7.3.4.1.2 2）（1）b）小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第 I 相試験（P134）における試験デザインの差異が有効性に影響を及ぼした可能性についてで検討した．その結果，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性評価に有利な影響を及ぼすと考えられる試験デザインの差異はないことを確認した．また，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の試験デザインが類似していることを踏まえると，試験デザインの差異が小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性評価に有利な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

次に，患者背景（性別，年齢，原疾患，化学療法レジメン）の差異が有効性評価に及ぼす影響について検討した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳

未満，小児海外第Ⅰ相試験（P134）の PartⅢ（標準治療）及び PartⅣ（アプレピタント），小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群及びアプレピタント群の年齢及び原疾患を表 2.7.3.4-15 に示した．なお，性別については 2.7.3.3.3.1 1）性別で検討したところ，有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた．

表 2.7.3.4-15　患者背景（生後 6 カ月以上 12 歳未満）

	小児国内臨床試験（ONO-7847-03）	小児海外第Ⅰ相試験（P134）PartⅢ	小児海外第Ⅰ相試験（P134）PartⅣ	アプレピタント小児海外第Ⅲ相試験（P208）標準治療群	アプレピタント小児海外第Ⅲ相試験（P208）アプレピタント群
対象者数	15	19	20	102	105
年齢（歳）					
平均値±標準偏差	4.5±3.7	4.5±3.3 [a)] (54.5±39.1)	4.3±3.2 [a)] (51.8±38.0)	5.4±3.2 [a)] (64.6±38.6)	5.2±3.2 [a)] (62.0±38.2)
中央値	4.0	3.8 [a)] (45.0)	3.4 [a)] (41.0)	5.0 [a)] (60.0)	4.8 [a)] (57.0)
最小値～最大値	0.8～11.0	0.8～11.2 [a)] (9～134)	0.8～9.4 [a)] (9～113)	0.5～11.7 [a)] (6～140)	0.5～11.7 [a)] (6～140)
原疾患 [b), c)]					
神経芽腫	4 (26.7)	4 (21.1)	4 (20.0)	11 (10.8)	12 (11.4)
再発神経芽腫	-	-	-	-	1 (1.0)
骨肉腫	-	2 (10.5)	1 (5.0)	5 (4.9)	5 (4.8)
Ewing 腫瘍	3 (20.0)	-	-	-	-
ユーイング肉腫	-	1 (5.3)	1 (5.0)	9 (8.8)	7 (6.7)
骨外性ユーイング肉腫	-	-	-	1 (1.0)	-
横紋筋肉腫	4 (26.7)	-	-	9 (8.8)	9 (8.6)
胎児性横紋筋肉腫	-	3 (15.8)	4 (20.0)	4 (3.9)	2 (1.9)
胞巣状横紋筋肉腫	-	-	-	2 (2.0)	1 (1.0)
髄芽腫	-	4 (21.1)	4 (20.0)	8 (7.8)	9 (8.6)
脳新生物	-	1 (5.3)	-	1 (1.0)	2 (1.9)
脳の悪性新生物	-	-	-	2 (2.0)	1 (1.0)
胸膜新生物	1 (6.7)	-	-	-	-
肝芽腫	1 (6.7)	2 (10.5)	2 (10.0)	4 (3.9)	5 (4.8)
腎臓明細胞肉腫	1 (6.7)	-	-	-	-
腎芽細胞腫	-	-	-	7 (6.9)	7 (6.7)
卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	1 (6.7)	-	-	-	-
精巣胚細胞性混合腫瘍	-	1 (5.3)	1 (5.0)	-	-

表 2.7.3.4-15　患者背景（生後 6 カ月以上 12 歳未満）（続き）

		小児国内臨床試験 (ONO-7847-03)	小児海外 第 I 相試験 (P134) PartIII	小児海外 第 I 相試験 (P134) PartIV	アプレピタント 小児海外第III相 試験 (P208) 標準治療群	アプレピタント 小児海外第III相 試験 (P208) アプレピタント群
	前駆 B 細胞型急性白血病	-	-	1 (5.0)	-	-
	先天性網膜芽細胞腫	-	-	1 (5.0)	-	-
	網膜芽細胞腫	-	-	-	2 (2.0)	4 (3.8)
	視神経膠腫	-	-	-	3 (2.9)	1 (1.0)
	急性リンパ性白血病	-	-	-	8 (7.8)	13 (12.4)
	急性骨髄性白血病	-	-	-	3 (2.9)	-
	未分化神経外胚葉性腫瘍	-	1 (5.3)	1 (5.0)	-	-
	星細胞腫	-	-	-	2 (2.0)	1 (1.0)
	悪性上衣細胞腫	-	-	-	1 (1.0)	2 (1.9)
	ホジキン病	-	-	-	2 (2.0)	-
	悪性新生物	-	-	-	-	2 (1.9)
	滑膜肉腫	-	-	-	2 (2.0)	1 (1.0)

a) カッコ内の月数表示した数値を 12（カ月）で除した.

b) 原疾患は以下の基準に従い，表記した.

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）：骨肉腫，Ewing 腫瘍，横紋筋肉腫，その他のいずれか該当する原疾患名でデータ収集し，集計した．なお，その他の原疾患名は MedDRA/J ver.17.0 で読み替えた

小児海外第 I 相試験（P134）：MedDRA ver.16.1 で読み替えた.

アプレピタント小児海外第III相試験（P208）：MedDRA ver.16.0 で読み替えた.

c) アプレピタント小児海外第III相試験（P208）においては，神経芽腫，ユーイング肉腫に関連する原疾患を除き，標準治療群又はアプレピタント群のいずれにおいても 1 名以下の原疾患は除外した.

2.7.3 臨床的有効性
ホスアプレピタントメグルミン

（1） 年齢について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）の標準治療群（PartⅢ）及びアプレピタント群（PartⅣ），小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群及びアプレピタント群における年齢の平均値±標準偏差は，それぞれ 4.5±3.7 歳，4.5±3.3 歳，4.3±3.2 歳，5.4±3.2 歳，5.2±3.2 歳であり，各試験の生後 6 カ月以上 12 歳以下の小児における年齢は類似していた．したがって，年齢はこれらの患者集団の有効性評価に影響しないと考えられた．一方，小児がんは年齢層ごとに好発するがん腫が異なるため，がん腫の差異に基づく有効性への影響は 2.7.3.4.2.2 1）（3）がん化学療法レジメンについてで検討した．

（2） 原疾患（がん腫）について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で 20.0%以上の割合で登録されたがん腫は，神経芽腫 26.7%（4/15 名），横紋筋肉腫 26.7%（4/15 名），Ewing 腫瘍 20.0%（3/15 名）であった．小児海外第Ⅰ相試験（P134）の PartⅢで 20.0%以上の割合で登録されたがん腫は，神経芽腫 21.1%（4/19 名），髄芽腫 21.1%（4/19 名）であった．小児海外第Ⅰ相試験（P134）の PartⅣで 20.0%以上の割合で登録されたがん腫は，神経芽腫 20.0%（4/20 名），胎児性横紋筋肉腫 20.0%（4/20 名），髄芽腫 20.0%（4/20 名）であった．小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群で 10.0%以上の割合で登録されたがん腫は，横紋筋肉腫（胎児性横紋筋肉腫，胞巣状横紋筋肉腫含む）14.7%（15/102 名），神経芽腫 10.8%（11/102 名）であった．小児海外第Ⅲ相試験（P208）のアプレピタント群で 10.0%以上の割合で登録されたがん腫は，神経芽腫（再発神経芽腫含む）12.4%（13/105 名），急性リンパ性白血病 12.4%（13/105 名），横紋筋肉腫（胎児性横紋筋肉腫，胞巣状横紋筋肉腫含む）11.4%（12/105 名）であった．

このように患者集団で原疾患（がん腫）に相違が認められた理由として，試験デザインで規定された催吐性抗悪性腫瘍剤の違いが原因と考えられた．CINV の発現は，がん腫に基づくがん化学療法レジメンによる影響が大きいと考えられることから，がん腫の違いが有効性評価に及ぼす影響の有無をがん化学療法レジメンで検討した．

（3） がん化学療法レジメンについて

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では，中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の小児，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では，中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の小児を

対象とした．以上を踏まえると，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の成績を比較検討するとき，がん化学療法レジメンの差異が影響を及ぼす可能性が考えられた．

したがって，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，シスプラチンレジメン，シクロホスファミドレジメン，カルボプラチンレジメンのいずれかで治療された患者と 3 剤以外のレジメンで治療された患者の CR 率を比較した．その結果，小児海外第Ⅰ相試験（P134）では 3 剤のいずれかで治療された患者の CR 率が，より催吐性が低いと考えられる 3 剤以外のレジメンで治療された患者と比較して数値的に低かったこと，及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）では大きな差異は認められなかった（2.7.3.3.3.2 4）参照）ことから，催吐性抗悪性腫瘍剤の差異による CR 率への大きな影響はないものと考えられた．以上より，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績と，小児海外第Ⅲ相試験（P134）の標準治療群（PartⅢ）及びアプレピタント群（PartⅣ）並びに小児海外第Ⅲ相試験（P208）のアプレピタント群及び標準治療群の成績を考察するに際して，CR 率で比較検討することは可能と判断した．

2） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児国内外臨床試験（P134，P208）の成績の比較について

シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与を受ける患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と，高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受ける患者を対象とした小児海外第Ⅰ相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の Complete Response（全期間）の患者割合を表 2.7.3.4-16 に示した．

表 2.7.3.4-16　ホスアプレピタント及びアプレピタントの小児国内外臨床試験の Complete Response（全期間）の患者割合

	CDDP，CPA，CBDCA投与対象の臨床試験[1]	高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与対象の臨床試験			
	ONO-7847-03	P134[2]		P208[3]	
被験薬	ホスアプレピタント	標準治療	アプレピタント	標準治療	アプレピタント
生後6カ月以上2歳未満	4/5　(80.0)	1/6　(16.7)	3/7　(42.9)	4/16　(25.0)	9/19　(47.4)
2歳以上6歳未満	2/5　(40.0)	1/6　(16.7)	2/6　(33.3)	13/43　(30.2)	22/45　(48.9)
6歳以上12歳未満	2/5　(40.0)	0/7　(0.0)	4/7　(57.1)	9/43　(20.9)	12/41　(29.3)
12歳以上	3/12　(25.0)	NA	NA	4/48　(8.3)	18/47　(38.3)
全体	11/27　(40.7)	NA	NA	30/150　(20.0)	61/152　(40.1)
生後6カ月以上12歳未満	8/15　(53.3)	2/19　(10.5)	9/20　(45.0)	26/102　(25.5)	43/105　(41.0)

（　）内は割合（%）を示す.

NA : Not Applicable

全期間におけるComplete Response(嘔吐なし, かつ救済治療なし)の患者割合を記載した.

1）シスプラチン（CDDP），シクロホスファミド（CPA），カルボプラチン（CBDCA）投与対象の臨床試験

2）以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者も対象とした.

3）以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者も対象とした.

(1) 生後6カ月以上12歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタントと外国人小児におけるアプレピタントとの有効性の比較検討について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児における全期間の CR 率は，それぞれ 53.3%（8/15 名），80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名）及び 40.0%（2/5 名）であった．一方，小児海外第 I 相試験（P134）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の外国人小児におけるアプレピタント群（PartIV）の全期間の CR 率は，それぞれ 45.0%（9/20 名），42.9%（3/7 名），33.3%（2/6 名）及び 57.1%（4/7 名）であり，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績と数値的に類似していた．更に，小児海外第III相試験（P208）の生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の外国人小児におけるアプレピタント群の全期間の CR 率は，それぞれ 41.0%（43/105 名），47.4%（9/19 名），48.9%（22/45 名）及び 29.3%（12/41 名）であり，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績と数値的に類似していた．

また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）ではシスプラチンレジメン，シクロホスファミドレジメン，カルボプラチンレジメンで治療される患者を対象としていたため，レジメン別の有効性も比較検討した．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，カルボプラチンレジメンで治療された患者が 1 名のみであったことから，シスプラチンレジメン及びシクロホスファミドレジメン別の有効性を比較検討した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第III相試験（P208）において，シスプラチンレジメン及びシクロホスファミドレジメンで治療された患者の全期間の CR 率は，それぞれ 60.0%（3/5 名），66.7%（4/6 名），39.1%（9/23 名）及び 58.3%（7/12 名），0.0%（0/7 名），30.4%（7/23 名）であった（2.7.3.3.3.2 参照）．このことから，レジメン別の検討においても小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性は，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第III相試験（P208）のアプレピタント群の成績と数値的に劣らないことが確認された．

以上より，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタント単回投与（3.0 mg/kg）の有効性はアプレピタントの 3 日間投与（12 歳未満：1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg）と遜色ないものと判断した．

(2) 生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の選択基準として設定したシスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける小児悪性腫瘍患者における CINV の発現状況について，試験立案時に小児悪性腫瘍の専門医から聴取したところ，上記がん化学療法を実施した場合，ほぼ全患者に CINV が発現しているとのことであった．その理由として，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で対象としたがん化学療法レジメンは，成人悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）や海外第Ⅲ相試験（P017L1）と比較して催吐性がより強いことが挙げられた（レジメンの相違：シスプラチンの投与量が多い，中等度及び高度催吐性抗悪性腫瘍剤の複数日投与や併用する抗悪性腫瘍剤の組み合わせなど）．

高度並びに中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）並びに小児海外第 I 相試験（P134）とほぼ同じ選択・除外基準で実施したアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）における標準治療群の成績でも，生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間の CR 率は 10.5%（2/19 名）及び 25.5%（26/102 名）であり，意見聴取した専門医のコメントのとおり，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における全期間の CR 率は非常に低い状況にあることが確認された．一方，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間の CR 率は 53.3%（8/15 名）であり，選択・除外基準並びに標準治療の設定に差異はあるものの，小児海外臨床試験（P134，P208）における標準治療群の成績と比較して明らかに上回っていた．

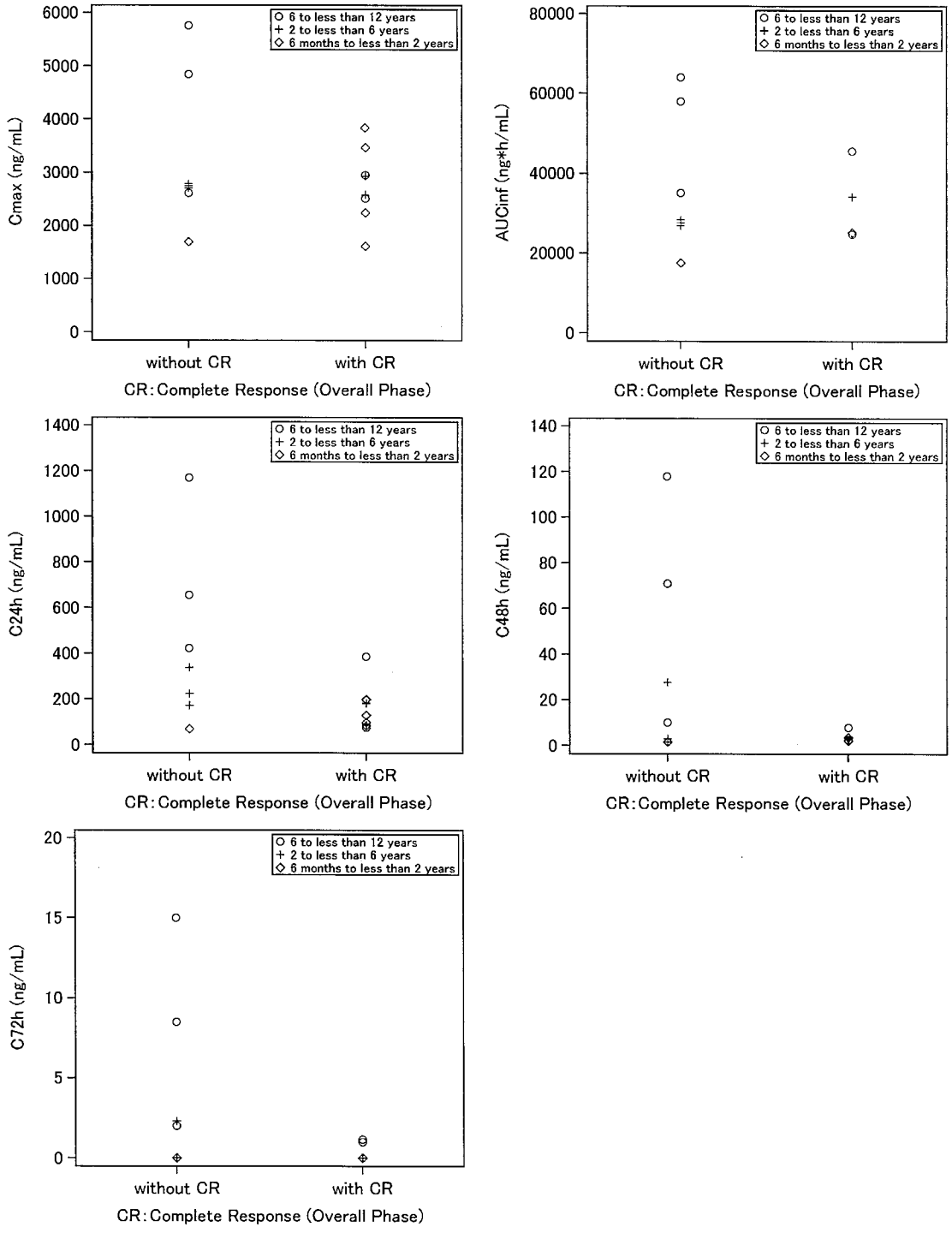
また，2.7.3.4.2.2 2）（1）生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタントと外国人小児におけるアプレピタントとの有効性の比較検討についてにおける検討と同様に，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の有効性と小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）におけるシスプラチンレジメン及びシクロホスファミドレジメン別の標準治療の有効性を比較検討した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，シスプラチンレジメン及びシクロホスファミドレジメンで治療された患者の全期間の CR 率は，それぞれ 60.0%（3/5 名），0.0%（0/8 名），20.0%（4/20 名）及び 58.3%（7/12 名），22.2%（2/9 名），29.2%（7/24 名）であった（2.7.3.3.3.2 参照）．このことから，レジメン別の検討においても小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対するホスアプレピタントの有効性は，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）の標準治療群の成績と比較して上回っていることが確認された．

以上より，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg の単回投与により，ホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果が期待できると考えられた．

3) 日本人小児における薬物動態と有効性の関連性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績を基に，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータと有効性（全期間の Complete Response の有無）の関連性について図 2.7.3.4-5 に示した．生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児において，有効性が認められた小児と比較して，有効性が認められなかった小児の曝露量は必ずしも低値ではなかった．［5.3.5.3-1］

図 2.7.3.4-5　生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児にホスアプレピタント 3.0 mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態と有効性の関連性



6 歳以上 12 歳未満：n = 5
2 歳以上 6 歳未満：n = 5（AUCinf 及び C72h：n = 4）
生後 6 カ月以上 2 歳未満：n = 5（AUCinf 及び C72h：n = 2）

以上より，臨床的有用性の観点から，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児に対して 3.0 mg/kg を超える用量を投与する必要性は低いと思われた．

2.7.3.4.2.1 12 歳以上の日本人小児に対する臨床推奨用量について及び 2.7.3.4.2.2 生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する臨床推奨用量についてより，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において設定した用法・用量で有効性が確認されたものと判断し，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児におけるホスアプレピタントの臨床推奨用法・用量として適用することは可能と考えた．よって，ホスアプレピタントの臨床推奨用法・用量は，12 歳以上 18 歳以上の小児には「他の制吐剤との併用において，通常，ホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する」，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児には，「他の制吐剤との併用において，通常，ホスアプレピタントとして体重 1 kg あたり 3.0 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．ただし，ホスアプレピタントとして成人及び 12 歳以上の小児の通常の用量である 150 mg を超えないこと．」と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

がん化学療法における抗悪性腫瘍剤の投与は複数のコースにわたり間歇的に行われる．CINV は，がん化学療法のコースを重ねた抗悪性腫瘍剤投与の繰り返しに伴い，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤などによる既存の予防治療を行っても次第に重症化する [6) 7)]．したがって，CINV の予防において，複数のコースにわたり投与されても有効性が維持されることは重要な課題となっている．

ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは，小児海外臨床試験（P097）及び成人を対象とした海外臨床試験の結果より，成人及び 12 歳以上の小児においてがん化学療法のコースを繰り返しても効果が維持されることが示されている［アプレピタント（成人及び小児）承認申請資料 2.7.3.5（既提出資料）］．CINV に対するホスアプレピタントの有効性は，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントに基づくものであることを考慮すると，ホスアプレピタントをがん化学療法の複数コースにわたり使用した場合においても，アプレピタントと同様にがん化学療法のコースを繰り返しても有効性は維持されると考えられる．なお，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対しては複数のコースにわたりアプレピタントを投与した経験はないものの，成人及び 12 歳以上の小児のいずれも有効性が持続していることを踏まえると，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する効果の持続性は期待できるものと考えている．

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
性別	男	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	10 (83.3)	18 (66.7)
	女	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (16.7)	9 (33.3)
年齢（歳）	0.5 - <2	5 (100.0)				5 (18.5)
	2 - <6		5 (100.0)			5 (18.5)
	6 - <12			5 (100.0)		5 (18.5)
	12 - 18				12 (100.0)	12 (44.4)
	平均値 ± 標準偏差	0.96 ± 0.09	3.60 ± 1.14	9.00 ± 1.87	15.42 ± 1.51	9.36 ± 6.21
	中央値	1.00	4.00	9.00	15.00	10.00
	最小値 ～ 最大値	0.8 ～ 1.0	2.0 ～ 5.0	6.0 ～ 11.0	12.0 ～ 17.0	0.8 ～ 17.0
身長（cm）	<100.0	5 (100.0)	1 (20.0)			6 (22.2)
	100.0 - <135.0		4 (80.0)	2 (40.0)		6 (22.2)
	135.0 - <170.0			3 (60.0)	7 (58.3)	10 (37.0)
	>=170.0				5 (41.7)	5 (18.5)
	平均値 ± 標準偏差	73.84 ± 3.54	99.08 ± 6.95	136.22 ± 13.56	166.10 ± 9.16	131.07 ± 38.36
	中央値	74.10	101.00	137.20	169.50	142.50
	最小値 ～ 最大値	68.3 ～ 77.0	87.1 ～ 105.0	120.0 ～ 154.7	145.0 ～ 180.5	68.3 ～ 180.5

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
体重（kg）	<20.0	5 (100.0)	5 (100.0)	1 (20.0)		11 (40.7)
	20.0 - <40.0			3 (60.0)	1 (8.3)	4 (14.8)
	40.0 - <60.0			1 (20.0)	9 (75.0)	10 (37.0)
	>=60.0				2 (16.7)	2 (7.4)
	平均値 ± 標準偏差	9.21 ± 1.41	14.54 ± 1.21	29.52 ± 10.19	54.65 ± 10.82	34.16 ± 21.39
	中央値	9.72	14.90	29.20	54.95	33.30
	最小値 ～ 最大値	7.0 ～ 10.7	12.7 ～ 16.0	16.0 ～ 43.7	37.9 ～ 77.2	7.0 ～ 77.2
Performance Status (ECOG)	0				10 (83.3)	10 (83.3)
	1				2 (16.7)	2 (16.7)
	2					
Performance Status (Lansky) (%)	100	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)		8 (53.3)
	90	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)		5 (33.3)
	80			1 (20.0)		1 (6.7)
	70					
	60			1 (20.0)		1 (6.7)

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
対象者数		5		5		5		12		27	
がん腫[a)]	神経芽腫	1	(20.0)	2	(40.0)	1	(20.0)			4	(14.8)
	骨肉腫							3	(25.0)	3	(11.1)
	Ewing 腫瘍			1	(20.0)	2	(40.0)	3	(25.0)	6	(22.2)
	横紋筋肉腫	2	(40.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	6	(22.2)
	その他	2	(40.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	4	(33.3)	8	(29.6)
シスプラチン投与の コース回数	1			1	(20.0)			4	(33.3)	5	(18.5)
	2	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
	3	1	(20.0)	1	(20.0)			1	(8.3)	3	(11.1)
	4							1	(8.3)	1	(3.7)
	>=5										
	該当せず	3	(60.0)	3	(60.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	16	(59.3)

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
対象者数		5		5		5		12		27	
シクロホスファミド投与の コース回数	1			1	(20.0)			4	(33.3)	5	(18.5)
	2	2	(40.0)	1	(20.0)	2	(40.0)	1	(8.3)	6	(22.2)
	3					1	(20.0)			1	(3.7)
	4	1	(20.0)	1	(20.0)			1	(8.3)	3	(11.1)
	>=5	1	(20.0)	2	(40.0)					3	(11.1)
	該当せず	1	(20.0)			2	(40.0)	6	(50.0)	9	(33.3)
カルボプラチン投与の コース回数	1					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
	2										
	3										
	4										
	>=5										
	該当せず	5	(100.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	11	(91.7)	25	(92.6)
合併症の有無	有	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
	無										
既往歴の有無	有	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)	6	(50.0)	14	(51.9)
	無	2	(40.0)	1	(20.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	13	(48.1)

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
がん化学療法の経験の有無	有	5 (100.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (41.7)	19 (70.4)
	無		1 (20.0)		7 (58.3)	8 (29.6)
抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の有無[b)]	有	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	12 (63.2)
	無	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	7 (36.8)
乗り物酔いの有無	有			2 (40.0)	2 (16.7)	4 (14.8)
	無	5 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	10 (83.3)	23 (85.2)
シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無	有	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (58.3)	18 (66.7)
	無	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (41.7)	9 (33.3)
シスプラチンの投与量[c)] (mg/m^2)	<90.0	2 (100.0)				2 (18.2)
	90.0 - <100.0			1 (100.0)	5 (83.3)	6 (54.5)
	>=100.0		2 (100.0)		1 (16.7)	3 (27.3)
	未投与	3	3	4	6	16
	平均値 ± 標準偏差	62.03 ± 11.36	103.33 ± 0.88	97.58	101.62 ± 9.07	94.36 ± 17.66
	中央値	62.03	103.33	97.58	98.29	97.58
	最小値 ～ 最大値	54.0 ～ 70.1	102.7 ～ 103.9	97.6 ～ 97.6	96.2 ～ 119.9	54.0 ～ 119.9

（ ）内は割合（%）を示す.
a）1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b）がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c）治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-1　人口統計学的データ及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
シクロホスファミドの投与量[c] (mg/m^2)	<1200.0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (33.3)
	1200.0 - <1500.0		1 (20.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
	>=1500.0	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	9 (50.0)
	未投与	1		2	6	9
	平均値 ± 標準偏差	1499.49 ± 358.06	1728.86 ± 564.21	1520.44 ± 576.13	1884.45 ± 1157.27	1695.02 ± 746.90
	中央値	1652.32	1686.73	1203.79	1332.15	1554.85
	最小値 ～ 最大値	965.2 ～ 1728.2	1151.1 ～ 2430.8	1172.1 ～ 2185.5	1145.0 ～ 4106.8	965.2 ～ 4106.8
カルボプラチンの投与量[c] (mg/m^2)	被験者数	0	0	1	0	1
	平均値 ± 標準偏差			441.73		441.73
	中央値			441.73		441.73
	最小値 ～ 最大値			441.7 ～ 441.7		441.7 ～ 441.7

（ ）内は割合（%）を示す.

a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.

b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.

c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.

表 2.7.3.6-2　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
Gender				
Male	5	(41.7)	4	(36.4)
Female	7	(58.3)	7	(63.6)
Age (Months)				
12 to 17 years	12	(100.0)	11	(100.0)
Mean	164.9		185.7	
SD	14.9		19.9	
Median	160.0		183.0	
Range	150 to 190		148 to 215	
Race				
Asian	0	(0.0)	1	(9.1)
Black Or African American	1	(8.3)	1	(9.1)
Multi-Racial	2	(16.7)	2	(18.2)
White	9	(75.0)	7	(63.6)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	6	(50.0)	9	(81.8)
Not Hispanic Or Latino	6	(50.0)	2	(18.2)
History of Motion Sickness				
No	6	(50.0)	11	(100.0)
Yes	5	(41.7)	0	(0.0)
Unknown	1	(8.3)	0	(0.0)
History of Vomiting Post Chemotherapy				
No	1	(8.3)	2	(18.2)
Yes	11	(91.7)	9	(81.8)
Type of Malignancy				
Alveolar rhabdomyosarcoma	0	(0.0)	1	(9.1)
Choriocarcinoma	1	(8.3)	0	(0.0)
Ewing's sarcoma	5	(41.7)	0	(0.0)

表 2.7.3.6-2　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：Part Ⅰ）（続き）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy				
Germ cell cancer	1	(8.3)	0	(0.0)
Hodgkin's disease	0	(0.0)	1	(9.1)
Nephroblastoma	1	(8.3)	0	(0.0)
Osteosarcoma	3	(25.0)	9	(81.8)
Ovarian germ cell cancer	1	(8.3)	0	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

表 2.7.3.6-3　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		20		23	
Gender						
Male	6	(31.6)	7	(35.0)	7	(30.4)
Female	13	(68.4)	13	(65.0)	16	(69.6)
Age (Months)						
6 months to <2 years	6	(31.6)	7	(35.0)	7	(30.4)
2 to <6 years	6	(31.6)	6	(30.0)	8	(34.8)
6 to <12 years	7	(36.8)	7	(35.0)	8	(34.8)
Mean	54.5		51.8		57.8	
SD	39.1		38.0		39.6	
Median	45.0		41.0		49.0	
Range	9 to 134		9 to 113		11 to 123	
Race						
Asian	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)
Black Or African American	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
Multi-Racial	10	(52.6)	11	(55.0)	10	(43.5)
White	8	(42.1)	8	(40.0)	11	(47.8)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	9	(47.4)	10	(50.0)	9	(39.1)
Not Hispanic Or Latino	10	(52.6)	10	(50.0)	14	(60.9)
History of Motion Sickness						
No	17	(89.5)	20	(100.0)	23	(100.0)
Yes	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Unknown	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
History of Vomiting Post Chemotherapy						
No	8	(42.1)	8	(40.0)	6	(26.1)
Yes	11	(57.9)	12	(60.0)	17	(73.9)

表 2.7.3.6-3　人口統計学的データ及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）（続き）

	Ondansetron (Part III)		Aprepitant Regimen (Part IV)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy						
B precursor type acute leukaemia	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
Brain neoplasm	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clear cell sarcoma of the kidney	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
Congenital retinoblastoma	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
Embryonal rhabdomyosarcoma	3	(15.8)	4	(20.0)	3	(13.0)
Ewing's sarcoma	1	(5.3)	1	(5.0)	0	(0.0)
Hepatoblastoma	2	(10.5)	2	(10.0)	2	(8.7)
Medulloblastoma	4	(21.1)	4	(20.0)	5	(21.7)
Neuroblastoma	4	(21.1)	4	(20.0)	4	(17.4)
Osteosarcoma	2	(10.5)	1	(5.0)	3	(13.0)
Primitive neuroectodermal tumour	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)
Rhabdomyosarcoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
Testicular germ cell tumour mixed	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)

Part IV: Day 1 – aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 – aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150		302	
Gender						
Male	84	(55.3)	79	(52.7)	163	(54.0)
Female	68	(44.7)	71	(47.3)	139	(46.0)
Age (Months)						
6 months to <2 years	19	(12.5)	16	(10.7)	35	(11.6)
2 years to <6 years	45	(29.6)	43	(28.7)	88	(29.1)
6 years to <12 years	41	(27.0)	43	(28.7)	84	(27.8)
12 years to 17 years	47	(30.9)	48	(32.0)	95	(31.5)
Mean	97.7		99.4		98.5	
SD	63.2		60.9		62.0	
Median	86.5		91.5		89.5	
Range	6 to 213		6 to 214		6 to 214	
Race						
American Indian Or Alaska Native	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 1）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Race						
Asian	11	(7.2)	16	(10.7)	27	(8.9)
Black Or African American	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Multiple	20	(13.2)	22	(14.7)	42	(13.9)
White	119	(78.3)	110	(73.3)	229	(75.8)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	36	(23.7)	32	(21.3)	68	(22.5)
Not Hispanic Or Latino	111	(73.0)	112	(74.7)	223	(73.8)
Not Reported	2	(1.3)	4	(2.7)	6	(2.0)
Unknown	3	(2.0)	2	(1.3)	5	(1.7)
Use of Dexamethasone as Part of the Antiemetic Regimen in Cycle 1						
Yes	44	(28.9)	42	(28.0)	86	(28.5)
No	108	(71.1)	108	(72.0)	216	(71.5)
Very High Risk Emetogenicity Chemotherapy						
Yes	99	(65.1)	101	(67.3)	200	(66.2)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 2）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Very High Risk Emetogenicity Chemotherapy						
No	53	(34.9)	49	(32.7)	102	(33.8)
Type of Malignancy						
Abdominal neoplasm	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Acute lymphocytic leukaemia	13	(8.6)	8	(5.3)	21	(7.0)
Acute myeloid leukaemia	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.0)
Acute promyelocytic leukaemia	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alveolar rhabdomyosarcoma	1	(0.7)	2	(1.3)	3	(1.0)
Alveolar soft part sarcoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Anaplastic astrocytoma	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Astrocytoma	1	(0.7)	2	(1.3)	3	(1.0)
Astrocytoma, low grade	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
B precursor type acute leukaemia	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Bone cancer	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Brain neoplasm	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
Brain neoplasm malignant	1	(0.7)	3	(2.0)	4	(1.3)
Burkitt's lymphoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 3）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy						
CNS germinoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Choriocarcinoma	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Choroid plexus carcinoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Choroid plexus papilloma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Congenital retinoblastoma	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Desmoplastic small round cell tumour	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Embryonal rhabdomyosarcoma	2	(1.3)	4	(2.7)	6	(2.0)
Ependymoma malignant	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
Epithelioid sarcoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ewing's sarcoma	17	(11.2)	16	(10.7)	33	(10.9)
Ewing's sarcoma metastatic	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Ewing's sarcoma recurrent	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Extra-osseous Ewing's sarcoma	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Fibrosarcoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ganglioglioma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Ganglioneuroma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Germ cell cancer	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 4）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy						
Glioblastoma multiforme	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Glioma	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Gliosarcoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Hepatic cancer	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Hepatoblastoma	5	(3.3)	4	(2.7)	9	(3.0)
Hepatoblastoma recurrent	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Hodgkin's disease	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.3)
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hodgkin's disease stage III	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Inflammatory myofibroblastic tumour	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Liposarcoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Medulloblastoma	9	(5.9)	12	(8.0)	21	(7.0)
Metastasis	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neoplasm malignant	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nephroblastoma	8	(5.3)	7	(4.7)	15	(5.0)
Neuroblastoma	13	(8.6)	11	(7.3)	24	(7.9)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 5）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy						
Neuroblastoma recurrent	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neuroectodermal neoplasm	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Non-Hodgkin's lymphoma	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Optic glioma	2	(1.3)	3	(2.0)	5	(1.7)
Osteosarcoma	17	(11.2)	16	(10.7)	33	(10.9)
Ovarian cancer	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ovarian dysgerminoma stage unspecified	1	(0.7)	2	(1.3)	3	(1.0)
Ovarian embryonal carcinoma	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Ovarian germ cell cancer	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Ovarian neoplasm	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pinealoblastoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Primitive neuroectodermal tumour	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
Retinoblastoma	4	(2.6)	2	(1.3)	6	(2.0)
Retroperitoneal mass	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Rhabdoid tumour of the kidney	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Rhabdomyosarcoma	12	(7.9)	13	(8.7)	25	(8.3)
Sarcoma	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的データ及び他の基準値（P208）（続き 6）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy						
Synovial sarcoma	1	(0.7)	3	(2.0)	4	(1.3)
Teratoma	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Testicular embryonal carcinoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Testicular germ cell cancer	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Testis cancer	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Undifferentiated sarcoma	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Yolk sac tumour site unspecified	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)

2.7.4　臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.3 臨床検査値の評価 88
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 107
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 124
2.7.4.6 市販後データ 131
2.7.4.7 付録 139

表

表 2.7.4.1-1 小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）の概要 7
表 2.7.4.1-2 用法・用量（小児海外第Ⅰ相試験（P134）） 8
表 2.7.4.1-3 治験薬の投与量（ONO-7847-03） 9
表 2.7.4.1-4 治験薬の投与時間（ONO-7847-03） 10
表 2.7.4.1-5 治験薬（ホスアプレピタント）の投与量（P134：PartⅠ） 11
表 2.7.4.1-6 治験薬（アプレピタント）の投与量（P134：PartⅠStepA） 11
表 2.7.4.1-7 治験薬（ホスアプレピタント）の投与量（P134：PartⅤ） 11
表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03） 13
表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性及び他の基準値（P134：PartⅠ） 20
表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅴ） 21
表 2.7.4.2-1 有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（ONO-7847-03） 23
表 2.7.4.2-2 有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P134：PartⅠ） 24
表 2.7.4.2-3 有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P134：PartⅢ，Ⅴ） 25
表 2.7.4.2-4 有害事象の発現頻度（ONO-7847-03） 26
表 2.7.4.2-5 副作用の発現頻度（ONO-7847-03） 31
表 2.7.4.2-6 有害事象の発現頻度（P134：PartⅠ） 33
表 2.7.4.2-7 有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ） 35
表 2.7.4.2-8 副作用の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ） 39
表 2.7.4.2-9 有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03） 41
表 2.7.4.2-10 副作用の Grade 分類（ONO-7847-03） 50
表 2.7.4.2-11 有害事象の Grade 分類（P134：PartⅠ） 52

2.7.4 臨床的安全性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）……56
表 2.7.4.2-13　死亡例一覧（P208）……62
表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象を発現した症例一覧（ONO-7847-03）……64
表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅠ）……66
表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅡ）……67
表 2.7.4.2-17　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）……69
表 2.7.4.2-18　重篤な有害事象を発現した症例一覧（ONO-7436-03）……72
表 2.7.4.2-19　特定の有害事象（ONO-7847-03）……75
表 2.7.4.2-20　有害事象（発熱性好中球減少症）の発現頻度……77
表 2.7.4.2-21　特定の有害事象（ONO-7436-03）……78
表 2.7.4.2-22　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P134）……80
表 2.7.4.2-23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）……82
表 2.7.4.2-24　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）……83
表 2.7.4.2-25　器官別有害事象（ONO-7847-03）……85
表 2.7.4.2-26　器官別副作用（ONO-7847-03）……86
表 2.7.4.2-27　安全性評価試験一覧……87
表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）……89
表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅠ）……95
表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）……101
表 2.7.4.4-1　バイタルサインの推移（ONO-7847-03）……108
表 2.7.4.4-2　バイタルサインの推移（P134：PartⅠ）……113
表 2.7.4.4-3　バイタルサインの推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）……114
表 2.7.4.4-4　体重の推移（ONO-7847-03）……117
表 2.7.4.4-5　12 誘導心電図の推移（ONO-7847-03）……119
表 2.7.4.4-6　12 誘導心電図の推移（P134：PartⅠ）……121
表 2.7.4.4-7　12 誘導心電図の推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）……122
表 2.7.4.5-1　有害事象発現率に対するサブグループ解析（ONO-7847-03）……125
表 2.7.4.5-2　副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-7847-03）……126
表 2.7.4.5-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児におけるホスアプレピタントの単回投与とアプレピタントの 3 日間投与との安全性の比較について……130
表 2.7.4.6-1　全世界におけるホスアプレピタント出荷数量……133
表 2.7.4.6-2　全世界におけるアプレピタント出荷数量……134
表 2.7.4.6-3　器官別分類の重篤な副作用一覧（ホスアプレピタント）……135

表 2.7.4.6-4　器官別分類の重篤な副作用一覧（アプレピタント）……136
表 2.7.4.6-5　未知で重篤な副作用（ホスアプレピタント）……137
表 2.7.4.6-6　未知で重篤な副作用（アプレピタント）……138
表 2.7.4.7-1　治験薬投与開始前 28 日以内から治験薬投与時のがん化学療法開始前までに投与された抗悪性腫瘍剤（ONO-7847-03）……139
表 2.7.4.7-2　シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンと併用された抗悪性腫瘍剤（ONO-7847-03）……140
表 2.7.4.7-3　抗悪性腫瘍剤（P134：Part Ⅰ）……141
表 2.7.4.7-4　抗悪性腫瘍剤（P134：PartⅢ，Ⅴ）……142
表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）……143
表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）……157

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
AE	有害事象
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APaT	All-Patients-as-Treated
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
BUN	尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CK（CPK）	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
CRF	症例報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準（共通毒性規準）
CYP	チトクロム P450
ECG	心電図
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
IV	静脈内投与
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	日本癌治療学会
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
N/A	Not Applicable
NCI	米国国立癌研究所
pH	水素イオン指数
PO	経口投与
PSUR	定期的安全性最新報告
PT	基本語 <MedDRA 用語>
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	補正した QT
SAF	Safety Set
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類 <MedDRA 用語>

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データの構成

ホスアプレピタントの小児における安全性を，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）のホスアプレピタント投与パートにより評価した．また，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの小児における重要な安全性情報について，小児海外第 I 相試験（P134）のアプレピタント及び標準治療薬（オンダンセトロン）を投与したパートを含む全パート，生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第Ⅲ相試験（P208）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の結果を，2.7.4.2.1.2 死亡，2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象及び 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象に記載した．小児海外第 I 相試験（P134），小児海外第Ⅲ相試験（P208）及び小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の上記以外の結果は 2.7.6 個々の臨床試験のまとめに記載した．

なお，既提出資料である日本人成人悪性腫瘍患者を対象としたホスアプレピタントの国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）及び用法検討試験（ONO-7847-02），外国人成人悪性腫瘍患者を対象としたホスアプレピタントの海外第Ⅲ相試験（P017L1）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097）の結果は，2.7.6 個々の試験のまとめに記載した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第 I 相試験（P134）の概要を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の対象は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の小児悪性腫瘍患者とした．小児海外第 I 相試験（P134）の対象は，中等度又は高度催吐性がん化学療法を施行予定又は以前のがん化学療法において悪心及び／又は嘔吐が発現し，今回も同一のがん化学療法を受ける予定の小児悪性腫瘍患者とした．小児海外第 I 相試験（P134）は 5 つの Part からなり，Part I 及び Part V ではホスアプレピタント及びオンダンセトロンが投与され（Part I Step A はアプレピタントも投与，Part I Step B はホスアプレピタントのみ），Part Ⅲでは標準治療のオンダンセトロンのみが投与された．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，デキサメタゾンリン酸エステル及びグラニセトロンを標準治療として，各年齢層で規定された用法・用量で投与することとした．一方，小児海外第 I 相試験（P134）では，オンダンセトロンを現地の標準的な用法・用量で投与することとし，デキサメタゾン

は施設の選択により任意で投与を可能とした．本項では，ホスアプレピタント又は標準治療薬が投与された患者の安全性を評価した．

表 2.7.4.1-1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03），小児海外第Ⅰ相試験（P134）の概要

<table>
<tr><th>試験名
（試験番号）
［評価／参考］</th><th>試験の種類</th><th colspan="5">用法・用量</th><th>登録者数</th><th>対象患者</th></tr>
<tr><td rowspan="7">小児国内臨床試験
（ONO-7847-03）
［評価資料］</td><td rowspan="7">安全性，有効性及び薬物動態の検証

多施設共同非盲検非対照試験</td><td>年齢</td><td>1日目</td><td>2日目</td><td>3日目</td><td>4～5日目</td><td rowspan="3">12名</td><td rowspan="7">シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を施行する予定の生後6カ月以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者</td></tr>
<tr><td rowspan="3">12歳以上18歳以下</td><td>ホスアプレピタント 150 mg IV</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg IV</td><td>デキサメタゾンリン酸エステル 4 mg IV</td><td>デキサメタゾンリン酸エステル 8 mg IV</td><td></td></tr>
<tr><td>グラニセトロン 40 μg/kg IV</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td><td>12名</td></tr>
<tr><td rowspan="3">生後6カ月以上12歳未満</td><td>ホスアプレピタント 3.0 mg/kg IV[b]</td><td></td><td></td><td></td><td rowspan="3">15名</td></tr>
<tr><td>デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg IV[c]</td><td>デキサメタゾンリン酸エステル 0.1 mg/kg IV[c]</td><td>デキサメタゾンリン酸エステル 0.2 mg/kg IV[d]</td><td></td></tr>
<tr><td>グラニセトロン 40 μg/kg IV</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td><td>【グラニセトロン 40 μg/kg IV】[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">小児海外第Ⅰ相試験
（P134）
［参考資料］</td><td rowspan="3">安全性，薬物動態及び探索的有効性の検討

多施設共同非盲検試験</td><td colspan="5" rowspan="3">小児海外第Ⅰ相試験（P134）の用法・用量は表 2.7.4.1-2 に示した．</td><td>Part Ⅰ Step A 12名</td><td rowspan="3">中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して施行する予定の生後6カ月以上17歳以下の小児悪性腫瘍患者</td></tr>
<tr><td>Part Ⅰ Step B 11名

Part Ⅲ 19名</td></tr>
<tr><td>Part Ⅴ 23名</td></tr>
</table>

a）シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン（40 μg/kg）による予防投与を可能とした．
b）150 mg を上限とする．
c）4 mg を上限とする．
d）8 mg を上限とする．
PO：経口投与，IV：静脈内投与

表 2.7.4.1-2　用法・用量（小児海外第 I 相試験（P134））

Part		試験日	年齢群				
			12 歳以上 17 歳以下	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	生後 6 カ月以上 2 歳未満	生後 6 カ月未満（Part II Step A/B）1 歳未満*（PartIII，PartIV）
Part I	Step A	1 日目	ホスアプレピタント 115 mg IV オンダンセトロン IV	—	—	—	—
		2～3 日目	アプレピタント 80 mg PO オンダンセトロン IV	—	—	—	—
	Step B	1 日目	ホスアプレピタント 150 mg IV オンダンセトロン IV	—	—	—	—
PartIII		1～3 日目	—	オンダンセトロン IV	オンダンセトロン IV	オンダンセトロン IV	オンダンセトロン IV
PartV		1 日目	—	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg IV オンダンセトロン IV	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg IV オンダンセトロン IV	ホスアプレピタント 3.0 mg/kg IV オンダンセトロン IV	—

すべての Part において，デキサメタゾンの予防的投与を可能とした．PartIIIは，小児で用いられる用法・用量とし，その他の Part では，50%減量することとした．
オンダンセトロンは現地の標準的な用法・用量で投与することとした．
オンダンセトロンの投与規定日以降に抗悪性腫瘍剤の投与を受ける場合，抗悪性腫瘍剤の投与日に限りオンダンセトロンの予防投与を可能とした．
*：本試験において，組入れはなかった．
PO：経口投与，IV：静脈内投与

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

安全性の評価項目は，有害事象［臨床症状及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿定性検査）］，バイタルサイン（血圧，脈拍数など），12 誘導心電図及び体重とした．

有害事象の評価について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では有害事象共通用語規準（CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を，小児海外第 I 相試験（P134）では CTCAE v4.0 を用いた．CTCAE の項目にない徴候及び症状は，治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき有害事象として扱った．症例報告書に記載された有害事象名について，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では MedDRA/J ver 17.0，小児海外第 I 相試験（P134）では MedDRA ver 16.1 に従って基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．また，同一患者に発現した同一分類の有害事象発現者数は 1 名として集計した．症状日誌データ収集期間に認められた悪心，嘔吐（有効性評価

対象とした事象）は，いずれの試験においても重篤な有害事象の定義に合致した場合のみ有害事象として取り扱い，症状日誌データ収集期間外は重篤／非重篤にかかわらず有害事象として取り扱った．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性解析対象集団は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団（Safety Set：SAF）とし，小児海外第 I 相試験（P134）では，割り付けられ，治験治療を 1 回以上受けた被験者の集団（All-Patients-as-Treated：APaT）とした．

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

治験薬の投与量及び投与時間を表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示した．なお，本試験では，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳以下の治験薬投与時間をそれぞれ 60 分間及び 30 分間と設定した．ホスアプレピタントは 27 名に投与され，各年齢層における投与量の平均値±標準偏差は，全体で 96.26±54.14 mg，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 27.63±4.23 mg，2 歳以上 6 歳未満で 43.62±3.64 mg，6 歳以上 12 歳未満で 88.56±30.57 mg 及び 12 歳以上 18 歳以下で 150.00±0.00 mg であった．また，各年齢層における投与時間の平均値±標準偏差は，全体で 47.4±16.1 分，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 61.2±2.7 分，2 歳以上 6 歳未満で 60.8±2.2 分，6 歳以上 12 歳未満で 62.0±1.0 分及び 12 歳以上 18 歳以下で 29.9±2.4 分であった．治験薬の投与は，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児においては 50 分超～70 分以内，12 歳以上 18 歳以下の小児においては 20 分超～40 分以内にすべての被験者が完了した．

表 2.7.4.1-3 治験薬の投与量（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層		生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
投与量（mg）	対象者数	5	5	5	12	27
	平均値 ± 標準偏差	27.63 ± 4.23	43.62 ± 3.64	88.56 ± 30.57	150.00 ± 0.00	96.26 ± 54.14
	中央値	29.15	44.70	87.60	150.00	99.90
	最小値 ～ 最大値	21.1 ～ 32.1	38.1 ～ 48.0	48.0 ～ 131.1	150.0 ～ 150.0	21.1 ～ 150.0

引用：[総括報告書 表 14.1-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-4　治験薬の投与時間（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層		生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
投与時間（分）	<=20					
	>20 - 30				8 (66.7)	8 (29.6)
	>30 - 40				4 (33.3)	4 (14.8)
	>40 - 50					
	>50 - 60	4 (80.0)	3 (60.0)			7 (25.9)
	>60 - 70	1 (20.0)	2 (40.0)	5 (100.0)		8 (29.6)
	>70					
	対象者数	5	5	5	12	27
	平均値 ± 標準偏差	61.2 ± 2.7	60.8 ± 2.2	62.0 ± 1.0	29.9 ± 2.4	47.4 ± 16.1
	中央値	60.0	60.0	62.0	29.5	60.0
	最小値 ～ 最大値	60 ～ 66	58 ～ 63	61 ～ 63	27 ～ 34	27 ～ 66

（ ）内は割合（%）を示す.

引用：[総括報告書 表 14.1-4（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第 I 相試験（P134）

ホスアプレピタント（Part I Step A はホスアプレピタント及びアプレピタント）の投与量を表 2.7.4.1-5～表 2.7.4.1-7 に示した．Part I（12 歳以上 17 歳以下）では，2～3 日目のアプレピタント 80 mg が投与されなかった Step A の 1 名を除き，組み入れられた 23 名中 22 名に規定された用量が投与された（Step A：1 日目ホスアプレピタント 115 mg 及び 2～3 日目アプレピタント 80 mg，Step B：1 日目ホスアプレピタント 150 mg）．Part V（生後 6 カ月以上 12 歳未満）におけるホスアプレピタントの投与量の平均値±標準偏差は，生後 6 カ月以上 2 歳未満で 33.6±4.7 mg, 2 歳以上 6 歳未満で 51.3±12.1 mg, 6 歳以上 12 歳未満で 74.8±21.1 mg であった．

表 2.7.4.1-5　治験薬（ホスアプレピタント）の投与量（P134：Part I）

Fosaprepitant	1 Day	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	23	23	1 to 1 days	1.0 days
115 mg (Step A)	12	12	1 to 1 days	1.0 days
150 mg (Step B)	11	11	1 to 1 days	1.0 days

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-1（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.1-6　治験薬（アプレピタント）の投与量（P134：Part I StepA）

Aprepitant	1 Day	2 Days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	0	11	11	2 to 2 days	2.0 days
80 mg	0	11	11	2 to 2 days	2.0 days

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-2（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.1-7　治験薬（ホスアプレピタント）の投与量（P134：PartV）

Fosaprepitant	6 months to <2 years	2 to <6 years	6 to <12 years
N	7	8	8
MEAN	33.6	51.3	74.8
SD	4.7	12.1	21.1
MEDIAN	34.2	47.5	73.5
RANGE	28 to 40	39 to 69	50 to 118

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-13（5.3.3.2-1）]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.4.1-8 に示した．本試験では試験全体及び年齢層ごとに目標被験者数を定めて試験を実施した．全体では 27 名を組み入れ，各年齢層の内訳は生後 6 カ月以上 2 歳未満が 5 名，2 歳以上 6 歳未満が 5 名，6 歳以上 12 歳未満が 5 名，12 歳以上 18 歳以下が 12 名であった．

性別は男性が 66.7%（18/27 名），女性が 33.3%（9/27 名）であった．最も多いがん腫は Ewing 腫瘍及び横紋筋肉腫でいずれも 22.2%（6/27 名）であり，次いで神経芽腫が 14.8%（4/27 名），骨肉腫が 11.1%（3/27 名）であった．

治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与時のがん化学療法開始前までに投与された抗悪性腫瘍剤を表 2.7.4.7-1 に示した．治験薬投与開始前 28 日以内から治験薬投与時のがん化学療法開始前までに抗悪性腫瘍剤を投与された被験者は全体で 66.7%（18/27 名）であった．最も多く投与された抗悪性腫瘍剤はシクロホスファミド水和物及びビンクリスチン硫酸塩でいずれも 37.0%（10/27 名）であり，その他に 20%以上の被験者に投与された抗悪性腫瘍剤は，エトポシド 33.3%（9/27 名），アクチノマイシン D 及びシスプラチンがいずれも 22.2%（6/27 名）であった．

また，シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンと併用された抗悪性腫瘍剤を表 2.7.4.7-2 に示した．シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチン以外の抗悪性腫瘍剤を併用した被験者は全体で 92.6%（25/27 名）であった．最も多く併用された抗悪性腫瘍剤はビンクリスチン硫酸塩で 59.3%（16/27 名）であり，その他に 20%以上の被験者に併用された抗悪性腫瘍剤はドキソルビシン塩酸塩 37.0%（10/27 名），アクチノマイシン D 25.9%（7/27 名）であった．

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
性別	男	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	10 (83.3)	18 (66.7)
	女	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (16.7)	9 (33.3)
年齢（歳）	0.5 - <2	5 (100.0)				5 (18.5)
	2 - <6		5 (100.0)			5 (18.5)
	6 - <12			5 (100.0)		5 (18.5)
	12 - 18				12 (100.0)	12 (44.4)
	平均値 ± 標準偏差	0.96 ± 0.09	3.60 ± 1.14	9.00 ± 1.87	15.42 ± 1.51	9.36 ± 6.21
	中央値	1.00	4.00	9.00	15.00	10.00
	最小値 ～ 最大値	0.8 ～ 1.0	2.0 ～ 5.0	6.0 ～ 11.0	12.0 ～ 17.0	0.8 ～ 17.0
身長（cm）	<100.0	5 (100.0)	1 (20.0)			6 (22.2)
	100.0 - <135.0		4 (80.0)	2 (40.0)		6 (22.2)
	135.0 - <170.0			3 (60.0)	7 (58.3)	10 (37.0)
	>=170.0				5 (41.7)	5 (18.5)
	平均値 ± 標準偏差	73.84 ± 3.54	99.08 ± 6.95	136.22 ± 13.56	166.10 ± 9.16	131.07 ± 38.36
	中央値	74.10	101.00	137.20	169.50	142.50
	最小値 ～ 最大値	68.3 ～ 77.0	87.1 ～ 105.0	120.0 ～ 154.7	145.0 ～ 180.5	68.3 ～ 180.5

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
体重（kg）	<20.0	5 (100.0)	5 (100.0)	1 (20.0)		11 (40.7)
	20.0 - <40.0			3 (60.0)	1 (8.3)	4 (14.8)
	40.0 - <60.0			1 (20.0)	9 (75.0)	10 (37.0)
	>=60.0				2 (16.7)	2 (7.4)
	平均値 ± 標準偏差	9.21 ± 1.41	14.54 ± 1.21	29.52 ± 10.19	54.65 ± 10.82	34.16 ± 21.39
	中央値	9.72	14.90	29.20	54.95	33.30
	最小値 ～ 最大値	7.0 ～ 10.7	12.7 ～ 16.0	16.0 ～ 43.7	37.9 ～ 77.2	7.0 ～ 77.2
Performance Status (ECOG)	0				10 (83.3)	10 (83.3)
	1				2 (16.7)	2 (16.7)
	2					
Performance Status (Lansky) (%)	100	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)		8 (53.3)
	90	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)		5 (33.3)
	80			1 (20.0)		1 (6.7)
	70					
	60			1 (20.0)		1 (6.7)

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
対象者数		5		5		5		12		27	
がん腫[a)]	神経芽腫	1	(20.0)	2	(40.0)	1	(20.0)			4	(14.8)
	骨肉腫							3	(25.0)	3	(11.1)
	Ewing 腫瘍			1	(20.0)	2	(40.0)	3	(25.0)	6	(22.2)
	横紋筋肉腫	2	(40.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	6	(22.2)
	その他	2	(40.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	4	(33.3)	8	(29.6)
シスプラチン投与の コース回数	1			1	(20.0)			4	(33.3)	5	(18.5)
	2	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
	3	1	(20.0)	1	(20.0)			1	(8.3)	3	(11.1)
	4							1	(8.3)	1	(3.7)
	>=5										
	該当せず	3	(60.0)	3	(60.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	16	(59.3)

（ ）内は割合（%）を示す.
a）1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b）がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c）治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
対象者数		5		5		5		12		27	
シクロホスファミド投与の	1			1	(20.0)			4	(33.3)	5	(18.5)
コース回数	2	2	(40.0)	1	(20.0)	2	(40.0)	1	(8.3)	6	(22.2)
	3					1	(20.0)			1	(3.7)
	4	1	(20.0)	1	(20.0)			1	(8.3)	3	(11.1)
	>=5	1	(20.0)	2	(40.0)					3	(11.1)
	該当せず	1	(20.0)			2	(40.0)	6	(50.0)	9	(33.3)
カルボプラチン投与の	1					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
コース回数	2										
	3										
	4										
	>=5										
	該当せず	5	(100.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	11	(91.7)	25	(92.6)
合併症の有無	有	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
	無										
既往歴の有無	有	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)	6	(50.0)	14	(51.9)
	無	2	(40.0)	1	(20.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	13	(48.1)

（ ）内は割合（%）を示す.
a）1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b）がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c）治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
がん化学療法の経験の有無	有	5 (100.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (41.7)	19 (70.4)
	無		1 (20.0)		7 (58.3)	8 (29.6)
抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の有無[b)]	有	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	12 (63.2)
	無	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	7 (36.8)
乗り物酔いの有無	有			2 (40.0)	2 (16.7)	4 (14.8)
	無	5 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	10 (83.3)	23 (85.2)
シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無	有	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (58.3)	18 (66.7)
	無	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (41.7)	9 (33.3)
シスプラチンの投与量[c)] (mg/m^2)	<90.0	2 (100.0)				2 (18.2)
	90.0 - <100.0			1 (100.0)	5 (83.3)	6 (54.5)
	>=100.0		2 (100.0)		1 (16.7)	3 (27.3)
	未投与	3	3	4	6	16
	平均値 ± 標準偏差	62.03 ± 11.36	103.33 ± 0.88	97.58	101.62 ± 9.07	94.36 ± 17.66
	中央値	62.03	103.33	97.58	98.29	97.58
	最小値 ～ 最大値	54.0 ～ 70.1	102.7 ～ 103.9	97.6 ～ 97.6	96.2 ～ 119.9	54.0 ～ 119.9

（ ）内は割合（%）を示す.
a）1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b）がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c）治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7847-03）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数		5	5	5	12	27
シクロホスファミドの投与量[c] (mg/m^2)	<1200.0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (33.3)
	1200.0 - <1500.0		1 (20.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
	>=1500.0	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	9 (50.0)
	未投与	1		2	6	9
	平均値 ± 標準偏差	1499.49 ± 358.06	1728.86 ± 564.21	1520.44 ± 576.13	1884.45 ± 1157.27	1695.02 ± 746.90
	中央値	1652.32	1686.73	1203.79	1332.15	1554.85
	最小値 ～ 最大値	965.2 ～ 1728.2	1151.1 ～ 2430.8	1172.1 ～ 2185.5	1145.0 ～ 4106.8	965.2 ～ 4106.8
カルボプラチンの投与量[c] (mg/m^2)	被験者数	0	0	1	0	1
	平均値 ± 標準偏差			441.73		441.73
	中央値			441.73		441.73
	最小値 ～ 最大値			441.7 ～ 441.7		441.7 ～ 441.7

（ ）内は割合（%）を示す.
a) 1名の被験者が複数のがん腫を罹患している場合がある.
b) がん化学療法の経験のある被験者を対象とする.
c) 治験開始1日目から6日目までに使用された総投与量を示す.
引用：[総括報告書 表 11.1-1（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.4.1-9 及び表 2.7.4.1-10 に示した．小児海外第Ⅰ相試験（P134）は 5 つの Part から構成され，組み入れる被験者の年齢層と投与する治験薬（ホスアプレピタント若しくはアプレピタント）が Part ごとに定められた．ホスアプレピタントが投与された Part Ⅰ（12 歳以上 17 歳以下）は Step A［1 日目にホスアプレピタント 115 mg（アプレピタント 1 日目切替え製剤），2～3 日目にアプレピタント 80 mg を投与］が 12 名，Step B（ホスアプレピタント 150 mg）が 11 名，PartV（生後 6 カ月以上 12 歳未満，ホスアプレピタント 3.0 mg/kg）が 23 名であった．また，標準治療群としてオンダンセトロンのみを投与した PartⅢ（生後 6 カ月以上 12 歳未満）は 19 名であった．

Part Ⅰ Step A で最も多いがん腫はユーイング肉腫が 41.7%（5/12 名），次いで骨肉腫が 25.0%（3/12 名）であり，Part Ⅰ Step B で最も多いがん腫は骨肉腫が 81.8%（9/11 名），次いで胞巣状横紋筋肉腫及びホジキン病がそれぞれ 9.1%（1/11 名）であった．PartⅤで最も多いがん腫は髄芽腫が 21.7%（5/23 名），次いで神経芽腫が 17.4%（4/23 名）であった．PartⅢで最も多いがん腫は髄芽腫及び神経芽腫が 21.1%（4/19 名），次いで胎児性横紋筋肉腫が 15.8%（3/19 名）であった．

併用された抗悪性腫瘍剤を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した．Part Ⅰ Step A において最も多く併用された抗悪性腫瘍剤はイホスファミドが 75.0%（9/12 名），次いでエトポシドが 50.0%（6/12 名）であり，その他に 20%以上の被験者に併用された抗悪性腫瘍剤はドキソルビシンが 41.7%（5/12 名），シスプラチン及びビンクリスチン硫酸塩がそれぞれ 25.0%（3/12 名）であった．Part Ⅰ Step B において最も多く併用された抗悪性腫瘍剤はドキソルビシンが 72.7%（8/11 名），次いでシスプラチン及びビンクリスチン硫酸塩がそれぞれ 36.4%（4/11 名）であり，その他に 20%以上の被験者に併用された抗悪性腫瘍剤はシクロホスファミド及びエトポシドがそれぞれ 27.3%（3/11 名）であった．PartⅤにおいて最も多く併用された抗悪性腫瘍剤はシクロホスファミドが 47.8%（11/23 名），次いでドキソルビシンが 39.1%（9/23 名）であり，その他に 20%以上の被験者に併用された抗悪性腫瘍剤はビンクリスチン硫酸塩 30.4%（7/23 名），シスプラチン 26.1%（6/23 名）及びエトポシド 21.7%（5/23 名）であった．PartⅢにおいて最も多く併用された抗悪性腫瘍剤はドキソルビシン及びビンクリスチン硫酸塩がそれぞれ 52.6%（10/19 名），次いでシスプラチン及びシクロホスファミドがそれぞれ 47.4%（9/19 名）であり，その他に 20%以上の被験者に併用された抗悪性腫瘍剤はエトポシド 31.6%（6/19 名）であった．

2.7.4 臨床的安全性
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性及び他の基準値（P134：Part I）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
Gender				
Male	5	(41.7)	4	(36.4)
Female	7	(58.3)	7	(63.6)
Age (Months)				
12 to 17 years	12	(100.0)	11	(100.0)
Mean	164.9		185.7	
SD	14.9		19.9	
Median	160.0		183.0	
Range	150 to 190		148 to 215	
Race				
Asian	0	(0.0)	1	(9.1)
Black Or African American	1	(8.3)	1	(9.1)
Multi-Racial	2	(16.7)	2	(18.2)
White	9	(75.0)	7	(63.6)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	6	(50.0)	9	(81.8)
Not Hispanic Or Latino	6	(50.0)	2	(18.2)
History of Motion Sickness				
No	6	(50.0)	11	(100.0)
Yes	5	(41.7)	0	(0.0)
Unknown	1	(8.3)	0	(0.0)
History of Vomiting Post Chemotherapy				
No	1	(8.3)	2	(18.2)
Yes	11	(91.7)	9	(81.8)
Type of Malignancy				
Alveolar rhabdomyosarcoma	0	(0.0)	1	(9.1)
Choriocarcinoma	1	(8.3)	0	(0.0)
Ewing's sarcoma	5	(41.7)	0	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-12（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性及び他の基準値（P134：Part Ⅰ）（続き）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy				
Germ cell cancer	1	(8.3)	0	(0.0)
Hodgkin's disease	0	(0.0)	1	(9.1)
Nephroblastoma	1	(8.3)	0	(0.0)
Osteosarcoma	3	(25.0)	9	(81.8)
Ovarian germ cell cancer	1	(8.3)	0	(0.0)
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron. Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.				

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-12（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
Gender				
Male	6	(31.6)	7	(30.4)
Female	13	(68.4)	16	(69.6)
Age (Months)				
6 months to <2 years	6	(31.6)	7	(30.4)
2 to <6 years	6	(31.6)	8	(34.8)
6 to <12 years	7	(36.8)	8	(34.8)
Mean	54.5		57.8	
SD	39.1		39.6	
Median	45.0		49.0	
Range	9 to 134		11 to 123	
Race				
Asian	1	(5.3)	1	(4.3)
Black Or African American	0	(0.0)	1	(4.3)
Multi-Racial	10	(52.6)	10	(43.5)
White	8	(42.1)	11	(47.8)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	9	(47.4)	9	(39.1)
Not Hispanic Or Latino	10	(52.6)	14	(60.9)
History of Motion Sickness				
No	17	(89.5)	23	(100.0)
Yes	1	(5.3)	0	(0.0)
Unknown	1	(5.3)	0	(0.0)
History of Vomiting Post Chemotherapy				
No	8	(42.1)	6	(26.1)
Yes	11	(57.9)	17	(73.9)
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.				

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-14 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性及び他の基準値（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Type of Malignancy				
B precursor type acute leukaemia	0	(0.0)	1	(4.3)
Brain neoplasm	1	(5.3)	0	(0.0)
Clear cell sarcoma of the kidney	0	(0.0)	1	(4.3)
Congenital retinoblastoma	0	(0.0)	1	(4.3)
Embryonal rhabdomyosarcoma	3	(15.8)	3	(13.0)
Ewing's sarcoma	1	(5.3)	0	(0.0)
Hepatoblastoma	2	(10.5)	2	(8.7)
Medulloblastoma	4	(21.1)	5	(21.7)
Neuroblastoma	4	(21.1)	4	(17.4)
Osteosarcoma	2	(10.5)	3	(13.0)
Primitive neuroectodermal tumour	1	(5.3)	1	(4.3)
Rhabdomyosarcoma	0	(0.0)	1	(4.3)
Testicular germ cell tumour mixed	1	(5.3)	1	(4.3)
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.				

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-14 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における有害事象の要約を以下に示した.

1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．有害事象の発現率は 100.0%（27/27 名）であり，本試験に組み入れられたすべての被験者で有害事象が認められた．副作用の発現率は，全体で 14.8%（4/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名），2 歳以上 6 歳未満で 20.0%（1/5 名），6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下で 8.3%（1/12 名）であった．重篤な有害事象の発現率は，全体で 7.4%（2/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満で 20.0%（1/5 名）及び 6 歳以上 12 歳未満で 20.0%（1/5 名）であり，2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下では，重篤な有害事象は認められなかった．いずれの年齢層においても有害事象による投与中止例及び死亡例は認められなかった.

表 2.7.4.2-1　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上2歳未満			2歳以上6歳未満			6歳以上12歳未満			12歳以上18歳以下			全体		
区分	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]	発現者数	発現率（%）	95%信頼区間[a)]
対象者数	5			5			5			12			27		
有害事象発現者数	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	5	(100.0)	[47.8, 100.0]	12	(100.0)	[73.5, 100.0]	27	(100.0)	[87.2, 100.0]
重篤な有害事象発現者数	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	2	(7.4)	[0.9, 24.3]
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
副作用発現者数	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(20.0)	[0.5, 71.6]	1	(8.3)	[0.2, 38.5]	4	(14.8)	[4.2, 33.7]
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]
死亡者数	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 52.2]	0	(0.0)	[0.0, 26.5]	0	(0.0)	[0.0, 12.8]

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

a) Clopper-Pearson正確法により算出した．

引用：[総括報告書 表 12.2.3-1（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

各 Part の有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約を表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示した．有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 91.7%（11/12 名），Part Ⅰ Step B で 54.5%（6/11 名），PartⅢで 78.9%（15/19 名）及び PartⅤで 73.9%（17/23 名）であった．副作用の発現率は，PartⅢで 5.3%（1/19 名）及び PartⅤで 8.7%（2/23 名）であり，Part Ⅰ の Step A 及び Step B では副作用は認められなかった．重篤な有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 33.3%（4/12 名），Part Ⅰ Step B で 9.1%（1/11 名），PartⅢで 26.3%（5/19 名）及び PartⅤで 39.1%（9/23 名）であった．有害事象による投与中止は，PartⅤの 2 歳以上 6 歳未満の 1 名に認められた．いずれの Part においても死亡例は認められなかった．

表 2.7.4.2-2　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	12 To 17 Years		12 To 17 Years	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
with one or more adverse events	11	(91.7)	6	(54.5)
with no adverse event	1	(8.3)	5	(45.5)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	4	(33.3)	1	(9.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-16（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-3　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
with one or more adverse events	15	(78.9)	17	(73.9)
with no adverse event	4	(21.1)	6	(26.1)
with drug-related† adverse events	1	(5.3)	2	(8.7)
with serious adverse events	5	(26.3)	9	(39.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(4.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(4.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
† Determined by the investigator to be related to the drug. ‡ Study medication withdrawn. Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.				

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-18 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

1)　比較的よく見られる有害事象

（1）　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示した．全体で発現率が最も高かった有害事象はリンパ球数減少 96.3%（26/27 名）であり，全体で 3 名以上に認められた有害事象は，好中球数減少及び白血球数減少 92.6%（25/27 名），貧血 66.7%（18/27 名），血小板数減少 59.3%（16/27 名），倦怠感 48.1%（13/27 名），食欲減退 40.7%（11/27 名），嘔吐 33.3%（9/27 名），ヘマトクリット減少及び赤血球数減少 29.6%（8/27 名），発熱性好中球減少症及び悪心 25.9%（7/27 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛 22.2%（6/27 名），便秘，口内炎及び低ナトリウム血症 18.5%（5/27 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び体重減少 14.8%（4/27 名），不眠症 11.1%（3/27 名）であった．各年齢層で発現率が最も高かった有害事象は，生後 6 カ月以上 2 歳未満ではリンパ球数減少，好中球数減少及び白血球数減少がいずれも 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満では貧血，リンパ球数減少，好中球数減少及び白血球数減少がいずれも 100.0%（5/5 名），6 歳以上 12 歳未満では倦怠感，リンパ球数減少，好中球数減少及び白血球数減少がいずれも 100.0%（5/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下ではリンパ球数減少 91.7%（11/12 名）であった．

副作用は全体で 4 名に 5 件認められ，上腹部痛，尿中ブドウ糖陽性，リンパ球数減少，頭痛及びしゃっくりがいずれも 3.7%（1/27 名）であった．

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
血液およびリンパ系障害	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	7	(58.3)	20	(74.1)
貧血	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	5	(41.7)	18	(66.7)
発熱性好中球減少症	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	2	(16.7)	7	(25.9)
耳および迷路障害							1	(8.3)	1	(3.7)
聴覚障害							1	(8.3)	1	(3.7)
眼障害							1	(8.3)	1	(3.7)
眼瞼浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
胃腸障害	2	(40.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	9	(75.0)	20	(74.1)
腹痛					1	(20.0)			1	(3.7)
上腹部痛					1	(20.0)			1	(3.7)
裂肛			1	(20.0)					1	(3.7)
アフタ性口内炎	1	(20.0)					1	(8.3)	2	(7.4)
便秘	1	(20.0)	2	(40.0)			2	(16.7)	5	(18.5)
下痢					2	(40.0)			2	(7.4)
消化不良	1	(20.0)							1	(3.7)
胃食道逆流性疾患							1	(8.3)	1	(3.7)
口唇乾燥			1	(20.0)					1	(3.7)
口唇潰瘍	1	(20.0)							1	(3.7)
悪心			1	(20.0)	1	(20.0)	5	(41.7)	7	(25.9)
肛門周囲痛							1	(8.3)	1	(3.7)
口内炎					4	(80.0)	1	(8.3)	5	(18.5)
嘔吐	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	4	(33.3)	9	(33.3)
消化管運動低下							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 1）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(60.0)	2	(40.0)	5	(100.0)	7	(58.3)	17	(63.0)
顔面浮腫	1	(20.0)							1	(3.7)
疲労	1	(20.0)							1	(3.7)
倦怠感	2	(40.0)	2	(40.0)	5	(100.0)	4	(33.3)	13	(48.1)
末梢性浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
発熱							1	(8.3)	1	(3.7)
カテーテル留置部位紅斑	1	(20.0)							1	(3.7)
カテーテル留置部位疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
穿刺部位疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
免疫系障害			1	(20.0)					1	(3.7)
低γグロブリン血症			1	(20.0)					1	(3.7)
感染症および寄生虫症	2	(40.0)	2	(40.0)			3	(25.0)	7	(25.9)
結膜炎			1	(20.0)					1	(3.7)
鼻咽頭炎	1	(20.0)							1	(3.7)
爪囲炎							1	(8.3)	1	(3.7)
歯周炎							1	(8.3)	1	(3.7)
上気道感染	1	(20.0)							1	(3.7)
創傷感染							1	(8.3)	1	(3.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染			1	(20.0)					1	(3.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)							1	(3.7)
挫傷	1	(20.0)							1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた.

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 2）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
臨床検査	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3	(60.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	6	(22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			2	(40.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
血中ビリルビン増加							2	(16.7)	2	(7.4)
血中クロール減少					1	(20.0)			1	(3.7)
血中コレステロール増加							1	(8.3)	1	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1	(8.3)	1	(3.7)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	(20.0)					1	(3.7)
血中カリウム減少					1	(20.0)			1	(3.7)
血中ナトリウム減少			1	(20.0)					1	(3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(20.0)			1	(8.3)	2	(7.4)
尿中ブドウ糖陽性			1	(20.0)					1	(3.7)
ヘマトクリット減少	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)			8	(29.6)
心拍数増加					1	(20.0)			1	(3.7)
リンパ球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	11	(91.7)	26	(96.3)
好中球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
血小板数減少	2	(40.0)	4	(80.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	16	(59.3)
赤血球数減少	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)			8	(29.6)
体重減少	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(40.0)			4	(14.8)
体重増加	1	(20.0)							1	(3.7)
白血球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
尿中ケトン体陽性			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 3）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
代謝および栄養障害	2	(40.0)	1	(20.0)	4	(80.0)	10	(83.3)	17	(63.0)
高血糖					1	(20.0)			1	(3.7)
低アルブミン血症							1	(8.3)	1	(3.7)
低カリウム血症							2	(16.7)	2	(7.4)
低ナトリウム血症					1	(20.0)	4	(33.3)	5	(18.5)
食欲減退	2	(40.0)	1	(20.0)	3	(60.0)	5	(41.7)	11	(40.7)
筋骨格系および結合組織障害					1	(20.0)	3	(25.0)	4	(14.8)
背部痛					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
筋炎							2	(16.7)	2	(7.4)
顎痛					1	(20.0)			1	(3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1	(8.3)	1	(3.7)
腫瘍疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
神経系障害					3	(60.0)	5	(41.7)	8	(29.6)
味覚異常							1	(8.3)	1	(3.7)
頭痛					3	(60.0)	3	(25.0)	6	(22.2)
感覚鈍麻							1	(8.3)	1	(3.7)
錯感覚							2	(16.7)	2	(7.4)
精神障害							3	(25.0)	3	(11.1)
不眠症							3	(25.0)	3	(11.1)
腎および尿路障害	2	(40.0)			1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
出血性膀胱炎	1	(20.0)							1	(3.7)
乏尿					1	(20.0)			1	(3.7)
尿道痛	1	(20.0)							1	(3.7)
尿路痛							1	(8.3)	1	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
呼吸困難							1	(8.3)	1	(3.7)
鼻出血			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)
しゃっくり							2	(16.7)	2	(7.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 4）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	5	(18.5)
ざ瘡様皮膚炎							1	(8.3)	1	(3.7)
紅斑	1	(20.0)							1	(3.7)
爪変色			1	(20.0)					1	(3.7)
皮膚疼痛					1	(20.0)			1	(3.7)
蕁麻疹							1	(8.3)	1	(3.7)
血管障害					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
高血圧					1	(20.0)			1	(3.7)
塞栓症							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-5　副作用の発現頻度（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
副作用発現者数	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
胃腸障害					1	(20.0)			1	(3.7)
上腹部痛					1	(20.0)			1	(3.7)
臨床検査	1	(20.0)	1	(20.0)					2	(7.4)
尿中ブドウ糖陽性			1	(20.0)					1	(3.7)
リンパ球数減少	1	(20.0)							1	(3.7)
神経系障害					1	(20.0)			1	(3.7)
頭痛					1	(20.0)			1	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1	(8.3)	1	(3.7)
しゃっくり							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

引用：[総括報告書 表 12.2.3.2-2 改変（5.3.5.2-1）]

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-6～表 2.7.4.2-8 に示した．12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part Ⅰ で最も発現率が高かった有害事象は，Step A では嘔吐 41.7%（5/12 名）であり，次いで貧血，発熱性好中球減少症，血小板減少症，悪心及び浮動性めまいがいずれも 25.0%（3/12 名）であった．Step B では 2 名以上に認められた有害事象はなかった．生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象とした PartⅤで最も発現率が高かった有害事象は好中球減少症及び発熱がいずれも 30.4%（7/23 名）であり，次いで嘔吐 21.7%（5/23 名），発熱性好中球減少症及び血小板減少症がいずれも 17.4%（4/23 名）であった．12 歳未満を対象にオンダンセトロンのみを投与した PartⅢで最も発現率が高かった有害事象は発熱性好中球減少症 31.6%（6/19 名）であり，次いで貧血 26.3%（5/19 名），血小板減少症 21.1%（4/19 名）であった．同じ年齢層を対象とした PartⅢ及び PartⅤにおいて，PartⅢと比較して PartⅤで 3 名以上多く認められた有害事象は，発熱（PartⅤ：7 名，PartⅢ：1 名），好中球減少症（PartⅤ：7 名，PartⅢ：3 名）及び嘔吐（PartⅤ：5 名，PartⅢ：2 名）であった．副作用は，PartⅢのそう痒症及び PartⅤの腹痛，下痢，高血糖，低ナトリウム血症，失神，低血圧であり，いずれも 1 名であった．Part Ⅰ では，Step A 及び Step B のいずれにおいても副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-6　有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	12 to 17 years		12 to 17 years	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
with one or more adverse events	11	(91.7)	6	(54.5)
with no adverse events	1	(8.3)	5	(45.5)
血液およびリンパ系障害	7	(58.3)	1	(9.1)
貧血	3	(25.0)	0	(0.0)
骨髄機能不全	1	(8.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	3	(25.0)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(9.1)
リンパ球減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(16.7)	0	(0.0)
血小板減少症	3	(25.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(9.1)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(9.1)
眼障害	1	(8.3)	1	(9.1)
眼刺激	0	(0.0)	1	(9.1)
霧視	1	(8.3)	0	(0.0)
胃腸障害	8	(66.7)	3	(27.3)
腹痛	1	(8.3)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	1	(9.1)
下痢	0	(0.0)	1	(9.1)
鼓腸	1	(8.3)	0	(0.0)
歯肉出血	1	(8.3)	0	(0.0)
悪心	3	(25.0)	0	(0.0)
嚥下痛	1	(8.3)	0	(0.0)
レッチング	1	(8.3)	0	(0.0)
流涎過多	1	(8.3)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(9.1)
歯痛	1	(8.3)	0	(0.0)
嘔吐	5	(41.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(25.0)	1	(9.1)
胸痛	1	(8.3)	0	(0.0)
悪寒	1	(8.3)	0	(0.0)
疲労	1	(8.3)	1	(9.1)
高熱	1	(8.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)
肝障害	0	(0.0)	1	(9.1)
感染症および寄生虫症	3	(25.0)	1	(9.1)
膀胱炎	1	(8.3)	0	(0.0)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	1	(9.1)
インフルエンザ	1	(8.3)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(8.3)	0	(0.0)
敗血症性ショック	1	(8.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-49（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-6　有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅰ）（続き）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	12 to 17 years		12 to 17 years	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(16.7)	1	(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	0	(0.0)
血中重炭酸塩減少	1	(8.3)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(8.3)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(8.3)	0	(0.0)
血中ナトリウム減少	1	(8.3)	0	(0.0)
体温上昇	1	(8.3)	0	(0.0)
薬物クリアランス減少	0	(0.0)	1	(9.1)
ヘモグロビン減少	1	(8.3)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(8.3)	0	(0.0)
脱水	1	(8.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(9.1)
背部痛	0	(0.0)	1	(9.1)
神経系障害	3	(25.0)	1	(9.1)
浮動性めまい	3	(25.0)	0	(0.0)
蟻走感	1	(8.3)	0	(0.0)
感覚障害	0	(0.0)	1	(9.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(9.1)
血尿	0	(0.0)	1	(9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(8.3)	1	(9.1)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(9.1)
寝汗	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚亀裂	1	(8.3)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(9.1)
低血圧	0	(0.0)	1	(9.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-49（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)						Fosaprepitant Regimen (Part V)					
	6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years		6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	6		6		7		7		8		8	
with one or more adverse events	4	(66.7)	4	(66.7)	7	(100.0)	4	(57.1)	6	(75.0)	7	(87.5)
with no adverse events	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	3	(42.9)	2	(25.0)	1	(12.5)
血液およびリンパ系障害	4	(66.7)	2	(33.3)	3	(42.9)	2	(28.6)	3	(37.5)	6	(75.0)
貧血	4	(66.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(12.5)	1	(12.5)
凝血異常	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(28.6)	1	(14.3)	2	(25.0)	1	(12.5)
好中球減少症	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(12.5)	5	(62.5)
汎血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
血小板減少症	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(28.6)	1	(12.5)	1	(12.5)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(50.0)	1	(16.7)	6	(85.7)	2	(28.6)	2	(25.0)	5	(62.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(25.0)
便秘	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
下痢	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
小腸炎	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レッチング	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(12.5)	3	(37.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-51 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 1）

	Ondansetron (Part III)						Fosaprepitant Regimen (Part V)					
	6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years		6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	5	(62.5)	3	(37.5)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
埋込み部位反応	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
粘膜の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(50.0)	3	(37.5)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(12.5)	1	(12.5)
耳感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
ロタウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(57.1)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図QT延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ブドウ球菌検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-51 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 2）

	Ondansetron (Part III)						Fosaprepitant Regimen (Part V)					
	6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years		6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	1	(12.5)	2	(25.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(25.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
尿意切迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
会陰紅斑	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟出血	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-51 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 3）

	Ondansetron (Part III)						Fosaprepitant Regimen (Part V)					
	6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years		6 months to <2 years		2 to <6 years		6 to <12 years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(12.5)	2	(25.0)
喘息クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-51 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-8　副作用の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
with one or more drug-related adverse events	1	(5.3)	2	(8.7)
with no drug-related adverse events	18	(94.7)	21	(91.3)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(8.7)
腹痛	0	(0.0)	1	(4.3)
下痢	0	(0.0)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(4.3)
高血糖	0	(0.0)	1	(4.3)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(4.3)
神経系障害	0	(0.0)	1	(4.3)
失神	0	(0.0)	1	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(5.3)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(4.3)
低血圧	0	(0.0)	1	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-25 改変（5.3.3.2-1）]

2)　有害事象の重症度別の表示

本項では小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び海外第 I 相試験（P134）における有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の Grade 分類の評価を示した．Grade 分類の基準として，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版），海外第 I 相試験（P134）は NCI CTCAE v4.0 の Grade 分類を利用した.

(1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

有害事象及び副作用の Grade 分類を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示した．Grade 3 以上の有害事象の発現率は，全体で 92.6%（25/27 名）であり，各年齢層では生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満がいずれも 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳以下が 83.3%（10/12 名）であった．全体で最も発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少でその発現率は 85.2%（23/27 名），生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のいずれも 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳以下では 66.7%（8/12 名）であった．次いで全体で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は，白血球数減少でその発現率は 77.8%（21/27 名），2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のいずれも 100.0%

（5/5 名），生後 6 カ月以上 2 歳未満では 80.0%（4/5 名）及び 12 歳以上 18 歳以下では 58.3%（7/12 名）であり，次に全体で発現率が高かったリンパ球数減少の発現率は 70.4%（19/27 名）で，生後 6 カ月以上 12 歳未満では 80.0%（12/15 名）及び 12 歳以上 18 以下では 58.3%（7/12 名）であった.

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
全体	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
Grade 1										
Grade 2							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 3	2	(40.0)	1	(20.0)					3	(11.1)
Grade 4	3	(60.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	22	(81.5)
血液およびリンパ系障害	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	7	(58.3)	20	(74.1)
Grade 1							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 2					1	(20.0)	2	(16.7)	3	(11.1)
Grade 3	3	(60.0)	5	(100.0)	2	(40.0)	3	(25.0)	13	(48.1)
Grade 4	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
貧血	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	5	(41.7)	18	(66.7)
Grade 1							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	4	(14.8)
Grade 3	4	(80.0)	4	(80.0)	3	(60.0)	1	(8.3)	12	(44.4)
発熱性好中球減少症	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	2	(16.7)	7	(25.9)
Grade 3			2	(40.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	5	(18.5)
Grade 4	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
耳および迷路障害							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
聴覚障害							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
眼障害							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
眼瞼浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 1）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
胃腸障害	2	(40.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	9	(75.0)	20	(74.1)
Grade 1			1	(20.0)	2	(40.0)	9	(75.0)	12	(44.4)
Grade 2	2	(40.0)	3	(60.0)	3	(60.0)			8	(29.6)
腹痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
上腹部痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
裂肛			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
アフタ性口内炎	1	(20.0)					1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 1	1	(20.0)					1	(8.3)	2	(7.4)
便秘	1	(20.0)	2	(40.0)			2	(16.7)	5	(18.5)
Grade 1			1	(20.0)			2	(16.7)	3	(11.1)
Grade 2	1	(20.0)	1	(20.0)					2	(7.4)
下痢					2	(40.0)			2	(7.4)
Grade 1					2	(40.0)			2	(7.4)
消化不良	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
胃食道逆流性疾患							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
口唇乾燥			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
口唇潰瘍	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
悪心			1	(20.0)	1	(20.0)	5	(41.7)	7	(25.9)
Grade 1							5	(41.7)	5	(18.5)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)
肛門周囲痛							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 2）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
口内炎					4	(80.0)	1	(8.3)	5	(18.5)
Grade 1					2	(40.0)	1	(8.3)	3	(11.1)
Grade 2					2	(40.0)			2	(7.4)
嘔吐	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	4	(33.3)	9	(33.3)
Grade 1			2	(40.0)	1	(20.0)	4	(33.3)	7	(25.9)
Grade 2	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
消化管運動低下							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(60.0)	2	(40.0)	5	(100.0)	7	(58.3)	17	(63.0)
Grade 1	3	(60.0)			4	(80.0)	7	(58.3)	14	(51.9)
Grade 2			2	(40.0)	1	(20.0)			3	(11.1)
顔面浮腫	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
疲労	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
倦怠感	2	(40.0)	2	(40.0)	5	(100.0)	4	(33.3)	13	(48.1)
Grade 1	2	(40.0)			4	(80.0)	4	(33.3)	10	(37.0)
Grade 2			2	(40.0)	1	(20.0)			3	(11.1)
末梢性浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
発熱							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
カテーテル留置部位紅斑	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
カテーテル留置部位疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
穿刺部位疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 3）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
免疫系障害			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
低γグロブリン血症			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
感染症および寄生虫症	2	(40.0)	2	(40.0)			3	(25.0)	7	(25.9)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2	2	(40.0)	2	(40.0)			1	(8.3)	5	(18.5)
Grade 3							1	(8.3)	1	(3.7)
結膜炎			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
鼻咽頭炎	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
爪囲炎							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 3							1	(8.3)	1	(3.7)
歯周炎							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
上気道感染	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
創傷感染							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
挫傷	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 4）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
臨床検査	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
Grade 1										
Grade 2							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 3	2	(40.0)	1	(20.0)					3	(11.1)
Grade 4	3	(60.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	22	(81.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3	(60.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	6	(22.2)
Grade 1					1	(20.0)	2	(16.7)	3	(11.1)
Grade 2			2	(40.0)					2	(7.4)
Grade 3			1	(20.0)					1	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			2	(40.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2			2	(40.0)	1	(20.0)			3	(11.1)
血中ビリルビン増加							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
血中クロール減少					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
血中コレステロール増加							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 4							1	(8.3)	1	(3.7)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
血中カリウム減少					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
血中ナトリウム減少			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(20.0)			1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 1			1	(20.0)			1	(8.3)	2	(7.4)
尿中ブドウ糖陽性			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
ヘマトクリット減少	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)			8	(29.6)
Grade 1	2	(40.0)							2	(7.4)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 3	1	(20.0)	3	(60.0)	1	(20.0)			5	(18.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 5）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
心拍数増加					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
リンパ球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	11	(91.7)	26	(96.3)
Grade 1	1	(20.0)					1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
Grade 3	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(40.0)	3	(25.0)	7	(25.9)
Grade 4	3	(60.0)	3	(60.0)	2	(40.0)	4	(33.3)	12	(44.4)
好中球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
Grade 2							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 3	2	(40.0)	1	(20.0)					3	(11.1)
Grade 4	3	(60.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	8	(66.7)	20	(74.1)
血小板数減少	2	(40.0)	4	(80.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	16	(59.3)
Grade 1			2	(40.0)	1	(20.0)	5	(41.7)	8	(29.6)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	3	(11.1)
Grade 3	2	(40.0)							2	(7.4)
Grade 4			1	(20.0)	2	(40.0)			3	(11.1)
赤血球数減少	3	(60.0)	4	(80.0)	1	(20.0)			8	(29.6)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 3	2	(40.0)	3	(60.0)	1	(20.0)			6	(22.2)
体重減少	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(40.0)			4	(14.8)
Grade 1	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(40.0)			4	(14.8)
体重増加	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
白血球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
Grade 1	1	(20.0)					1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 2							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 3	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	6	(22.2)
Grade 4	3	(60.0)	4	(80.0)	4	(80.0)	4	(33.3)	15	(55.6)
尿中ケトン体陽性			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)
Grade 1			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 6）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
代謝および栄養障害	2	(40.0)	1	(20.0)	4	(80.0)	10	(83.3)	17	(63.0)
Grade 1	2	(40.0)			3	(60.0)	5	(41.7)	10	(37.0)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
Grade 3							2	(16.7)	2	(7.4)
高血糖					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
低アルブミン血症							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
低カリウム血症							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 3							1	(8.3)	1	(3.7)
低ナトリウム血症					1	(20.0)	4	(33.3)	5	(18.5)
Grade 1					1	(20.0)	3	(25.0)	4	(14.8)
Grade 3							1	(8.3)	1	(3.7)
食欲減退	2	(40.0)	1	(20.0)	3	(60.0)	5	(41.7)	11	(40.7)
Grade 1	2	(40.0)			2	(40.0)	1	(8.3)	5	(18.5)
Grade 2			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
Grade 3							1	(8.3)	1	(3.7)
筋骨格系および結合組織障害					1	(20.0)	3	(25.0)	4	(14.8)
Grade 1					1	(20.0)	2	(16.7)	3	(11.1)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
背部痛					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 1					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
筋炎							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
顎痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
腫瘍疼痛							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた.

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 7）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
神経系障害					3	(60.0)	5	(41.7)	8	(29.6)
Grade 1					1	(20.0)	5	(41.7)	6	(22.2)
Grade 2					2	(40.0)			2	(7.4)
味覚異常							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
頭痛					3	(60.0)	3	(25.0)	6	(22.2)
Grade 1					1	(20.0)	3	(25.0)	4	(14.8)
Grade 2					2	(40.0)			2	(7.4)
感覚鈍麻							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
錯感覚							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 1							2	(16.7)	2	(7.4)
精神障害							3	(25.0)	3	(11.1)
Grade 1							3	(25.0)	3	(11.1)
不眠症							3	(25.0)	3	(11.1)
Grade 1							3	(25.0)	3	(11.1)
腎および尿路障害	2	(40.0)			1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
Grade 1	2	(40.0)					1	(8.3)	3	(11.1)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
出血性膀胱炎	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
乏尿					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
尿道痛	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 1	1	(20.0)							1	(3.7)
尿路痛							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-9　有害事象の Grade 分類（ONO-7847-03）（続き 8）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
Grade 1			1	(20.0)			3	(25.0)	4	(14.8)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
呼吸困難							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
鼻出血			1	(20.0)	1	(20.0)			2	(7.4)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
しゃっくり							2	(16.7)	2	(7.4)
Grade 1							2	(16.7)	2	(7.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	5	(18.5)
Grade 1			1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	4	(14.8)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
ざ瘡様皮膚炎							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
紅斑	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
爪変色			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
皮膚疼痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
蕁麻疹							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
血管障害					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)
高血圧					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 1					1	(20.0)			1	(3.7)
塞栓症							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 2							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-3（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-10　副作用の Grade 分類（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
全体	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
Grade 1			1	(20.0)			1	(8.3)	2	(7.4)
Grade 2	1	(20.0)			1	(20.0)			2	(7.4)
胃腸障害					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
上腹部痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
臨床検査	1	(20.0)	1	(20.0)					2	(7.4)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
尿中ブドウ糖陽性			1	(20.0)					1	(3.7)
Grade 1			1	(20.0)					1	(3.7)
リンパ球数減少	1	(20.0)							1	(3.7)
Grade 2	1	(20.0)							1	(3.7)
神経系障害					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
頭痛					1	(20.0)			1	(3.7)
Grade 2					1	(20.0)			1	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)
しゃっくり							1	(8.3)	1	(3.7)
Grade 1							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

引用：[総括報告書 表 14.4-4 改変（5.3.5.2-1）]

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

有害事象のGrade分類を表2.7.4.2-11及び表2.7.4.2-12に示した．12歳以上17歳以下を対象としたPartⅠにおいて，Grade 3以上で最も発現率の高かった有害事象は，Step Aで発熱性好中球減少症及び血小板減少症がいずれも25.0%（3/12名）であり，Step Bで肝障害，エンテロバクター性菌血症及び皮膚炎がいずれも9.1%（1/11名）であった．生後6カ月以上12歳未満を対象としたPartⅤにおいて，Grade 3以上で最も発現率の高かった有害事象は，好中球減少症が30.4%（7/23名）であった．12歳未満を対象にオンダンセトロンのみを投与したPartⅢにおいて，Grade 3以上で最も発現率の高かった有害事象は，貧血，発熱性好中球減少症及び血小板減少症がいずれも21.1%（4/19名）であった．同じ年齢層を対象としたPartⅢ及びPartⅤにおいて，PartⅢと比較して2名以上多く認められたPartⅤのGrade 3以上の有害事象は，好中球減少症〔PartⅤ：30.4%（7/23名），PartⅢ：15.8%（3/19名）〕のみであった．

表 2.7.4.2-11　有害事象の Grade 分類（P134：Part I）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
with one or more adverse events	11	(91.7)	6	(54.5)
with no adverse events	1	(8.3)	5	(45.5)
血液およびリンパ系障害	7	(58.3)	1	(9.1)
貧血	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 3	2	(16.7)	0	(0.0)
骨髄機能不全	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 4	1	(8.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 3	3	(25.0)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)
リンパ球減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(16.7)	0	(0.0)
Grade 4	2	(16.7)	0	(0.0)
血小板減少症	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 3	2	(16.7)	0	(0.0)
Grade 4	1	(8.3)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(9.1)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)
眼障害	1	(8.3)	1	(9.1)
眼刺激	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)
霧視	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
胃腸障害	8	(66.7)	3	(27.3)
腹痛	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)
下痢	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-58（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-11　有害事象の Grade 分類（P134：Part I）（続き 1）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
鼓腸	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
歯肉出血	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
悪心	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 1	3	(25.0)	0	(0.0)
嚥下痛	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
レッチング	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
流涎過多	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 2	0	(0.0)	1	(9.1)
歯痛	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
嘔吐	5	(41.7)	0	(0.0)
Grade 1	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 2	2	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(25.0)	1	(9.1)
胸痛	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
悪寒	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
疲労	1	(8.3)	1	(9.1)
Grade 1	1	(8.3)	1	(9.1)
高熱	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)
肝障害	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 4	0	(0.0)	1	(9.1)
感染症および寄生虫症	3	(25.0)	1	(9.1)
膀胱炎	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(9.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-58（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-11　有害事象の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 2）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
インフルエンザ	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
敗血症性ショック	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 4	1	(8.3)	0	(0.0)
臨床検査	2	(16.7)	1	(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
血中重炭酸塩減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(8.3)	0	(0.0)
血中ナトリウム減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
体温上昇	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
薬物クリアランス減少	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 2	0	(0.0)	1	(9.1)
ヘモグロビン減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(8.3)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(8.3)	0	(0.0)
脱水	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(9.1)
背部痛	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-58（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-11　有害事象の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 3）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(25.0)	1	(9.1)
浮動性めまい	3	(25.0)	0	(0.0)
Grade 1	2	(16.7)	0	(0.0)
Grade 2	1	(8.3)	0	(0.0)
蟻走感	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
感覚障害	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(9.1)
血尿	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 2	0	(0.0)	1	(9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(8.3)	1	(9.1)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(9.1)
寝汗	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚亀裂	1	(8.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(8.3)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(9.1)
低血圧	0	(0.0)	1	(9.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(9.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-58（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
with one or more adverse events	15	(78.9)	17	(73.9)
with no adverse events	4	(21.1)	6	(26.1)
血液およびリンパ系障害	9	(47.4)	11	(47.8)
貧血	5	(26.3)	3	(13.0)
Grade 2	1	(5.3)	1	(4.3)
Grade 3	4	(21.1)	1	(4.3)
Grade 4	0	(0.0)	1	(4.3)
凝血異常	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	6	(31.6)	4	(17.4)
Grade 2	2	(10.5)	1	(4.3)
Grade 3	4	(21.1)	2	(8.7)
Grade 4	0	(0.0)	1	(4.3)
好中球減少症	3	(15.8)	7	(30.4)
Grade 3	2	(10.5)	3	(13.0)
Grade 4	1	(5.3)	4	(17.4)
汎血球減少症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
血小板減少症	4	(21.1)	4	(17.4)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	2	(10.5)	1	(4.3)
Grade 4	2	(10.5)	2	(8.7)
眼障害	1	(5.3)	1	(4.3)
結膜炎	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
眼痛	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
胃腸障害	10	(52.6)	9	(39.1)
腹痛	1	(5.3)	3	(13.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	0	(0.0)	3	(13.0)
便秘	3	(15.8)	1	(4.3)
Grade 1	3	(15.8)	1	(4.3)
下痢	3	(15.8)	2	(8.7)
Grade 1	3	(15.8)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
小腸炎	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(5.3)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-60 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134 : PartⅢ, Ⅴ）（続き 1）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
肛門周囲紅斑	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
レッチング	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
口内炎	3	(15.8)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	2	(10.5)	0	(0.0)
嘔吐	2	(10.5)	5	(21.7)
Grade 1	0	(0.0)	4	(17.4)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(5.3)	1	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.8)	9	(39.1)
胸痛	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
疲労	1	(5.3)	1	(4.3)
Grade 1	1	(5.3)	1	(4.3)
埋込み部位反応	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
粘膜の炎症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
発熱	1	(5.3)	7	(30.4)
Grade 1	1	(5.3)	3	(13.0)
Grade 2	0	(0.0)	4	(17.4)
感染症および寄生虫症	1	(5.3)	3	(13.0)
耳感染	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
鼻咽頭炎	1	(5.3)	1	(4.3)
Grade 2	1	(5.3)	1	(4.3)
ロタウイルス感染	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-60 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 2）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(4.3)
創離開	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
臨床検査	4	(21.1)	1	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
血中尿酸増加	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
心電図QT延長	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
リンパ球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)
Grade 1	3	(15.8)	0	(0.0)
好中球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	2	(10.5)	0	(0.0)
血小板数減少	3	(15.8)	0	(0.0)
Grade 1	3	(15.8)	0	(0.0)
赤血球数減少	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
ブドウ球菌検査陽性	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
体重減少	2	(10.5)	0	(0.0)
Grade 1	2	(10.5)	0	(0.0)
白血球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	2	(10.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	3	(15.8)	5	(21.7)
食欲減退	1	(5.3)	1	(4.3)
Grade 1	1	(5.3)	1	(4.3)
脱水	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
高血糖	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-60 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 3）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
低カリウム血症	2	(10.5)	0	(0.0)
Grade 1	2	(10.5)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
低リン酸血症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
低蛋白血症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.3)	2	(8.7)
背部痛	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
骨痛	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
四肢痛	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
神経系障害	3	(15.8)	3	(13.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
味覚異常	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
頭痛	3	(15.8)	2	(8.7)
Grade 1	2	(10.5)	2	(8.7)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
嗅覚錯誤	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(8.7)
血尿	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
尿意切迫	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)
生殖系および乳房障害	1	(5.3)	0	(0.0)
会陰紅斑	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
膣出血	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(5.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(10.5)	4	(17.4)
喘息クリーゼ	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
咳嗽	1	(5.3)	2	(8.7)
Grade 1	1	(5.3)	2	(8.7)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-60 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-12　有害事象の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 4）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
鼻出血	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
低酸素症	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 3	0	(0.0)	1	(4.3)
口腔咽頭痛	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 3	1	(5.3)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(10.5)	0	(0.0)
そう痒症	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 1	1	(5.3)	0	(0.0)
発疹	1	(5.3)	0	(0.0)
Grade 2	1	(5.3)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	2	(8.7)
低血圧	0	(0.0)	2	(8.7)
Grade 1	0	(0.0)	1	(4.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-60 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.2.1.2　　死亡

1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった.

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

小児海外第Ⅰ相試験（P134）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった.

3)　小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

死亡例一覧を表 2.7.4.2-13 に示した．小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，アプレピタント群で死亡例が 152 名中 1 名に認められた．神経芽腫の 6 歳男児（＊被験者番号01 [redacted]）が初回コースのアプレピタント 3 日間投与の最終投与日の翌日に痙攣発作を発現し，「神経芽腫の悪化」と診断された．痙攣発作は発現後 30 秒以内に消失し，治験担当医師によりアプレピタントと

＊新薬承認情報提供時に置き換え

の因果関係は否定された．アプレピタントに対する処置なく初回コースを完了したが，治験は中止し，2～6 コースには移行しなかった．その後，神経芽腫の悪化による痙攣発作の管理不能のため，治験中止から約 9 カ月後（アプレピタント最終投与から 298 日後）に死亡した．治験中止時点で「神経芽腫の悪化」は消失していなかったことから，本事象の最終的な転帰は，重篤な有害事象から死亡に変更された．

表 2.7.4.2-13　死亡例一覧（P208）

Subject ID	Epoch	Onset Date [RelDay of Onset]	AE MedDRA PT [AE Verbatim]	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Death Date [RelDay of Death]
Aprepitant Regimen								
Trial Number=0869-208, Site Number=0[redacted], Subject ID=0[redacted] Gender=M, Age=73 Months, Weight=15.2 kg, Race=White								
0[redacted]	Treatment Cycle 1	21MAY12 [4]	神経芽腫 [Worsening of neuroblastoma]	298 Days	Moderate	N	None	14MAR13 [301]
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.								

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-18（5.3.5.1-1）]

4)　アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，死亡に至った有害事象及び死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.2-14 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，重篤な有害事象は全体で 27 名中 2 名に認められたが，いずれも消失が確認された．各年齢層の内訳は，生後 6 カ月以上 2 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 1/5 名に 1 件であった．ホスアプレピタントとの因果関係はいずれも否定された．2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下において，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象を発現した症例一覧（ONO-7847-03）

薬剤番号	被験者識別コード	性別 年齢	治験薬投与量	治験薬投与期間	有害事象名（CRF記載） [MedDRA基本語]	発現時期	持続期間	グレード*1	重篤度*2	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	転帰
[redacted]	[redacted]	女 1歳	3mg/kg	60分	発熱性好中球減少症 [発熱性好中球減少症]	投与開始10日目	2日間	4	重篤度⑥	終了後発現	スルペラゾン静注用０．５ｇ，アミカシン硫酸塩注射用１００ｍｇ，スルペラゾン静注用０．５ｇ（１２／１７），アミカシン硫酸塩注射用１００ｍｇ（１２／１７）	関連なし	消失
[redacted]	[redacted]	女 9歳	3mg/kg	63分	発熱性好中球減少症 [発熱性好中球減少症]	投与開始10日目	6日間	4	重篤度⑥	終了後発現	グラン注１５０，注射用マキシピーム１ｇ，ロピオン静注５０ｍｇ	関連なし	消失

*1：1軽度　2中等度　3高度　4生命を脅かす，又は活動不能／動作不能　5有害事象による死亡

*2：①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象　⑦がん　⑧過量投与（ONO-7847）

事象名：MedDRA/J ver17.0

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-15～表 2.7.4.2-17 に示した. 小児海外第Ⅰ相試験（P134）において重篤な有害事象は，12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part Ⅰ では Step A で 4/12 名 5 件及び Step B で 1/11 名 1 件，生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象にアプレピタントを投与した PartⅡでは Step A（アプレピタント 80 mg 相当）で 7/19 名 12 件及び Step B（アプレピタント 125 mg 相当）で 4/19 名 9 件，12 歳未満を対象にオンダンセトロンのみを投与した PartⅢで 5/19 名 5 件，生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象にアプレピタントを投与した PartⅣで 2/20 名 2 件及び生後 6 カ月以上 12 歳未満を対象とした PartⅤで 9/23 名 10 件が認められた.

PartⅤで認められた低ナトリウム血症を除き, いずれの事象もホスアプレピタント又はアプレピタントとの因果関係は否定された．低ナトリウム血症（中等度）は処置なく消失が確認された．本試験で認められた重篤な有害事象の内容は，抗がん剤が投与された患者に典型的なものであった.

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：Part Ⅰ）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=166 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3							
[redacted]	PART1 Post-Treatment	11	好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=150 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2							
[redacted]	PART1 Post-Treatment	9	発熱性好中球減少症	Moderate	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=165 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=6							
[redacted]	PART1 Treatment	8	血小板減少症	Moderate	N	None	Resolved
		9	敗血症性ショック	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=154 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3							
[redacted]	PART1 Post-Treatment	9	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=178 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART1 Post-Treatment	7	エンテロバクター性菌血症	Severe	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.

Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-64（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅡ）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant (80 mg eq.) Regimen (Step A)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=25 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2							
[redacted]	PART2 Treatment	4	外陰部膿瘍	Severe	N	None	Sequelae
	PART2 Post-Treatment	11	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=30 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Treatment	1	医療機器位置異常	Moderate	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=127 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Treatment	3	悪心	Severe	N	None	Resolved
		3	嘔吐	Moderate	N	None	Resolved
	PART2 Post-Treatment	5	下痢	Moderate	N	None	Resolved
		12	発熱性好中球減少症	Mild	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	9	好中球減少症	Severe	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=18 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	8	好中球減少症	Severe	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=56 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	8	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=117 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Treatment	1	嘔吐	Moderate	N	None	Resolved
	PART2 Post-Treatment	10	発熱性好中球減少症	Moderate	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Step A Day 1: aprepitant 47 mg/m^2 + ondansetron for 6 months to 12 years of age.

Step B Day 1: aprepitant 74 mg/m^2 + ondansetron for >2 to 12 years of age; aprepitant 1.3 mg/kg + ondansetron for 6 months to 2 years of age.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅡ）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant (125 mg eq.) Regimen (Step B)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=45 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	6	低カリウム血症	Severe	N	None	Resolved
		6	リンパ球減少症	Severe	N	None	Resolved
		8	好中球数減少	Severe	N	None	Resolved
		10	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
		11	血小板減少症	Severe	N	None	Resolved
		14	血小板減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=119 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	9	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=10 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	11	カテーテル留置部位蜂巣炎	Moderate	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=117 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1							
[redacted]	PART2 Post-Treatment	8	好中球減少症	Severe	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Step A Day 1: aprepitant 47 mg/m^2 + ondansetron for 6 months to 12 years of age.

Step B Day 1: aprepitant 74 mg/m^2 + ondansetron for >2 to 12 years of age; aprepitant 1.3 mg/kg + ondansetron for 6 months to 2 years of age.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-17　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Ondansetron (Part III)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=15 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=35							
[redacted]	PART4 Treatment	12	発熱性好中球減少症	Moderate	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=45 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=65							
[redacted]	PART3 Post-Treatment	8	発熱性好中球減少症	Moderate	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=9 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=41							
[redacted]	PART3 Post-Treatment	9	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multi-Racial, Age=11 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=51							
[redacted]	PART3 Post-Treatment	10	小腸炎	Moderate	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=37 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=52							
[redacted]	PART3 Post-Treatment	10	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Aprepitant Regimen (Part IV)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multi-Racial, Age=18 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=56							
[redacted]	PART4 Post-Treatment	29	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=9 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=41							
[redacted]	PART4 Post-Treatment	45	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Fosaprepitant Regimen (Part V)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=89 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	36	発熱性好中球減少症	Severe	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Black Or African American, Age=123 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2							
[redacted]	PART5 Treatment	1	低ナトリウム血症	Moderate	Y	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.2-17　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Fosaprepitant Regimen (Part V)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=115 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	14	創離開	Mild	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=49 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	10	発熱性好中球減少症	Moderate	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=92 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=142							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	146	好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=68 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	11	粘膜の炎症	Moderate	N	None	Resolved
		11	好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=15 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=35							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	48	発熱性好中球減少症	Moderate	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=66 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=75							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	87	発熱性好中球減少症	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multi-Racial, Age=11 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=51							
[redacted]	PART5 Post-Treatment	61	脱水	Moderate	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）]

3)　小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に示した．小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，重篤な有害事象は，初回コースのアプレピタント群で 46/152 名 57 件，標準治療群で 41/150 名 54 件に認められ，アプレピタント群のみが設定された 2～6 コースでは 84/170 名 202 件に認められた．重篤な有害事象の発現率はアプレピタント群及び標準治療群で類似していた．

4)　アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-18 に示した．アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，重篤な有害事象は，2/22 名に 2 件認められた．いずれもアプレピタントとの因果関係は否定された．

表 2.7.4.2-18　重篤な有害事象を発現した症例一覧（ONO-7436-03）

薬剤番号	有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語]	発現時期	グレード	重篤/非重篤*	治験薬の投与継続の判断	処置	経過	因果関係
[redacted]	ヘモグロビン減少[ヘモグロビン減少]	投与開始3日目	2	非重篤	継続	無	発症後3日目軽快	関係ない
[redacted]	白血球減少[白血球数減少]	投与開始5日目	4	非重篤	終了後発現	グランM注	発症後18日目消失	関係ない
[redacted]	好中球数減少[好中球数減少]	投与開始5日目	4	非重篤	終了後発現	グランM注	発症後18日目消失	関係ない
[redacted]	血清K低下[血中カリウム減少]	投与開始5日目	3	非重篤	終了後発現	アスパラギン酸カリウム	発症後18日目消失	関係ない
[redacted]	リンパ球数減少[リンパ球数減少]	投与開始8日目	4	非重篤	終了後発現	無	発症後18日目消失	関係ない
[redacted]	血小板数減少[血小板数減少]	投与開始8日目	4	非重篤	終了後発現	血小板輸血	発症後22日目軽快	関係ない
[redacted]	ヘモグロビン減少[ヘモグロビン減少]	投与開始8日目	3	非重篤	終了後発現	濃厚赤血球	発症後22日目不変	関係ない
[redacted]	赤血球数減少[赤血球数減少]	投与開始14日目	3	非重篤	終了後発現	濃厚赤血球	発症後12日目軽快	関係ない
[redacted]	ヘマトクリット値低下[ヘマトクリット減少]	投与開始14日目	3	非重篤	終了後発現	濃厚赤血球	発症後12日目軽快	関係ない
[redacted]	食思不振[食欲減退]	投与開始1日目	2	非重篤	継続	無	発症後9日目消失	関係ない
[redacted]	倦怠感[倦怠感]	投与開始1日目	2	非重篤	継続	無	発症後7日目消失	関係ない
[redacted]	悪心[悪心]	投与開始6日目	2	非重篤	終了後発現	セロトーン注	発症後1日目消失	関係ない
[redacted]	発熱性好中球減少[発熱性好中球減少症]	投与開始14日目	4	重篤度⑥	終了後発現	アミカシン，オメガシン，モダシン	発症後9日目消失	関係ない
[redacted]	白血球減少[白血球数減少]	投与開始4日目	4	非重篤	終了後発現	グラン	発症後14日目軽快	関係ありそうにない
[redacted]	リンパ球数減少の悪化[リンパ球数減少]	投与開始6日目	4	非重篤	終了後発現	無	発症後10日目軽快	関係ありそうにない
[redacted]	好中球減少[好中球数減少]	投与開始11日目	4	非重篤	終了後発現	グラン	発症後7日目消失	関係ありそうにない
[redacted]	赤血球減少[赤血球数減少]	投与開始11日目	2	非重篤	終了後発現	無	発症後12日目軽快	関係ありそうにない
[redacted]	ヘモグロビン値低下[ヘモグロビン減少]	投与開始11日目	2	非重篤	終了後発現	無	発症後12日目軽快	関係ありそうにない
[redacted]	ヘマトクリット値低下[ヘマトクリット減少]	投与開始11日目	2	非重篤	終了後発現	無	発症後12日目軽快	関係ありそうにない
[redacted]	血小板減少[血小板数減少]	投与開始11日目	4	非重篤	終了後発現	Ｉｒ血小板濃厚液ＬＲ	発症後18日目消失	関係ありそうにない
[redacted]	紅斑[紅斑]	投与開始8日目	2	非重篤	終了後発現	ガバペン，リンデロンＶ軟膏	発症後11日目軽快	関係ない
[redacted]	粘膜障害の悪化[粘膜障害]	投与開始11日目	3	重篤度③	終了後発現	ＭＳコンチン，オプソ内服液	発症後8日目消失	関係ない
[redacted]	鼻出血[鼻出血]	投与開始12日目	1	非重篤	終了後発現	無	発症後5日目消失	関係ありそうにない

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver 14.0を用いて読み替えた．

*：①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
⑤先天異常を来すもの　⑥その他，患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの　⑦癌　⑧過量投与（アプレピタント，リン酸デキサメタゾン）

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1)　特定の有害事象

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における特定の有害事象として，注射部位反応，過敏症，高血圧，EDTA（エチレンジアミン四酢酸）に関連する毒性，がん化学療法誘発血液学的毒性，コルチコステロイド誘発毒性，がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性を検討した．以下にこれらの事象を特定の有害事象とした根拠を示した．

既提出の成人を対象とした海外臨床成績から用法・用量に依存した血管刺激性が確認されていたことから，小児に対しても同様に注射部位反応に関連した有害事象（高度な注入部位疼痛，高度な注入部位紅斑，高度な注入部位硬結，注入部位血栓性静脈炎）を検討した．

成人を対象としたホスアプレピタントの添付文書において，過敏症に関連した有害事象（呼吸困難，顔面浮腫，アレルギー性呼吸器症状，気管支痙攣，薬物過敏症，薬疹，湿疹，紅斑，剥脱性発疹，眼瞼浮腫，潮紅，過敏症，咽頭浮腫，そう痒症，全身性そう痒症，発疹，全身性皮疹，丘疹，顔面腫脹，咽喉絞扼感，蕁麻疹，喘鳴，末梢性浮腫）を重要な基本的注意の項で注意喚起している事象としていることから，小児でも同様に過敏症に関連した有害事象を検討した．

既承認の成人を対象とした海外臨床成績において，アプレピタント群よりホスアプレピタント群で高血圧の有害事象が多く認められていたことから，小児でも同様に高血圧に関連した有害事象として，高血圧，血圧上昇，高血圧クリーゼを検討した．

本製剤は添加物としてEDTAを含むことから，EDTAに関連する毒性として，低カルシウム血症，血中カルシウム減少，低マグネシウム血症，浮動性めまい，体位性めまい，意識消失，意識レベルの低下，失神寸前の状態，低血圧，血圧低下を検討した．

ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントはCYP3A4に対して主に阻害剤として作用することから，アプレピタントとの薬物間相互作用により有害事象の発現が懸念されるがん化学療法並びにコルチコステロイドとの併用時の安全性を評価した．アプレピタントが抗悪性腫瘍剤又はコルチコステロイドの薬物動態に重大な影響を与えた場合に発現頻度の増加が予想される特定の有害事象として，がん化学療法誘発血液学的毒性（貧血，白血球数減少，白血球減少症，好中球数減少，好中球減少症，血小板数減少，血小板減少症，リンパ球数減少），コルチコステロイド誘発毒性（脱水，白血球増加症，白血球数増加，高血糖，血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖陽性，低カリウム血症，血中カリウム減少），がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性（発熱，発熱性好中球減少症，感染，気管支炎，カンジダ感染，膀胱炎，胃腸炎，帯状疱疹，インフルエンザ，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，急性腎盂腎炎，感染性胸水，敗血症，尿道炎，尿路感染，白癬感染，細菌感染，結膜炎，爪

囲炎，歯周炎，ざ瘡様皮膚炎，上気道感染，創傷感染，クロストリジウム・ディフィシレ感染）を検討した．

海外試験では，特定の注意すべき有害事象として，小児海外第Ⅰ相試験（P134）で発熱性好中球減少症，過量投与及び肝毒性について，小児海外第Ⅲ相試験（P208）では過量投与及び肝毒性について検討した．

（1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

特定の有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した．特定の有害事象の発現率は全体で 100.0%（27/27 名）であった．全体で 10 名以上に認められた特定の有害事象は，リンパ球数減少 96.3%（26/27 名），好中球数減少 92.6%（25/27 名），白血球数減少 92.6%（25/27 名），貧血 66.7%（18/27 名），血小板数減少 59.3%（16/27 名）であった．

がん化学療法誘発血液学的毒性（リンパ球数減少，好中球数減少，白血球数減少）が全体の 90%以上の被験者で認められたが，そのうち副作用と判断された事象は生後 6 カ月以上 2 歳未満で認められたリンパ球数減少の 1 名のみであり，また治験責任医師などにより重篤な有害事象と判断された事象はなかった．

表 2.7.4.2-19　特定の有害事象（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
特定の有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
血液およびリンパ系障害	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	7	(58.3)	20	(74.1)
貧血	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	5	(41.7)	18	(66.7)
発熱性好中球減少症	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	2	(16.7)	7	(25.9)
眼障害							1	(8.3)	1	(3.7)
眼瞼浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(20.0)					2	(16.7)	3	(11.1)
顔面浮腫	1	(20.0)							1	(3.7)
末梢性浮腫							1	(8.3)	1	(3.7)
発熱							1	(8.3)	1	(3.7)
感染症および寄生虫症	2	(40.0)	2	(40.0)			3	(25.0)	7	(25.9)
結膜炎			1	(20.0)					1	(3.7)
鼻咽頭炎	1	(20.0)							1	(3.7)
爪囲炎							1	(8.3)	1	(3.7)
歯周炎							1	(8.3)	1	(3.7)
上気道感染	1	(20.0)							1	(3.7)
創傷感染							1	(8.3)	1	(3.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染			1	(20.0)					1	(3.7)
臨床検査	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
血中カリウム減少					1	(20.0)			1	(3.7)
尿中ブドウ糖陽性			1	(20.0)					1	(3.7)
リンパ球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	11	(91.7)	26	(96.3)
好中球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
血小板数減少	2	(40.0)	4	(80.0)	4	(80.0)	6	(50.0)	16	(59.3)
白血球数減少	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(83.3)	25	(92.6)
代謝および栄養障害					1	(20.0)	2	(16.7)	3	(11.1)
高血糖					1	(20.0)			1	(3.7)
低カリウム血症							2	(16.7)	2	(7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1	(8.3)	1	(3.7)
呼吸困難							1	(8.3)	1	(3.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)					2	(16.7)	3	(11.1)
ざ瘡様皮膚炎							1	(8.3)	1	(3.7)
紅斑	1	(20.0)							1	(3.7)
蕁麻疹							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-19　特定の有害事象（ONO-7847-03）（続き）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
特定の有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
血管障害					1	(20.0)			1	(3.7)
高血圧					1	(20.0)			1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

有害事象（発熱性好中球減少症）の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した．ホスアプレピタント投与群（Part I Step B, PartV），ホスアプレピタント＋アプレピタント投与群（Part I Step A），アプレピタント投与群（PartⅡ，PartⅣ）において発熱性好中球減少症が認められた被験者の割合はオンダンセトロン群（PartⅢ）と比較して，いずれも低かった．

過量投与については，2.7.4.5.3 過量投与に記載した．

肝毒性として 2 名（Part I Step B，PartⅣ）にそれぞれ肝障害（1 名）及び高ビリルビン血症（1 名）が認められた．治験担当医師によって肝障害の CTCAE Grade は 4，医師の評価した程度は軽度，高ビリルビン血症の CTCAE Grade は 1，医師の評価した程度は中等度と判定され，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.4.2-20 有害事象（発熱性好中球減少症）の発現頻度

Part	Treatment(s)	Subjects n/N (%)
Part I Step A	Fosaprepitant/Aprepitant/Ondansetron	3/12 (25)
Part I Step B	Fosaprepitant/Ondansetron	0/11 (0)
Part II Step A	Aprepitant/Ondansetron	4/19 (21)
Part II Step B	Aprepitant/Ondansetron	2/19 (11)
Part III	Ondansetron	6/19 (32)
Part IV	Aprepitant/Ondansetron	3/20 (15)
Part V	Fosaprepitant/Ondansetron	4/23 (17)
n = number in treatment group with the event; N = total number in treatment group.		

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Table 12-30（5.3.3.2-1）]

(3) 小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

過量投与については，2.7.4.5.3 過量投与に記載した．

薬剤性肝障害は認められなかった．

(4) アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

特定の有害事象を表 2.7.4.2-21 に示した．アプレピタントの特定の有害事象は，注射部位反応，過敏症，高血圧及び EDTA に関連する毒性を除き，2.7.4.2.1.4 1） 特定の有害事象に記載したホスアプレピタントの特定の有害事象と同様の検討項目（がん化学療法誘発血液学的毒性，コルチコステロイド誘発毒性，がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性）であった．特定の有害事象の発現率は 95.5%（21/22 名）であった．20%以上に認められた特定の有害事象は，好中球数減少 95.5%（21/22 名），白血球数減少 90.9%（20/22 名），血小板数減少 81.8%（18/22 名）であった．

がん化学療法誘発血液学的毒性（好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少）が80%以上の被験者で認められたが，副作用と判断された事象は少なく，また治験責任医師などにより重篤な有害事象と判断された事象はなかった．

表 2.7.4.2-21　特定の有害事象（ONO-7436-03）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125 / 80 mg群	
特定の有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　対象者数	発現率（%）
特定の有害事象が発現した被験者数	21 / 22	(95.5)
血液およびリンパ系障害	6 / 22	(27.3)
貧血	4 / 22	(18.2)
発熱性好中球減少症	2 / 22	(9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 / 22	(13.6)
発熱	3 / 22	(13.6)
感染症および寄生虫症	2 / 22	(9.1)
膿疱性ざ瘡	1 / 22	(4.5)
胃腸炎	1 / 22	(4.5)
臨床検査	21 / 22	(95.5)
血中ブドウ糖増加	1 / 22	(4.5)
血中カリウム減少	2 / 22	(9.1)
血圧上昇	1 / 22	(4.5)
好中球数減少	21 / 22	(95.5)
血小板数減少	18 / 22	(81.8)
白血球数減少	20 / 22	(90.9)
白血球数増加	2 / 22	(9.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 14.0を用いて読み替えた．

2)　投与中止に至った有害事象

(1)　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）（評価資料）

ホスアプレピタントの用法は単回投与であり，本試験は1サイクルのみの評価であったことから，投与中止に至った有害事象は認められなかった．

(2)　海外第Ⅰ相試験（P134）（参考資料）

ホスアプレピタント及びアプレピタントの投与中止に至った有害事象は認められなかったが，PartⅤでホスアプレピタント及びデキサメタゾン投与後に，以降の抗がん剤及びオンダンセトロンの投与中止に至った有害事象が認められた．抗がん剤及びオンダンセトロンの投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表2.7.4.2-22に示した．抗がん剤及びオンダンセトロンの投与中止に至った有害事象は，PartⅤで 1 名に認められた中等度の発熱のみであった．本事象は，PartⅤ1日目のホスアプレピタント及びデキサメタゾンの投与後に発現し

た．ジピロンによる処置で 4 時間以内に消失したが，以降の抗がん剤及びオンダンセトロンの投与は中止となった．治験責任医師によりホスアプレピタントとの因果関係は否定された．

表 2.7.4.2-22　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P134）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome
Fosaprepitant Regimen (Part V)							
Trial Number=0869-134, Site Number=00[redacted], Subject ID=10[redacted], Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=31 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=158							
10[redacted]	PART5 Treatment	158	発熱	Moderate	N	N	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Part IV: Day 1 - aprepitant 3 mg/kg + ondansetron; Days 2-3 - aprepitant 2 mg/kg + ondansetron.
Part V: Day 1 - fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.
引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-29（5.3.3.2-1）]

（3） 小児海外第Ⅲ相試験（P208）（参考資料）

投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-23 及び表 2.7.4.2-24 に示した．投与中止に至った有害事象は，初回コースのアプレピタント群で 2/152 名（薬物過敏症：1 名，アナフィラキシーショック：1 名）に認められ，標準治療群では有害事象によって投与を中止した被験者は認められなかった．アプレピタント群のみが設定された 2～6 コースでは 4/170 名（発熱性好中球減少症：1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：2 名，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：2 名，血中乳酸脱水素酵素増加：2 名，血中ビリルビン増加：1 名，アナフィラキシーショック：1 名，痙攣：1 名）で投与中止に至った有害事象が認められた．

初回コースのアプレピタント群で認められた薬物過敏症及びアナフィラキシーショックはいずれも重篤と判定されたが，治験薬との因果関係は否定された．2～6 コースで認められた事象のうち，発熱性好中球数減少症及びアナフィラキシーショックは重篤と判定され，アナフィラキシーショックと治験薬の因果関係は否定されなかった．

表 2.7.4.2-23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=67 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	薬物過敏症	23 Hours	Severe	4	Y	N	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=179 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	アナフィラキシーショック	10.5 Minutes	Severe	4	Y	N	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.0 を用いて読み替えた.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-19（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.2-24　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=52 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=74									
0[redacted]	Cycle 3	82	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	Y	N	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=113 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=64									
0[redacted]	Cycle 2	56	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 Weeks	Moderate	4	N	Y	Resolved
		56	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.14 Weeks	Moderate	4	N	Y	Resolved
		56	血中乳酸脱水素酵素増加	3 Weeks	Moderate	3	N	Y	Resolved
		57	血中ビリルビン増加	1.14 Weeks	Mild	1	N	Y	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=107 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=39									
0[redacted]	Cycle 2	39	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2.29 Weeks	Moderate	4	N	Y	Resolved
		39	アナフィラキシーショック	1.02 Hours	Severe	4	Y	Y	Resolved
		39	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.57 Weeks	Moderate	4	N	Y	Resolved
		39	血中乳酸脱水素酵素増加	1.43 Weeks	Moderate	1	N	N	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=74 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=33									
0[redacted]	Cycle 2	30	痙攣	2 Days	Moderate	1	N	N	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 16.0 を用いて読み替えた.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-20（5.3.5.1-1）]

(4) アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）（参考資料）

投与中止に至った有害事象は認められなかった.

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

1) 器官別有害事象

(1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

器官別有害事象及び器官別副作用を表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示した．いずれの年齢層においても，最も頻度の高い器官別有害事象は臨床検査であり，本試験に組み入れられた全ての被験者で認められた．その他，「血液およびリンパ系障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「代謝および栄養障害」の発現率が高かった.

器官別副作用は，全体で「臨床検査」が 2 名，「胃腸障害」，「神経系障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各 1 名に認められた.

表 2.7.4.2-25　器官別有害事象（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
有害事象発現者数	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
血液およびリンパ系障害	4	(80.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	7	(58.3)	20	(74.1)
耳および迷路障害							1	(8.3)	1	(3.7)
眼障害							1	(8.3)	1	(3.7)
胃腸障害	2	(40.0)	4	(80.0)	5	(100.0)	9	(75.0)	20	(74.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(60.0)	2	(40.0)	5	(100.0)	7	(58.3)	17	(63.0)
免疫系障害			1	(20.0)					1	(3.7)
感染症および寄生虫症	2	(40.0)	2	(40.0)			3	(25.0)	7	(25.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)							1	(3.7)
臨床検査	5	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	12	(100.0)	27	(100.0)
代謝および栄養障害	2	(40.0)	1	(20.0)	4	(80.0)	10	(83.3)	17	(63.0)
筋骨格系および結合組織障害					1	(20.0)	3	(25.0)	4	(14.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1	(8.3)	1	(3.7)
神経系障害					3	(60.0)	5	(41.7)	8	(29.6)
精神障害							3	(25.0)	3	(11.1)
腎および尿路障害	2	(40.0)			1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	(20.0)	1	(20.0)	3	(25.0)	5	(18.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(16.7)	5	(18.5)
血管障害					1	(20.0)	1	(8.3)	2	(7.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

引用：[総括報告書 表 14.4-1（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.2-26　器官別副作用（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満		2歳以上 6歳未満		6歳以上 12歳未満		12歳以上 18歳以下		全体	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	5		5		5		12		27	
副作用発現者数	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(8.3)	4	(14.8)
胃腸障害					1	(20.0)			1	(3.7)
臨床検査	1	(20.0)	1	(20.0)					2	(7.4)
神経系障害					1	(20.0)			1	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1	(8.3)	1	(3.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

引用：[総括報告書 表 14.4-2 改変（5.3.5.2-1）]

(2) 小児海外第Ⅰ相試験（P134）

頻度の高い器官別有害事象は，「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」であった．

頻度の高い器官別副作用は，「胃腸障害」であった．

2) 症候群別有害事象

症候群別有害事象として，注射部位反応，過敏症，高血圧，EDTA に関連する毒性，がん化学療法誘発血液学的毒性，コルチコステロイド誘発毒性，がん化学療法並びにコルチコステロイドに関連する毒性が該当すると考えられ，詳細は 2.7.4.2.1.4 1) 特定の有害事象に記載した．

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の詳細については，それぞれ当該試験の試験報告書（第 5 部）に記載した．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）については，2.7.6 個々の試験のまとめにも記載した．本申請において安全性を評価した試験の報告書の添付場所を表 2.7.4.2-27 に示した．

表 2.7.4.2-27 安全性評価試験一覧

国内外の区分	簡略化した試験名（試験番号）	試験報告書を添付した場所
国内	小児国内臨床試験（ONO-7847-03）	5.3.5.2-1
海外	小児海外第Ⅰ相試験（P134）	5.3.3.2-1
海外	小児海外第Ⅲ相試験（P208）	5.3.5.1-1
国内	アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）	5.3.5.2-3 5.3.5.2-4

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

臨床検査異常値の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した．全体で治験開始前と比較して治験開始 6 日目及び 15 日目でヘモグロビン，γ-GPT，LDH，血糖値，総コレステロール，K，Ca 及び糖を除く全ての項目において，悪化する傾向が認められた．いずれの年齢層においても臨床検査異常値が散見されたが，特定の年齢層において，他の年齢層と比較して発現率が大きく異なる臨床検査異常値は認められなかった．

臨床検査の有害事象は，リンパ球数減少が 96.3%（26/27 名），好中球数減少が 92.6%（25/27 名），白血球数減少が 92.6%（25/27 名），血小板数減少が 59.3%（16/27 名）と，特に高い発現頻度で認められたが，これらは抗悪性腫瘍剤の副作用として既知の事象であり，リンパ球数減少の 1 名を除き，いずれもホスアプレピタントとの因果関係は否定された．

表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

検査項目	年齢層	生後6カ月以上 2歳未満			2歳以上 6歳未満			6歳以上 12歳未満			12歳以上 18歳以下			全体		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
白血球数	治験開始前	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	3	12	(25.0)	8	27	(29.6)
	治験開始6日目	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	3	5	(60.0)	7	10	(70.0)	19	25	(76.0)
	治験開始15日目	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	5	5	(100.0)	9	12	(75.0)	20	27	(74.1)
赤血球数	治験開始前	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	5	5	(100.0)	3	12	(25.0)	17	27	(63.0)
	治験開始6日目	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	4	10	(40.0)	19	25	(76.0)
	治験開始15日目	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	5	5	(100.0)	9	12	(75.0)	23	27	(85.2)
ヘモグロビン	治験開始前	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	7	12	(58.3)	22	27	(81.5)
	治験開始6日目	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	6	10	(60.0)	20	25	(80.0)
	治験開始15日目	5	5	(100.0)	3	5	(60.0)	5	5	(100.0)	10	12	(83.3)	23	27	(85.2)
ヘマトクリット	治験開始前	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	7	12	(58.3)	22	27	(81.5)
	治験開始6日目	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	5	5	(100.0)	8	10	(80.0)	23	25	(92.0)
	治験開始15日目	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	5	5	(100.0)	11	12	(91.7)	25	27	(92.6)
血小板数	治験開始前	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	3	12	(25.0)	6	27	(22.2)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	10	(0.0)	2	25	(8.0)
	治験開始15日目	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	3	5	(60.0)	6	12	(50.0)	13	27	(48.1)
好中球	治験開始前	3	5	(60.0)	1	5	(20.0)	3	5	(60.0)	4	12	(33.3)	11	27	(40.7)
	治験開始6日目	3	5	(60.0)	4	5	(80.0)	4	5	(80.0)	7	10	(70.0)	18	25	(72.0)
	治験開始15日目	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	6	12	(50.0)	15	27	(55.6)
リンパ球	治験開始前	3	5	(60.0)	4	5	(80.0)	3	5	(60.0)	6	12	(50.0)	16	27	(59.3)
	治験開始6日目	4	5	(80.0)	4	5	(80.0)	4	5	(80.0)	6	10	(60.0)	18	25	(72.0)
	治験開始15日目	4	5	(80.0)	4	5	(80.0)	2	5	(40.0)	7	12	(58.3)	17	27	(63.0)

引用：[総括報告書 表 14.4-7（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 1）

解析対象集団：SAF

検査項目	年齢層	生後6カ月以上 2歳未満			2歳以上 6歳未満			6歳以上 12歳未満			12歳以上 18歳以下			全体		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
好酸球	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	0	27	(0.0)
	治験開始6日目	3	5	(60.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	3	25	(12.0)
	治験開始15日目	4	5	(80.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	12	(0.0)	5	27	(18.5)
好塩基球	治験開始前	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
	治験開始6日目	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	10	(0.0)	4	25	(16.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
単球	治験開始前	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	3	12	(25.0)	11	27	(40.7)
	治験開始6日目	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	5	10	(50.0)	8	25	(32.0)
	治験開始15日目	5	5	(100.0)	3	5	(60.0)	4	5	(80.0)	9	12	(75.0)	21	27	(77.8)
アルブミン	治験開始前	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	2	12	(16.7)	6	27	(22.2)
	治験開始6日目	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	1	10	(10.0)	4	25	(16.0)
	治験開始15日目	1	5	(20.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	2	12	(16.7)	8	27	(29.6)
総ビリルビン	治験開始前	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	12	(8.3)	2	27	(7.4)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	4	10	(40.0)	5	25	(20.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	2	12	(16.7)	3	27	(11.1)
AST（GOT）	治験開始前	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	0	12	(0.0)	4	27	(14.8)
	治験開始6日目	1	5	(20.0)	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	3	10	(30.0)	10	25	(40.0)
	治験開始15日目	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	12	(16.7)	5	27	(18.5)
ALT（GPT）	治験開始前	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	2	12	(16.7)	6	27	(22.2)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	2	10	(20.0)	7	25	(28.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	12	(16.7)	4	27	(14.8)

引用：[総括報告書 表 14.4-7（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 2）
解析対象集団：SAF

検査項目	年齢層	生後6カ月以上 2歳未満			2歳以上 6歳未満			6歳以上 12歳未満			12歳以上 18歳以下			全体		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
γ-GTP	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	12	(16.7)	3	27	(11.1)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)	4	25	(16.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	3	12	(25.0)	4	27	(14.8)
LDH	治験開始前	1	5	(20.0)	4	5	(80.0)	3	5	(60.0)	5	12	(41.7)	13	27	(48.1)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	2	10	(20.0)	5	25	(20.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	4	5	(80.0)	2	5	(40.0)	2	12	(16.7)	8	27	(29.6)
血糖値	治験開始前	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	4	12	(33.3)	9	27	(33.3)
	治験開始6日目	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	3	5	(60.0)	2	10	(20.0)	9	25	(36.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	4	5	(80.0)	1	5	(20.0)	3	12	(25.0)	8	27	(29.6)
BUN	治験開始前	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	3	5	(60.0)	2	12	(16.7)	6	27	(22.2)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	0	10	(0.0)	2	25	(8.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	4	12	(33.3)	8	27	(29.6)
クレアチニン	治験開始前	0	5	(0.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	2	12	(16.7)	7	27	(25.9)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	4	5	(80.0)	2	5	(40.0)	5	10	(50.0)	11	25	(44.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	4	5	(80.0)	7	12	(58.3)	13	27	(48.1)
CK（CPK）	治験開始前	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	3	5	(60.0)	6	12	(50.0)	11	27	(40.7)
	治験開始6日目	3	5	(60.0)	3	5	(60.0)	5	5	(100.0)	9	10	(90.0)	20	25	(80.0)
	治験開始15日目	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	4	5	(80.0)	8	12	(66.7)	16	27	(59.3)
総コレステロール	治験開始前	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	5	12	(41.7)	10	27	(37.0)
	治験開始6日目	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	4	10	(40.0)	6	25	(24.0)
	治験開始15日目	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	4	12	(33.3)	8	27	(29.6)

引用：[総括報告書 表 14.4-7（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 3）
解析対象集団：SAF

検査項目	年齢層	生後6カ月以上 2歳未満			2歳以上 6歳未満			6歳以上 12歳未満			12歳以上 18歳以下			全体		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
Na	治験開始前	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	12	(8.3)	2	27	(7.4)
	治験開始6日目	3	5	(60.0)	1	5	(20.0)	4	5	(80.0)	6	10	(60.0)	14	25	(56.0)
	治験開始15日目	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	12	(8.3)	3	27	(11.1)
K	治験開始前	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	2	27	(7.4)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	25	(0.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	0	27	(0.0)
Cl	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
	治験開始6日目	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)	3	25	(12.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	0	27	(0.0)
Ca	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)	2	25	(8.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
pH	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	12	(8.3)	2	27	(7.4)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)	4	25	(16.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	1	12	(8.3)	3	27	(11.1)
蛋白	治験開始前	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	2	12	(16.7)	4	27	(14.8)
	治験開始6日目	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	3	10	(30.0)	6	25	(24.0)
	治験開始15日目	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	3	12	(25.0)	7	27	(25.9)
糖	治験開始前	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	0	27	(0.0)
	治験開始6日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	25	(0.0)
	治験開始15日目	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	0	27	(0.0)

引用：[総括報告書 表 14.4-7（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.3-1　臨床検査異常値の発現頻度（ONO-7847-03）（続き 4）

解析対象集団：SAF

検査項目	年齢層	生後6カ月以上 2歳未満			2歳以上 6歳未満			6歳以上 12歳未満			12歳以上 18歳以下			全体		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
潜血	治験開始前	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	12	(0.0)	1	27	(3.7)
	治験開始6日目	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)	3	25	(12.0)
	治験開始15日目	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	2	12	(16.7)	3	27	(11.1)

引用：[総括報告書 表 14.4-7（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

臨床検査値の Grade 分類を表 2.7.4.3-2 に示した. NCI CTCAE により分類した臨床検査値の Grade 分類において，いずれの Part においても，治験薬投与前と比較して治験薬投与後に Grade 3 若しくは Grade 4 に分類された臨床検査値は限定されたものであった．ベースラインと比較してフォローアップ時に高い発現頻度で認められた臨床検査値は，PartⅢ及び PartⅤにおける Grade 4 に分類された白血球数であった．臨床検査の有害事象の各 Part における発現率は，Part Ⅰ Step A で 16.7%（2/12 名），Part Ⅰ Step B で 9.1%（1/11 名），PartⅢで 21.1%（4/19 名）及び PartⅤで 4.3%（1/23 名）であった．ホスアプレピタントが投与された Part で 10%以上の発現率で認められた臨床検査の有害事象はなかった.

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum alanine aminotransferase																
Baseline	2/11	(18.2)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)
Follow-up	5/9	(55.6)	1/9	(11.1)	0/9	(0.0)	0/9	(0.0)	4/11	(36.4)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)
Serum albumin																
Baseline	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum alkaline phosphatase																
Baseline	4/10	(40.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	1/10	(10.0)	1/10	(10.0)	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)
Follow-up	3/8	(37.5)	0/8	(0.0)	0/8	(0.0)	0/8	(0.0)	0/10	(0.0)	1/10	(10.0)	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 1）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum aspartate aminotransferase																
Baseline	3/11	(27.3)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	3/9	(33.3)	0/9	(0.0)	0/9	(0.0)	0/9	(0.0)	3/11	(27.3)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Total serum bilirubin																
Baseline	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum creatinine																
Baseline	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 2）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum creatinine (based on baseline)																
Baseline	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	3/10	(30.0)	2/10	(20.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	5/11	(45.5)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum hyperglycemia																
Baseline	3/12	(25.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	3/10	(30.0)	0/10	(0.0)	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum hypoglycemia																
Baseline	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	0/10	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg ÷ ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 3）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum hyperkalemia																
Baseline	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	0/12	(0.0)	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum hypokalemia																
Baseline	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	2/12	(16.7)	0/12	(0.0)	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Serum hypernatremia																
Baseline	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg ÷ ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 4）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum hyponatremia																
Baseline	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	5/11	(45.5)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	5/12	(41.7)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	8/11	(72.7)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Hemoglobin																
Baseline	5/12	(41.7)	4/12	(33.3)	1/12	(8.3)	0/12	(0.0)	9/11	(81.8)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	2/10	(20.0)	6/10	(60.0)	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)	5/11	(45.5)	5/11	(45.5)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
WBC count																
Baseline	2/12	(16.7)	1/12	(8.3)	2/12	(16.7)	1/12	(8.3)	3/10	(30.0)	3/10	(30.0)	1/10	(10.0)	0/10	(0.0)
Follow-up	1/10	(10.0)	1/10	(10.0)	4/10	(40.0)	2/10	(20.0)	0/10	(0.0)	3/10	(30.0)	2/10	(20.0)	2/10	(20.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の Grade 分類（P134：Part Ⅰ）（続き 5）

Analyte	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A) (N=12) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B) (N=11) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Neutrophil count																
Baseline	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	1/11	(9.1)	2/11	(18.2)	0/9	(0.0)	2/9	(22.2)	2/9	(22.2)	0/9	(0.0)
Follow-up	2/9	(22.2)	1/9	(11.1)	0/9	(0.0)	2/9	(22.2)	0/9	(0.0)	3/9	(33.3)	1/9	(11.1)	2/9	(22.2)
Platelet count																
Baseline	3/12	(25.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	0/12	(0.0)	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)	0/11	(0.0)
Follow-up	2/11	(18.2)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)	1/11	(9.1)	2/11	(18.2)	1/11	(9.1)	0/11	(0.0)

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-34（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum alanine aminotransferase																
Baseline	2/19	(10.5)	1/19	(5.3)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	4/23	(17.4)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	7/19	(36.8)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	6/22	(27.3)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)
Serum albumin																
Baseline	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	1/19	(5.3)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	3/23	(13.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Serum alkaline phosphatase																
Baseline	9/19	(47.4)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	12/23	(52.2)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	6/19	(31.6)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	10/21	(47.6)	0/21	(0.0)	0/21	(0.0)	0/21	(0.0)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 1）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum aspartate aminotransferase																
Baseline	8/19	(42.1)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	7/23	(30.4)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	7/19	(36.8)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	6/22	(27.3)	1/22	(4.5)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)
Total serum bilirubin																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)
Serum creatinine																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 2）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum creatinine (based on baseline)																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	9/19	(47.4)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	10/22	(45.5)	1/22	(4.5)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)
Serum hyperglycemia																
Baseline	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	2/19	(10.5)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	2/22	(9.1)	1/22	(4.5)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)
Serum hypoglycemia																
Baseline	3/19	(15.8)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	2/23	(8.7)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	1/19	(5.3)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/22	(4.5)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 3）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum hyperkalemia																
Baseline	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Serum hypokalemia																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	2/19	(10.5)	0/19	(0.0)	1/19	(5.3)	0/19	(0.0)	4/23	(17.4)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Serum hypernatremia																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)	0/22	(0.0)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 4）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Serum hyponatremia																
Baseline	3/19	(15.8)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	3/23	(13.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	6/19	(31.6)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	4/22	(18.2)	0/22	(0.0)	1/22	(4.5)	0/22	(0.0)
Hemoglobin																
Baseline	7/19	(36.8)	6/19	(31.6)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	9/23	(39.1)	6/23	(26.1)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)
Follow-up	3/19	(15.8)	10/19	(52.6)	2/19	(10.5)	0/19	(0.0)	4/22	(18.2)	11/22	(50.0)	3/22	(13.6)	0/22	(0.0)
WBC count																
Baseline	4/19	(21.1)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	5/23	(21.7)	4/23	(17.4)	1/23	(4.3)	0/23	(0.0)
Follow-up	2/19	(10.5)	7/19	(36.8)	0/19	(0.0)	6/19	(31.6)	3/22	(13.6)	5/22	(22.7)	5/22	(22.7)	6/22	(27.3)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の Grade 分類（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き 5）

	Ondansetron (Part III) (N=19) NCI Toxicity Grade								Fosaprepitant Regimen (Part V) (N=24) NCI Toxicity Grade							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Neutrophil count																
Baseline	1/8	(12.5)	1/8	(12.5)	0/8	(0.0)	0/8	(0.0)	1/15	(6.7)	3/15	(20.0)	1/15	(6.7)	2/15	(13.3)
Follow-up	1/7	(14.3)	1/7	(14.3)	0/7	(0.0)	1/7	(14.3)	0/14	(0.0)	3/14	(21.4)	1/14	(7.1)	4/14	(28.6)
Platelet count																
Baseline	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	2/23	(8.7)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)	0/23	(0.0)
Follow-up	6/19	(31.6)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	0/19	(0.0)	5/22	(22.7)	1/22	(4.5)	2/22	(9.1)	0/22	(0.0)

Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.
The same subject may be counted in more than one lab test and group (Baseline, follow-up) per specified time period.
Within each lab test, the subject is counted only once at the highest toxicity grade
n/m is the number of subjects (n) over the number of people who had that test done (m) in that part.
Grade 1 = mild, Grade 2 = moderate, Grade 3 = severe, Grade 4 = life threatening.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-36 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

1） 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）の治験薬投与前，治験薬投与開始5分後，治験薬投与終了後，治験開始6日目，治験開始15日目の推移（体温は治験薬投与前，治験開始6日目，治験開始15日目のみ）を表2.7.4.4-1に示した．いずれの年齢層においても，治験薬投与前と比較して各測定時期で顕著な変化が認められた項目はなかった．

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）に関連する有害事象として，高血圧及び心拍数増加が6歳以上12歳未満で各1名に認められたが，いずれもホスアプレピタントとの因果関係は否定された．

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの推移（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	時期	統計量	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
収縮期血圧 (mmHg)	実測値	1日目 治験薬投与前	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	100.8 ± 6.1	95.0 ± 11.3	105.2 ± 11.3	113.0 ± 10.5	106.0 ± 12.0
			中央値	102.0	96.0	102.0	113.5	104.0
			最小値 ～ 最大値	92 ～ 108	80 ～ 108	97 ～ 125	92 ～ 126	80 ～ 126
		治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	99.6 ± 11.7	93.8 ± 10.3	108.4 ± 17.2	108.1 ± 13.4	103.9 ± 13.9
			中央値	104.0	99.0	106.0	111.0	104.0
			最小値 ～ 最大値	80 ～ 108	80 ～ 104	88 ～ 132	86 ～ 127	80 ～ 132
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	103.2 ± 3.7	99.4 ± 4.5	105.0 ± 5.0	110.6 ± 11.4	106.1 ± 9.2
			中央値	102.0	99.0	104.0	105.5	104.0
			最小値 ～ 最大値	99 ～ 109	93 ～ 105	100 ～ 112	97 ～ 134	93 ～ 134
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	101.0 ± 2.0	86.6 ± 9.4	101.6 ± 14.0	107.0 ± 10.7	101.1 ± 12.2
			中央値	102.0	85.0	106.0	106.0	102.0
			最小値 ～ 最大値	98 ～ 103	75 ～ 98	84 ～ 116	92 ～ 135	75 ～ 135
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	100.2 ± 1.8	97.8 ± 12.2	107.8 ± 11.0	110.3 ± 13.9	105.7 ± 12.4
			中央値	100.0	99.0	110.0	108.5	102.0
			最小値 ～ 最大値	98 ～ 102	80 ～ 112	89 ～ 117	94 ～ 136	80 ～ 136
	変化量	治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-1.2 ± 14.5	-1.2 ± 14.4	3.2 ± 18.1	-4.9 ± 12.0	-2.0 ± 13.6
			中央値	4.0	-8.0	-4.0	-0.5	-3.0
			最小値 ～ 最大値	-22 ～ 12	-17 ～ 19	-14 ～ 32	-35 ～ 8	-35 ～ 32
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	2.4 ± 9.0	4.4 ± 13.8	-0.2 ± 7.6	-2.4 ± 12.9	0.1 ± 11.3
			中央値	0.0	-1.0	3.0	-3.5	0.0
			最小値 ～ 最大値	-6 ～ 17	-10 ～ 25	-13 ～ 6	-22 ～ 14	-22 ～ 25
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 6.8	-8.4 ± 11.5	-3.6 ± 16.0	-6.0 ± 13.9	-4.9 ± 12.5
			中央値	1.0	-13.0	-7.0	-4.5	-3.0
			最小値 ～ 最大値	-10 ～ 8	-22 ～ 5	-19 ～ 16	-26 ～ 23	-26 ～ 23
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-0.6 ± 6.3	2.8 ± 8.3	2.6 ± 16.1	-2.7 ± 13.2	-0.3 ± 11.7
			中央値	-3.0	4.0	8.0	-0.5	0.0
			最小値 ～ 最大値	-6 ～ 8	-10 ～ 11	-16 ～ 17	-19 ～ 24	-19 ～ 24

引用：[総括報告書 表 14.4-8（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの推移（ONO-7847-03）（続き 1）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	時期	統計量	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
拡張期血圧 (mmHg)	実測値	1日目 治験薬投与前	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	57.4 ± 10.5	55.2 ± 12.4	61.4 ± 14.6	61.1 ± 9.9	59.4 ± 11.0
			中央値	58.0	56.0	62.0	62.5	60.0
			最小値 ～ 最大値	40 ～ 67	42 ～ 73	40 ～ 81	42 ～ 75	40 ～ 81
		治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	57.2 ± 7.2	55.6 ± 5.9	67.2 ± 22.7	58.4 ± 13.8	59.3 ± 13.7
			中央値	62.0	54.0	57.0	55.5	56.0
			最小値 ～ 最大値	46 ～ 62	50 ～ 65	41 ～ 94	40 ～ 81	40 ～ 94
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	59.0 ± 5.5	57.2 ± 2.6	64.6 ± 10.0	61.8 ± 9.7	60.9 ± 8.2
			中央値	58.0	57.0	64.0	60.0	58.0
			最小値 ～ 最大値	52 ～ 65	54 ～ 61	54 ～ 80	42 ～ 78	42 ～ 80
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	53.4 ± 13.0	53.0 ± 4.8	60.8 ± 15.4	62.5 ± 9.3	58.7 ± 11.1
			中央値	52.0	56.0	63.0	64.0	58.0
			最小値 ～ 最大値	40 ～ 73	46 ～ 57	36 ～ 74	48 ～ 80	36 ～ 80
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	58.2 ± 7.9	55.0 ± 6.2	61.0 ± 9.5	65.3 ± 8.4	61.3 ± 8.7
			中央値	62.0	58.0	64.0	63.0	62.0
			最小値 ～ 最大値	48 ～ 67	46 ～ 60	46 ～ 70	54 ～ 81	46 ～ 81
	変化量	治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-0.2 ± 16.3	0.4 ± 10.8	5.8 ± 14.4	-2.7 ± 9.5	-0.1 ± 11.8
			中央値	4.0	-4.0	1.0	0.0	1.0
			最小値 ～ 最大値	-21 ～ 22	-10 ～ 12	-6 ～ 30	-22 ～ 15	-22 ～ 30
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	1.6 ± 9.7	2.0 ± 14.1	3.2 ± 9.8	0.7 ± 9.3	1.6 ± 9.9
			中央値	-3.0	1.0	0.0	-1.0	-1.0
			最小値 ～ 最大値	-6 ～ 16	-19 ～ 16	-8 ～ 18	-14 ～ 16	-19 ～ 18
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-4.0 ± 16.1	-2.2 ± 15.2	-0.6 ± 11.9	1.4 ± 13.0	-0.6 ± 13.2
			中央値	-6.0	0.0	-2.0	3.0	1.0
			最小値 ～ 最大値	-20 ～ 18	-27 ～ 12	-18 ～ 12	-25 ～ 22	-27 ～ 22
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 12.5	-0.2 ± 12.6	-0.4 ± 7.4	4.2 ± 13.0	1.9 ± 11.5
			中央値	-2.0	-2.0	0.0	4.0	0.0
			最小値 ～ 最大値	-10 ～ 22	-13 ～ 18	-11 ～ 7	-17 ～ 22	-17 ～ 22

引用：[総括報告書 表 14.4-8（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの推移（ONO-7847-03）（続き 2）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	時期	統計量	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
脈拍数 (回／分)	実測値	1日目 治験薬投与前	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	127.2 ± 20.8	106.0 ± 13.6	83.4 ± 7.9	79.5 ± 13.9	94.0 ± 23.3
			中央値	122.0	108.0	82.0	77.5	90.0
			最小値 ～ 最大値	108 ～ 162	92 ～ 120	76 ～ 96	60 ～ 108	60 ～ 162
		治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	124.2 ± 11.2	105.8 ± 6.8	85.0 ± 9.4	79.4 ± 16.5	93.6 ± 21.7
			中央値	118.0	108.0	81.0	80.0	96.0
			最小値 ～ 最大値	115 ～ 140	96 ～ 113	76 ～ 97	60 ～ 106	60 ～ 140
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	128.6 ± 10.0	104.8 ± 13.7	88.0 ± 7.0	72.6 ± 11.8	91.8 ± 24.0
			中央値	130.0	108.0	88.0	71.5	88.0
			最小値 ～ 最大値	115 ～ 142	83 ～ 120	78 ～ 95	58 ～ 96	58 ～ 142
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	117.4 ± 14.7	111.2 ± 7.6	89.4 ± 13.7	79.1 ± 11.2	94.0 ± 19.8
			中央値	110.0	111.0	86.0	78.5	90.0
			最小値 ～ 最大値	107 ～ 142	101 ～ 120	79 ～ 113	64 ～ 96	64 ～ 142
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	117.2 ± 17.1	107.8 ± 25.3	102.8 ± 12.5	82.3 ± 7.0	97.3 ± 19.9
			中央値	112.0	100.0	100.0	83.5	88.0
			最小値 ～ 最大値	98 ～ 142	88 ～ 152	88 ～ 120	64 ～ 88	64 ～ 152
	変化量	治験薬 投与開始5分後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-3.0 ± 29.3	-0.2 ± 10.3	1.6 ± 9.6	-0.1 ± 12.3	-0.3 ± 15.1
			中央値	2.0	-6.0	1.0	-1.5	-1.0
			最小値 ～ 最大値	-47 ～ 32	-8 ～ 16	-7 ～ 17	-15 ～ 30	-47 ～ 32
		治験薬 投与終了後	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	1.4 ± 12.1	-1.2 ± 17.2	4.6 ± 8.9	-6.9 ± 9.0	-2.2 ± 11.7
			中央値	7.0	-9.0	6.0	-8.0	-1.0
			最小値 ～ 最大値	-20 ～ 8	-15 ～ 28	-7 ～ 16	-18 ～ 12	-20 ～ 28
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-9.8 ± 7.4	5.2 ± 19.2	6.0 ± 16.1	-0.4 ± 17.9	0.1 ± 16.5
			中央値	-8.0	12.0	6.0	-2.5	-1.0
			最小値 ～ 最大値	-20 ～ -1	-19 ～ 25	-17 ～ 28	-22 ～ 31	-22 ～ 31
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-10.0 ± 11.8	1.8 ± 25.4	19.4 ± 10.9	2.8 ± 11.5	3.3 ± 16.7
			中央値	-8.0	-4.0	18.0	1.0	1.0
			最小値 ～ 最大値	-24 ～ 4	-20 ～ 44	6 ～ 35	-20 ～ 18	-24 ～ 44

引用：[総括報告書 表 14.4-8（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの推移（ONO-7847-03）（続き 3）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	時期	統計量	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
体温 (℃)	実測値	1日目 治験薬投与前	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	36.64 ± 0.18	36.78 ± 0.31	36.48 ± 0.36	36.68 ± 0.36	36.65 ± 0.32
			中央値	36.70	36.80	36.70	36.60	36.70
			最小値 ～ 最大値	36.4 ～ 36.8	36.3 ～ 37.1	36.0 ～ 36.8	36.2 ～ 37.4	36.0 ～ 37.4
		治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	36.38 ± 0.33	36.66 ± 0.29	36.80 ± 0.20	36.68 ± 0.57	36.64 ± 0.44
			中央値	36.40	36.50	36.70	36.65	36.60
			最小値 ～ 最大値	36.1 ～ 36.9	36.4 ～ 37.1	36.6 ～ 37.1	36.0 ～ 37.8	36.0 ～ 37.8
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	36.46 ± 0.58	37.00 ± 1.41	36.62 ± 0.26	36.83 ± 0.53	36.75 ± 0.72
			中央値	36.30	36.30	36.60	36.75	36.70
			最小値 ～ 最大値	35.8 ～ 37.2	36.0 ～ 39.4	36.3 ～ 37.0	36.1 ～ 38.2	35.8 ～ 39.4
	変化量	治験開始6日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-0.26 ± 0.40	-0.12 ± 0.54	0.32 ± 0.36	0.01 ± 0.65	-0.01 ± 0.55
			中央値	-0.30	-0.30	0.40	0.05	0.00
			最小値 ～ 最大値	-0.7 ～ 0.4	-0.7 ～ 0.5	-0.1 ～ 0.7	-1.3 ～ 1.1	-1.3 ～ 1.1
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-0.18 ± 0.69	0.22 ± 1.41	0.14 ± 0.22	0.15 ± 0.71	0.10 ± 0.78
			中央値	-0.20	-0.10	0.30	0.15	0.10
			最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.8	-1.1 ～ 2.6	-0.1 ～ 0.3	-1.0 ～ 1.9	-1.1 ～ 2.6

引用：[総括報告書 表 14.4-8（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数）の投与開始前及び投与終了後の推移を表 2.7.4.4-2 及び表 2.7.4.4-3 に示した．Part Ⅰ の Step A 及び Step B において，脈拍数で投与開始前と比較して投与終了後にわずかな増加が認められた．また，PartⅢにおいて，生後 6 カ月以上 2 歳未満の年齢層で収縮期血圧／拡張期血圧のわずかな増加，2 歳以上 6 歳未満及び6歳以上12歳未満の各年齢層で脈拍数の増加が投与開始前と比較して投与終了後に認められた．PartⅤを含め，他に治験薬投与前と比較して各測定時期で顕著な変化が認められた項目はなかった．バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数）に関連する有害事象として，低血圧が Part Ⅰ Step B で 1 名及び PartⅤで 2 名に認められた．PartⅤで認められた低血圧 1 名のみが治験薬との因果関係を否定されなかった．

表 2.7.4.4-2　バイタルサインの推移（P134：Part Ⅰ）

Parameter	Units	Treatment	Age Group	N§	Baseline†		Posttreatment‡		Change	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Systolic Blood Pressure	mmHg	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	10	111.50	10.44	108.10	8.72	-3.40	11.39
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	11	105.73	9.48	108.27	9.06	2.55	10.01
Diastolic Blood Pressure	mmHg	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	10	63.80	10.03	66.10	9.95	2.30	12.55
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	11	64.09	8.19	67.45	9.07	3.36	10.22

†Within 1 month of treatment visit
‡Days 5 to 9
§ N = Number of randomized subjects in each treatment group who had the specific vital signs performed at both baseline and posttreatment
SD = Standard deviation
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-45（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.4-2　バイタルサインの推移（P134：Part Ⅰ）（続き）

Parameter	Units	Treatment	Age Group	N§	Baseline†		Posttreatment‡		Change	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Pulse Rate	beats/min	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	10	90.70	18.97	105.70	19.54	15.00	19.54
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	11	80.55	12.23	100.00	16.85	19.45	10.78
Respiratory Rate	breaths/min	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	10	18.80	3.68	18.70	3.40	-0.10	2.33
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	10	20.20	2.94	19.70	2.21	-0.50	3.14

†Within 1 month of treatment visit
‡Days 5 to 9
§ N = Number of randomized subjects in each treatment group who had the specific vital signs performed at both baseline and posttreatment
SD = Standard deviation.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg – ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-45（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.4-3　バイタルサインの推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）

Parameter	Units	Treatment	Age Group	N§	Baseline†		Posttreatment‡		Change	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Systolic Blood Pressure	mmHg	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	82.50	7.01	96.00	24.75	13.50	30.36
			2 to <6 years	6	88.50	7.84	94.17	9.17	5.67	8.04
			6 to <12 years	7	106.57	7.79	102.29	13.77	-4.29	9.88
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	92.00	9.85	93.43	15.91	1.43	7.21
			2 to <6 years	7	93.14	7.13	87.57	7.91	-5.57	5.97
			6 to <12 years	8	103.63	13.72	97.88	13.71	-5.75	15.06
Diastolic Blood Pressure	mmHg	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	48.17	8.50	62.17	22.35	14.00	29.24
			2 to <6 years	6	55.83	6.65	56.00	4.90	0.17	8.73
			6 to <12 years	7	60.57	6.80	66.71	13.16	6.14	12.24
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	58.14	13.45	58.86	7.58	0.71	8.64
			2 to <6 years	7	61.29	11.90	52.71	7.97	-8.57	11.06
			6 to <12 years	8	60.13	8.77	56.13	5.82	-4.00	8.21

†Within 1 month of treatment visit
‡Days 5 to 9
§ N = Number of randomized subjects in each treatment group who had the specific vital signs performed at both baseline and posttreatment
SD = Standard deviation.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-47 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.4-3　バイタルサインの推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き）

Parameter	Units	Treatment	Age Group	N§	Baseline†		Posttreatment‡		Change	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Pulse Rate	beats/min	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	112.83	12.62	116.72	12.11	3.89	23.45
			2 to <6 years	6	104.33	9.42	118.33	23.07	14.00	25.48
			6 to <12 years	7	96.43	16.28	112.43	26.02	16.00	23.98
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	113.43	12.91	122.14	21.38	8.71	31.25
			2 to <6 years	7	101.00	4.76	105.29	15.79	4.29	14.45
			6 to <12 years	8	107.13	19.81	109.38	23.72	2.25	14.85
Respiratory Rate	breaths/min	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	23.33	2.42	26.39	3.20	3.06	3.76
			2 to <6 years	6	23.00	2.76	22.67	2.73	-0.33	2.34
			6 to <12 years	4	22.50	3.00	20.00	1.63	-2.50	3.42
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	25.43	2.76	25.14	2.54	-0.29	1.80
			2 to <6 years	7	23.14	1.86	23.43	2.23	0.29	3.95
			6 to <12 years	8	21.75	3.06	21.75	3.33	0.00	2.33

†Within 1 month of treatment visit
‡Days 5 to 9
§ N = Number of randomized subjects in each treatment group who had the specific vital signs performed at both baseline and posttreatment
SD = Standard deviation.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-47 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.4.2 体重

1) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

治験開始前及び治験開始15日目の体重の推移を表2.7.4.4-4に示した. いずれの年齢層においても，治験開始前と比較して治験開始15日目に顕著な体重変化は認められなかった.

体重に関連する有害事象として，体重減少が 14.8%（4/27 名），体重増加が 3.7%（1/27 名）に認められたが，いずれもホスアプレピタントとの因果関係は否定された

表 2.7.4.4-4　体重の推移（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	時期	統計量	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
体重 (kg)	実測値	治験開始前	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	9.21 ± 1.41	14.54 ± 1.21	29.52 ± 10.19	54.65 ± 10.82	34.16 ± 21.39
			中央値	9.72	14.90	29.20	54.95	33.30
			最小値 ～ 最大値	7.0 ～ 10.7	12.7 ～ 16.0	16.0 ～ 43.7	37.9 ～ 77.2	7.0 ～ 77.2
		治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	8.98 ± 1.34	14.21 ± 1.14	28.48 ± 10.16	53.88 ± 10.46	33.52 ± 21.13
			中央値	9.30	14.30	26.90	53.70	33.40
			最小値 ～ 最大値	6.7 ～ 10.4	12.5 ～ 15.2	15.6 ～ 42.6	36.1 ～ 74.9	6.7 ～ 74.9
	変化量	治験開始15日目	対象者数	5	5	5	12	27
			平均値 ± 標準偏差	-0.23 ± 0.36	-0.33 ± 0.42	-1.04 ± 0.94	-0.77 ± 1.33	-0.64 ± 1.01
			中央値	-0.30	-0.30	-1.10	-0.93	-0.60
			最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 0.4	-0.8 ～ 0.3	-2.3 ～ 0.1	-2.3 ～ 2.6	-2.3 ～ 2.6

引用：[総括報告書 表 14.4-9（5.3.5.2-1）]

2)　**小児海外第Ⅰ相試験（P134）**

体重に関連する有害事象として，体重減少がPartⅢで2名に認められた．

2.7.4.4.3　**12誘導心電図**

1)　**小児国内臨床試験（ONO-7847-03）**

治験開始前及び治験開始15日目の12誘導心電図の推移を表2.7.4.4-5に示した．12歳以上18歳以下の1名で治験薬投与前では認められなかった異常所見が治験開始15日目に認められたが，正常範囲内と判定された．全体で臨床上問題となる異常所見が認められた被験者はいなかった．

表 2.7.4.4-5　12 誘導心電図の推移（ONO-7847-03）

解析対象集団：SAF

検査項目	時期	分類	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
12誘導心電図	治験開始前	正常	4 (80.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	11 (100.0)	24 (92.3)
		異常所見を認めるが正常範囲内	1 (20.0)		1 (20.0)		2 (7.7)
		臨床上問題となる異常所見がある					
		対象者数	5	5	5	11	26
	治験開始15日目	正常	4 (80.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	11 (91.7)	24 (88.9)
		異常所見を認めるが正常範囲内	1 (20.0)		1 (20.0)	1 (8.3)	3 (11.1)
		臨床上問題となる異常所見がある					
		対象者数	5	5	5	12	27

（ ）内は割合（%）を示す.

引用：[総括報告書 表 12.5-1（5.3.5.2-1）]

2)　小児海外第Ⅰ相試験（P134）

12 誘導心電図の推移を表 2.7.4.4-6 及び表 2.7.4.4-7 に示した．12 誘導心電図について，12 歳以上 17 歳以下を対象とした Part Ⅰ の Step A ではベースラインのみ，Step B ではホスアプレピタント投与前後で測定したが，いずれも QTc 間隔において特筆すべき所見は認められなかった．PartⅢ及び PartⅤでは投与開始前，及び開始 6～8 日目の 2 時点で測定したが，低カリウム血症及び／若しくは低マグネシウム血症が認められた被験者は，投与開始 1 日目のオンダンセトロン投与後約 2 時間においても 12 誘導心電図を測定した．PartⅢではオンダンセトロン投与前後で QTc 間隔において特筆すべき所見は認められなかった．PartⅤでは，年齢層によってはBazett 補正での投与 1 日目及びその後の測定値がやや延長したが，Fridericia 補正の値には延長は認められなかった．PartⅢの 1 名で QT 期間の延長が認められ，中等度の有害事象と判定されたが，QT 延長を誘発する薬剤（シスプラチン，トリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤　など）を併用していた．治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.4.4-6　12 誘導心電図の推移（P134：Part Ⅰ）

ECG Parameter (Units)	Visit	Treatment Group	Age Group	N[†]	Mean	SD
QTc Interval Bazett (msec)	Baseline	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	11	571.5	325.31
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	10	402.0	27.00
	Post-treatment Visit (Days 6-8)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	8	412.4	31.60
QTc Interval Friderica (msec)	Baseline	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)	12 to 17 years	11	471.1	177.14
		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	10	377.9	21.28
	Post-treatment Visit (Days 6-8)	Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	12 to 17 years	8	387.8	29.93

[†] =Number of treated subjects with specific electrocardiogram results.
SD = Standard deviation.
Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.
Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-49（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.4-7　12 誘導心電図の推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）

ECG Parameter (Units)	Visit	Treatment Group	Age Group	N†	Mean	SD
QTc Interval Bazett (msec)	Baseline	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	447.7	73.55
			2 to <6 years	6	414.3	19.25
			6 to <12 years	7	423.7	36.24
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	410.4	24.74
			2 to <6 years	8	420.6	18.06
			6 to <12 years	7	436.6	23.32
	Treatment Visit (Day 1)††	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	1	427.0	.
			2 to <6 years	2	415.5	16.26
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	1	436.0	.
			2 to <6 years	1	454.0	.
	Post-treatment Visit (Days 6-8)	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	5	416.6	43.62
			2 to <6 years	3	424.3	23.97
			6 to <12 years	5	436.6	27.29
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	5	508.6	222.89
			2 to <6 years	6	460.0	40.43
			6 to <12 years	7	459.1	86.53

† =Number of treated subjects with specific electrocardiogram results.
SD = Standard deviation.
††: A follow up 12 lead ECG will be obtained 2 hours after the initial dose of ondansetron in subjects with baseline electrolyte abnormalities including hypokalemia and/or hypomagnesaemia.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-51 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.4-7　12 誘導心電図の推移（P134：PartⅢ，Ⅴ）（続き）

ECG Parameter (Units)	Visit	Treatment Group	Age Group	N†	Mean	SD
QTc Interval Friderica (msec)	Baseline	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	6	387.8	57.34
			2 to <6 years	6	379.3	17.32
			6 to <12 years	7	395.0	29.39
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	7	364.0	22.31
			2 to <6 years	8	384.4	18.68
			6 to <12 years	7	403.9	17.90
	Treatment Visit (Day 1)††	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	1	372.0	.
			2 to <6 years	2	377.0	21.21
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	1	396.0	.
			2 to <6 years	1	417.0	.
	Post-treatment Visit (Days 6-8)	Ondansetron (Part III)	6 months to <2 years	5	357.8	29.09
			2 to <6 years	3	383.0	27.62
			6 to <12 years	5	399.6	17.13
		Fosaprepitant Regimen (Part V)	6 months to <2 years	5	420.6	116.60
			2 to <6 years	6	416.5	40.64
			6 to <12 years	7	419.6	65.87

† =Number of treated subjects with specific electrocardiogram results.
SD = Standard deviation.
††: A follow up 12 lead ECG will be obtained 2 hours after the initial dose of ondansetron in subjects with baseline electrolyte abnormalities including hypokalemia and/or hypomagnesaemia.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-51 改変（5.3.3.2-1）]

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因及び外因性要因

内因性要因（性別，年齢，体重）及び外因性要因（シスプラチン投与の有無，カルボプラチン投与の有無，シクロホスファミド投与の有無，シスプラチンの投与量，シクロホスファミドの投与量）がホスアプレピタントの安全性に及ぼす影響について検討した．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第 I 相試験（P134）における年齢別の安全性評価は前述しているため，本項では割愛した．安全性評価対象となった被験者数は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の各年齢層で 5～12 名，小児海外第 I 相試験（P134）の Part/Step ごとに 11～23 名であり，部分集団で安全性を評価するには被験者数は少なかった．したがって，本項では，評価資料である小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のみの部分集団による安全性評価について以下に記載した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における有害事象発現率に対するサブグループ解析及び副作用発現率に対するサブグループ解析を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，すべての被験者に有害事象が認められたため，有害事象の発現率によって内因性要因及び外因性要因に起因すると考えられる顕著な差を確認することはできなかった．副作用の発現率については差が認められた外因性要因（シスプラチン投与の有無）があるものの，母数が少数であるため，その影響は明らかではなかった．

表 2.7.4.5-1　有害事象発現率に対するサブグループ解析（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6 カ月以上 12 歳未満			12 歳以上18 歳以下			全体		
		発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
性別	男	8	8	(100.0)	10	10	(100.0)	18	18	(100.0)
	女	7	7	(100.0)	2	2	(100.0)	9	9	(100.0)
体重（kg）	<40.0	14	14	(100.0)	1	1	(100.0)	15	15	(100.0)
	>=40.0	1	1	(100.0)	11	11	(100.0)	12	12	(100.0)
シスプラチン投与	有	5	5	(100.0)	6	6	(100.0)	11	11	(100.0)
	無	10	10	(100.0)	6	6	(100.0)	16	16	(100.0)
シクロホスファミド投与	有	12	12	(100.0)	6	6	(100.0)	18	18	(100.0)
	無	3	3	(100.0)	6	6	(100.0)	9	9	(100.0)
カルボプラチン投与	有	1	1	(100.0)				1	1	(100.0)
	無	14	14	(100.0)	12	12	(100.0)	26	26	(100.0)
シスプラチンの投与量[a] (mg/m^2)	<90.0	2	2	(100.0)				2	2	(100.0)
	>=90.0	3	3	(100.0)	6	6	(100.0)	9	9	(100.0)
シクロホスファミドの投与量[a] (mg/m^2)	<1500.0	5	5	(100.0)	4	4	(100.0)	9	9	(100.0)
	>=1500.0	7	7	(100.0)	2	2	(100.0)	9	9	(100.0)

a）各抗悪性腫瘍剤を投与した被験者を対象とする.
引用：[総括報告書 表 14.4-10（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.5-2　副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

項目	分類	生後6 カ月以上 12 歳未満			12 歳以上18 歳以下			全体		
		発現者数	対象者数	発現率（%）	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現者数	対象者数	発現率（%）
性別	男	2 / 8		(25.0)	1 / 10		(10.0)	3 / 18		(16.7)
	女	1 / 7		(14.3)	0 / 2		(0.0)	1 / 9		(11.1)
体重（kg）	<40.0	2 / 14		(14.3)	0 / 1		(0.0)	2 / 15		(13.3)
	>=40.0	1 / 1		(100.0)	1 / 11		(9.1)	2 / 12		(16.7)
シスプラチン投与	有	3 / 5		(60.0)	0 / 6		(0.0)	3 / 11		(27.3)
	無	0 / 10		(0.0)	1 / 6		(16.7)	1 / 16		(6.3)
シクロホスファミド投与	有	2 / 12		(16.7)	1 / 6		(16.7)	3 / 18		(16.7)
	無	1 / 3		(33.3)	0 / 6		(0.0)	1 / 9		(11.1)
カルボプラチン投与	有	0 / 1		(0.0)				0 / 1		(0.0)
	無	3 / 14		(21.4)	1 / 12		(8.3)	4 / 26		(15.4)
シスプラチンの投与量[a)]	<90.0	1 / 2		(50.0)				1 / 2		(50.0)
(mg/m^2)	>=90.0	2 / 3		(66.7)	0 / 6		(0.0)	2 / 9		(22.2)
シクロホスファミドの投与量[a)]	<1500.0	1 / 5		(20.0)	1 / 4		(25.0)	2 / 9		(22.2)
(mg/m^2)	>=1500.0	1 / 7		(14.3)	0 / 2		(0.0)	1 / 9		(11.1)

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

a) 各抗悪性腫瘍剤を投与した被験者を対象とする．

引用：[総括報告書 表 14.4-11（5.3.5.2-1）]

2.7.4.5.2 妊娠及び授乳時の使用

既承認の成人を対象とした臨床試験と同様に，妊娠中の患者又は妊娠を希望する患者は試験対象から除外しており，妊娠及び授乳中の女性を対象とした試験は実施していない．なお，成人被験者におけるうつ病を対象とした臨床試験及び薬物動態試験においてそれぞれ 15 名及び 1 名の女性被験者における故意でない妊娠が報告されている．しかし，少数例の報告のみであり，ホスアプレピタント及びアプレピタントの妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない．

2.7.4.5.3 過量投与

小児海外第 I 相試験（P134）において，アプレピタントの過量投与が認められた．アプレピタントの投与量を計算する際に誤った換算値が使われたことにより，本来 91.76 mg（3.67 mL）が投与されるべきところ，過量の 113.96 mg（4.6 mL）が投与された．本事象の CTCAE Grade は 1，医師の評価した程度は軽度と判定され，当該被験者は処置なく治験を完了し，本事象の治験薬との因果関係は否定された．

小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，過量投与は初回コースで 5 名，2～6 コースで 7 名に認められた．初回コースで認められた 5 名のうち 1 名がアプレピタント群，4 名が標準治療群であった．

なお，ホスアプレピタントは日本人及び外国人において，健康成人に対する単回投与により，成人の推奨用量である 150 mg を超える 200 mg までの忍容性が確認されている．一方，アプレピタントにおいて，日本人では健康成人に対するアプレピタントの単回投与により最高 500 mg までの忍容性が確認されている．また，成人における CINV を対象とした試験では，1 日目にアプレピタント 125 mg を単回投与し，2～5 日目に 80 mg を連日投与したときの忍容性が確認されている．

外国人では，成人においてアプレピタントの単回投与により 600 mg までの忍容性が確認されており，他の適応疾患において，1 日 1 回 375 mg を最大 42 日間まで投与した際の忍容性が確認されている．成人の悪性腫瘍患者では，1 日目にアプレピタント 375 mg を単回投与し，2～5 日目に 250 mg を連日投与したときの忍容性が確認されている．なお，アプレピタント 1440 mg を服用した患者 1 名では，傾眠状態と頭痛が報告されている．

ホスアプレピタントが過量投与された場合には，ホスアプレピタントの投与を中止し，一般的な対処療法及びモニタリングを実施すべきである．ただし，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントは血液透析により除去することはできない．なお，現在の国内外の添付文書において，過量投与に対する具体的な処置は示されていない．

2.7.4.5.4 薬物乱用

ホスアプレピタント及びアプレピタントの作用機序から，ホスアプレピタント及びアプレピタントが精神的，肉体的な依存症を引き起こすことを示唆する理論的論拠はない．また，非臨床及び臨床成績（臨床試験及び市販後の情報）において薬物乱用を引き起こす可能性を示唆する情報はない．

2.7.4.5.5 離脱症状及び反跳現象

国内外で，ホスアプレピタント及びアプレピタントの離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない．

なお，アプレピタントを投与する患者の制吐効果は，がん化学療法の反復コースにおいてもアプレピタントの投与を継続することで維持される．

2.7.4.5.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ホスアプレピタント及びアプレピタントが，患者の自動車運転若しくは機械操作を行う能力に影響を与えたり，精神機能の障害を引き起こすことを示唆する情報はない．

2.7.4.5.7 対面助言（相談区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外），受付番号：第[redacted]号）での機構の助言を踏まえた臨床試験情報の検討

ホスアプレピタントの小児開発計画の立案時に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted]号，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）における医薬品医療機器総合機構の助言，及びその後実施した臨床試験から得られた安全性に関する情報について以下に示す．

2.7.4.5.7.1 海外第Ⅰ相試験（P134）において，ホスアプレピタント群（パートⅠStep B 及びパートⅤ）と標準治療群（パートⅢ：[redacted]）を比較し，Complete Response 率等の結果からホスアプレピタントの有効性が示唆され[redacted]こと

海外第Ⅰ相試験（P134）における有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 91.7%（11/12 名），Part Ⅰ Step B で 54.5%（6/11 名），PartⅢで 78.9%（15/19 名）及び PartⅤで 73.9%（17/23 名）であった．副作用の発現率は，PartⅢで 5.3%（1/19 名）及び PartⅤで 8.7%（2/23 名）であり，Part Ⅰ の Step A 及び Step B のいずれにおいても副作用は認められなかった．重篤な有害事象の発現率は，Part Ⅰ Step A で 33.3%（4/12 名），Part Ⅰ Step B で 9.1%（1/11 名），PartⅢで 26.3%

（5/19 名）及び PartⅤで 39.1%（9/23 名）であった．有害事象による投与中止は，PartⅤの 2 歳以上 6 歳未満の 1 名のみであり，いずれの Part においても死亡例は認められなかった．

海外第Ⅰ相試験（P134）において，安全性に大きな問題は認められなかった．（2.7.4.2.12）参照）

2.7.4.5.7.2 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績が海外第Ⅰ相試験（P134）と比べ有効性及び安全性において大きく劣らないこと

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及び小児海外第Ⅰ相試験（P134）における有害事象の発現率は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 100.0%（15/15 名）及び 73.9%（17/23 名：PartⅤ），12 歳以上で 100.0%（12/12 名：18 歳以下）及び 54.5%（6/11 名：Part Ⅰ Step B　17 歳以下）であった．副作用の発現率は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 20.0%（3/15 名）及び 8.7%（2/23 名：PartⅤ），12 歳以上で 8.3%（1/12 名：18 歳以下）及び 0.0%（0/11 名：Part Ⅰ Step B　17 歳以下）であった．重篤な有害事象の発現率は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 13.3%（2/15 名）及び 39.1%（9/23 名：PartⅤ），12 歳以上で 0.0%（0/12 名：18 歳以下）及び 9.1%（1/11 名：Part Ⅰ Step B　17 歳以下）であった．有害事象による投与中止は，小児海外第Ⅰ相試験（P134）で，ホスアプレピタント投与後に抗がん剤とオンダンセトロンの投与が中止になった 1 名を除き，いずれの試験においても認められなかった．また，いずれの試験においても死亡例は認められなかった．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における安全性に関する成績は，小児海外第Ⅰ相試験（P134）と同様に良好であり，大きく劣るものではなかった．（2.7.4.2.1 参照）

2.7.4.5.7.3 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の患者の成績と，12 歳以上 18 歳以下の患者に対するアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の成績を比較し，本剤の有効性，安全性及び薬物動態がアプレピタントと類似していること

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）及びアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児の安全性のまとめを表 2.7.4.5-3 に示した．

いずれの試験でも，有害事象はすべての被験者に発現した．副作用の発現率は，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）のホスアプレピタントが 8.3%（1/12 名），アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）のアプレピタントが 31.8%（7/22 名）であり，アプレピタントと比較してホスアプレピタントで数値的に低値であった．いずれの試験でも死亡例や重篤な副作用は認められなかった．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下の小児におけるホスアプレピタントの安全性に関する成績は，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 12 歳以上 18 歳以下の小児と同様に良好であり，両試験間で大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.5-3　12 歳以上 18 歳以下の日本人小児におけるホスアプレピタントの単回投与とアプレピタントの 3 日間投与との安全性の比較について

試験	ONO-7847-03		ONO-7436-03	
	150 mg 群		125/80 mg 群	
区分	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	12		22	
有害事象発現者数	12	(100.0)	22	(100.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(9.1)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	1	(8.3)	7	(31.8)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)

ONO-7847-03：因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-7436-03：因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関係ない」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」と判定された場合に，副作用として集計した．

2.7.4.5.7.4　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者の成績が 12 歳以上 18 歳以下の患者の成績と比べて大きく劣らないこと

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，生後 6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳以下のいずれの年齢層においてもすべての被験者に有害事象が認められた．副作用の発現率は，生後 6 カ月以上 12 歳未満で 20.0%（3/15 名），12 歳以上 18 歳以下で 8.3%（1/12 名）であった．いずれの年齢層においても，重篤な有害事象，有害事象による投与中止及び死亡例は認められなかった．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児の安全性に関する成績は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して大きく劣るものではなかった．（2.7.4.2.1 1）参照）

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 海外市販後データ

ホスアプレピタントは，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的としたアプレピタント 3 日間投与の 1 日目に投与するアプレピタントと切替え可能な注射剤（ホスアプレピタント 115 mg 製剤）として，2007 年 8 月にオーストラリアで初めて承認された．その後，より簡便な 1 回投与製剤であるホスアプレピタント 150 mg 製剤が承認されたことに伴い，2015 年 3 月現在，ホスアプレピタント 115 mg 製剤は 4 カ国を除き，製造販売を中止した．また，1 回投与製剤であるホスアプレピタント 150 mg 製剤は，2010 年 8 月に EU 諸国にて承認されて以降，2015 年 3 月現在，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防の適応で日本，米国，EU 諸国を含む 76 カ国において承認されている．

これまで安全性上の問題から，アプレピタント及びホスアプレピタントの販売承認の取り下げ又は中止に至ったものはなかった．

海外の市販後データについて，最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report；以下，PSUR，調査期間：2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）及び国内における最新の安全性定期報告（調査期間：2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）を基に記載する．

2.7.4.6.2 全世界における市販後の経験

1) ホスアプレピタント

2015 年 3 月現在，ホスアプレピタントはがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的として，ホスアプレピタント 115 mg 製剤は 4 カ国で，ホスアプレピタント 150 mg 製剤は 76 カ国で承認されている．最新の PSUR の調査期間中，1 日投与のより簡便な用法のために 150 mg 製剤への置き換えが進んだ国では，ホスアプレピタント 115 mg 製剤の承認が取り下げられた．重篤な副作用 121 報告を含む，702 の自発報告があった．また，販売開始から 2015 年 3 月 25 日の間に，重篤な副作用 934 報告を含む 4009 の自発報告があり，臨床試験からは重篤な有害事象が 408 報告あった．

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ものはなかった．

2) アプレピタント

2015 年 3 月現在，アプレピタントはがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的として，アプレピタント 125 mg 及び 80 mg カプセルは 81 カ国，165 mg カプセルは 33 カ国で承認されており，術後の悪心・嘔吐の予防を目的として 40 mg カプセルは 35 カ国で登録又は承認されている．最新の PSUR の調査期間中，重篤な副作用 222 報告を含む，848 の自発報告があっ

た．また，販売開始から2015年3月25日の間に，重篤な副作用1556報告を含む5714の自発報告があった．臨床試験からは重篤な有害事象が1341報告あった．

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ものはなかった．

2.7.4.6.3 使用患者数

1） ホスアプレピタント

ホスアプレピタント115 mg製剤は，がん化学療法を受けている患者に対して制吐を目的として，3日を1コースとするホスアプレピタント／アプレピタント治療の1日目に，コルチコステロイド及び5-HT_3受容体拮抗型制吐剤と併用して投与する．ホスアプレピタント115 mg製剤はがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防の適応において，1日目のアプレピタント125 mgカプセルと切替え可能であり，15分以上かけて静脈内投与する．がん化学療法1日目にはがん化学療法開始30分前にホスアプレピタント115 mgを投与，2～3日目には，アプレピタント80 mgカプセルを経口投与する．患者によってがん化学療法のコース数に違いがあるため，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐予防を目的とするホスアプレピタントの推定曝露患者数は，1コースあたり115 mg注射剤を静脈内1回投与として推計し，治療コース数で表した．

ホスアプレピタント150 mg製剤は，がん化学療法を受けている患者に対して制吐を目的として，がん化学療法の第1日目に，コルチコステロイド及び5-HT_3受容体拮抗型制吐剤と併用して投与する．ホスアプレピタント150 mg製剤はがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防の適応において，1日目の単回投与でアプレピタントカプセル剤の3日間投与と同等の有効性が期待できる製剤であり，20～30分間かけて静脈内投与する．がん化学療法1日目にはがん化学療法開始30分前にホスアプレピタント150 mgを投与する．患者によってがん化学療法のコース数に違いがあるため，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐予防を目的とするホスアプレピタントの推定曝露患者数は，1コースあたり150 mg注射剤を静脈内1回投与として推計し，治療コース数で表した．

通常の投与方法を基に算定した115 mg注射剤又は150 mg注射剤の数量が，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐予防を目的とするホスアプレピタント投与治療コース数の概数を示す指標となる．

2014年3月26日から2015年3月25日までの全世界におけるホスアプレピタント出荷数量を表2.7.4.6-1に示す．推定[redacted]コースの治療が行われた．この数字は，115 mg製剤及び150 mg製剤の販売量の合計である．

表 2.7.4.6-1　全世界におけるホスアプレピタント出荷数量

剤型・販売単位	販売数量 （2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）	集積販売数量
115 mg バイアル		
150 mg バイアル		
計		

引用：[PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT（PSUR）　Table 5.2.1（5.3.6-6）]

2)　アプレピタント

アプレピタントは，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的として 3 日間経口投与及び 1 回経口投与の用法・用量で使用されている．3 日間経口投与の用法・用量では，がん化学療法を受けている患者に対して，3 日間を 1 コースとして，コルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤と併用する．がん化学療法 1 日目には，がん化学療法開始 1 時間前に 125 mg カプセル 1 カプセルを経口投与，がん化学療法 2 日目，3 日目には 80 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与する．1 回経口投与の用法・用量では，がん化学療法を受けている患者に対して，コルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤と併用して，がん化学療法 1 日目のがん化学療法開始 1 時間前に 165 mg カプセル 1 カプセルを経口投与する．患者によってがん化学療法のコース数に違いがあるため，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的としたアプレピタントの推定曝露患者数は，がん化学療法の 1 コースあたり 125 mg カプセル 1 カプセルと 80 mg カプセル 2 カプセル若しくは 165 mg カプセル 1 カプセルが使用されると仮定し，治療コース数で表した．

また，アプレピタントは術後の悪心・嘔吐の予防を目的として，麻酔導入までの 3 時間以内に 40 mg を経口投与する．

通常の投与方法を基に算定した 40 mg, 125 mg 及び 165 mg カプセルの数量が，術後の悪心・嘔吐の予防及びがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的としたアプレピタント治療コース数の概数を示す指標となる．

2014 年 3 月 26 日から 2015 年 3 月 25 日までの全世界におけるアプレピタント出荷数量を表 2.7.4.6-2 に示す．推定 [redacted] コースの治療が行われた．この数字は，40 mg カプセル，125 mg カプセル，カプセルシート（125 mg カプセル×1，80 mg カプセル×2/シート）及び 165 mg カプセルの販売量の合計である．

表 2.7.4.6-2　全世界におけるアプレピタント出荷数量

剤型・販売単位	販売数量 (2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日)	集積販売数量
40 mg カプセル	[redacted]	[redacted]
80 mg カプセル	[redacted]	[redacted]
125 mg カプセル	[redacted]	[redacted]
カプセルシート*	[redacted]	[redacted]
165 mg カプセル	[redacted]	[redacted]
計	[redacted]	[redacted]

*（125 mg カプセル×1，80 mg カプセル×2／シート）からなるパッケージ
引用：[PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT（PSUR）　Table 5.2.1（5.3.6-7）]

2.7.4.6.4　　重篤な副作用

1）　ホスアプレピタント

2014 年 3 月 26 日から 2015 年 3 月 25 日までの間に，重篤な副作用 121 報告を含む，702 の自発報告を医療関係者より受領した．また，市販後における非介入試験及びその他の非自発的な情報源からは，重篤な副作用 34 報告を受領した．器官別分類の重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-3 に示した．

表 2.7.4.6-3　器官別分類の重篤な副作用一覧（ホスアプレピタント）

器官別大分類	報告数 （2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）	%
血液およびリンパ系障害	7	5
心臓障害	3	2
耳および迷路障害	0	0
眼障害	0	0
胃腸障害	16	10
一般・全身障害および投与部位の状態	28	18
肝胆道系障害	1	1
免疫系障害	16	10
感染症および寄生虫症	2	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0
臨床検査	9	6
代謝および栄養障害	3	2
筋骨格系および結合組織障害	5	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	4
神経系障害	3	2
精神障害	0	0
腎および尿路障害	0	0
生殖系および乳房障害	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	6
皮膚および皮下組織障害	12	8
社会環境	1	1
外科および内科処置	4	3
血管障害	29	19
総報告数	155	-

MedDRA/J ver.17.1 で集計した.
引用：[PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT（PSUR）Table 20.3 Fosaprepitant（5.3.6-6）]

2)　アプレピタント

2014 年 3 月 26 日から 2015 年 3 月 25 日までの間に，重篤な副作用 222 報告を含む，848 の自発報告を医療関係者より受領した．また，市販後における非介入試験及びその他の非自発的な情報源からは，重篤な副作用 84 報告を受領した．器官別分類の重篤な副作用一覧を表 2.7.4.6-4 に示した．

表 2.7.4.6-4　器官別分類の重篤な副作用一覧（アプレピタント）

器官別大分類	報告数 （2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）	%
血液およびリンパ系障害	28	9
心臓障害	13	4
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0
耳および迷路障害	2	1
内分泌障害	1	0
眼障害	4	1
胃腸障害	32	10
一般・全身障害および投与部位の状態	62	20
肝胆道系障害	5	2
免疫系障害	5	2
感染症および寄生虫症	11	4
傷害、中毒および処置合併症	3	1
臨床検査	16	5
代謝および栄養障害	10	3
筋骨格系および結合組織障害	2	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	25	8
神経系障害	32	10
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0
精神障害	4	1
腎および尿路障害	6	2
生殖系および乳房障害	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	6
皮膚および皮下組織障害	20	7
社会環境	0	0
外科および内科処置	4	1
血管障害	2	1
総報告数	306	-

MedDRA ver.17.1 で集計した.
引用：[PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT（PSUR）Table 20.3 Aprepitant（5.3.6-7）]

2.7.4.6.5　Company Core Data Sheet（以下：CCDS）の改訂

PSUR の調査期間中（2013 年 3 月 26 日から 2014 年 3 月 25 日），ホスアプレピタント及びアプレピタントの CCDS における薬物相互作用の項に，市販後においてアプレピタントとイホスファミドの併用例に神経毒性が報告されているとの記載が追記された．最新の PSUR の調査期間中（2014 年 3 月 26 日から 2015 年 3 月 25 日）及び調査期間後に，ホスアプレピタント及びアプレピタントの安全性に関連した CCDS の改訂はなかった.

2.7.4.6.6　　最新の安全性定期報告

1)　ホスアプレピタント

本邦においてホスアプレピタントは2011年9月26日に承認された．承認から2015年3月25日までに，701名1226件の副作用を収集した．

本調査期間（2014年3月26日から2015年3月25日）に収集した重篤な副作用は13名15件であった．このうち，既知で重篤な副作用は2名2件であった．未知で重篤な副作用は11名13件であった．未知で重篤な副作用の発現状況を表2.7.4.6-5に示した．

表2.7.4.6-5　未知で重篤な副作用（ホスアプレピタント）

SOC	PT	件数
感染症および寄生虫症	敗血症	1
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	3
免疫系障害	アナフィラキシーショック	4
呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺梗塞	1
一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	1
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
	好中球数減少	1
	白血球数減少	1

MedDRA/J ver.17.1で集計した．
引用：[プロイメンド 第6回　安全性定期報告書　表3.1.3.1.a（5.3.6-4）]

集積された情報を総合的に検討した結果，本剤との関連性が疑われるアナフィラキシーショックが報告されていることから，本邦添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に「ショック、アナフィラキシー」に関する改訂を行った．

2)　アプレピタント

本邦においてアプレピタントは2009年10月16日に承認された．承認から2015年3月25日までに，749名1138件の副作用を収集した．

本調査期間（2014年3月26日から2015年3月25日）に収集した重篤な副作用は11名21件であった．このうち，既知で重篤な副作用は1名1件であり，未知で重篤な副作用は10名20件であった．未知で重篤な副作用の発現状況を表2.7.4.6-6に示した．

表 2.7.4.6-6　未知で重篤な副作用（アプレピタント）

SOC	PT	件数
感染症および寄生虫症	腹膜炎	1
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	2
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1
	食欲減退	2
心臓障害	洞不全症候群	1
血管障害	深部静脈血栓症	1
胃腸障害	腹部膨満	1
	腹痛	1
	上腹部痛	1
	腸管穿孔	1
	口唇腫脹	1
	悪心	1
	口内炎	1
	嘔吐	1
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1
臨床検査	好中球数減少	2

MedDRA/J ver.17.1 で集計した.
引用：[イメンドカプセル 第 9 回　安全性定期報告書　表 3.1.3.1.a（5.3.6-5）]

集積された情報を総合的に検討した結果，注射剤であるホスアプレピタントとの関連性が疑われるアナフィラキシーショックが報告されていることから，本邦の添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に「ショック、アナフィラキシー」に関する改訂を行った.

2.7.4.7　　付録

表 2.7.4.7-1　治験薬投与開始前 28 日以内から治験薬投与時のがん化学療法開始前までに投与された抗悪性腫瘍剤（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数	5	5	5	12	27
治験薬投与開始前28日以内から治験薬投与時のがん化学療法開始前までに抗悪性腫瘍剤を投与された被験者数	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	5 (41.7)	18 (66.7)
シクロホスファミド水和物	4 (80.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	1 (8.3)	10 (37.0)
イホスファミド		1 (20.0)	2 (40.0)	1 (8.3)	4 (14.8)
アクチノマイシン　D	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (8.3)	6 (22.2)
ブレオマイシン塩酸塩			1 (20.0)	2 (16.7)	3 (11.1)
ドキソルビシン塩酸塩	1 (20.0)		1 (20.0)		2 (7.4)
ピラルビシン塩酸塩	1 (20.0)	1 (20.0)			2 (7.4)
ビンクリスチン硫酸塩	4 (80.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (16.7)	10 (37.0)
エトポシド	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (33.3)	9 (33.3)
シスプラチン	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (16.7)	6 (22.2)
カルボプラチン				1 (8.3)	1 (3.7)

（ ）内は割合（%）を示す.
引用：[総括報告書 表 14.1-7（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.7-2　シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチンと併用された抗悪性腫瘍剤（ONO-7847-03）
解析対象集団：SAF

年齢層	生後6カ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
対象者数	5	5	5	12	27
シスプラチン，シクロホスファミド若しくはカルボプラチン以外の抗悪性腫瘍剤を併用した被験者数	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (83.3)	25 (92.6)
イホスファミド			1 (20.0)		1 (3.7)
アクチノマイシン　D	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (16.7)	7 (25.9)
ブレオマイシン塩酸塩			1 (20.0)	3 (25.0)	4 (14.8)
ドキソルビシン塩酸塩	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	5 (41.7)	10 (37.0)
ピラルビシン塩酸塩	1 (20.0)	2 (40.0)			3 (11.1)
ビンクリスチン硫酸塩	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	5 (41.7)	16 (59.3)
エトポシド			2 (40.0)	3 (25.0)	5 (18.5)

（　）内は割合（%）を示す.
治験開始6日目までを集計対象とした.
引用：[総括報告書 表 14.1-6（5.3.5.2-1）]

表 2.7.4.7-3　抗悪性腫瘍剤（P134：Part Ⅰ）

	Fosaprepitant (115 mg) Regimen (Step A)		Fosaprepitant (150 mg) Regimen (Step B)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	12		11	
With one or more antineoplastic agents	12	(100.0)	11	(100.0)
With no antineoplastic agents	0	(0.0)	0	(0.0)
antineoplastic and immunomodulating agents				
antineoplastic agents	**12**	**(100.0)**	**11**	**(100.0)**
bleomycin	0	(0.0)	1	(9.1)
carboplatin	0	(0.0)	1	(9.1)
cisplatin	3	(25.0)	4	(36.4)
cyclophosphamide	2	(16.7)	3	(27.3)
dactinomycin	0	(0.0)	1	(9.1)
doxorubicin	5	(41.7)	8	(72.7)
etoposide	6	(50.0)	3	(27.3)
etoposide phosphate	2	(16.7)	0	(0.0)
ifosfamide	9	(75.0)	2	(18.2)
methotrexate	0	(0.0)	2	(18.2)
vincristine sulfate	3	(25.0)	4	(36.4)

Every subject is counted a single time for each applicable specific concomitant medication. A subject with multiple concomitant medications within a medication category is counted a single time for that category.

A medication class or specific medication appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the percent incidence specified in the report title, after rounding.

Step A Day 1: fosaprepitant 115 mg + ondansetron; Days 2 and 3: aprepitant 80 mg + ondansetron.

Step B Day 1: fosaprepitant 150 mg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-24（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.7-4　抗悪性腫瘍剤（P134：PartⅢ，Ⅴ）

	Ondansetron (Part III)		Fosaprepitant Regimen (Part V)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		23	
With one or more antineoplastic agents	19	(100.0)	22	(95.7)
With no antineoplastic agents	0	(0.0)	1	(4.3)
antineoplastic and immunomodulating agents				
antineoplastic agents	19	(100.0)	22	(95.7)
actinomycin C3	0	(0.0)	1	(4.3)
bleomycin	1	(5.3)	1	(4.3)
carboplatin	2	(10.5)	3	(13.0)
cisplatin	9	(47.4)	6	(26.1)
cyclophosphamide	9	(47.4)	11	(47.8)
cytarabine	0	(0.0)	1	(4.3)
dactinomycin	1	(5.3)	1	(4.3)
doxorubicin	10	(52.6)	9	(39.1)
etoposide	6	(31.6)	5	(21.7)
ifosfamide	2	(10.5)	2	(8.7)
pegaspargase	0	(0.0)	1	(4.3)
topotecan	0	(0.0)	1	(4.3)
vincristine sulfate	10	(52.6)	7	(30.4)

Every Subject is counted a single time for each applicable specific concomitant medication and study treatment. A Subject with multiple concomitant medications within a medication category is counted a single time for that category.
A medication class or specific medication appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the percent incidence specified in the report title, after rounding.
Part V: Day 1 – fosaprepitant 3 mg/kg + ondansetron.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 10-28 改変（5.3.3.2-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=163 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	11	汎血球減少症	1 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=210 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	6	粘膜の炎症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		6	口内炎	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=55 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=50 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=32									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	肝毒性	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=203 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	4	好中球減少症	2.57 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
		6	汎血球減少症	4.29 Weeks	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=51 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=139 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=191									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	2	嘔吐	1.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 1）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=50 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=131									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	2	嘔吐	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=197 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=56									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	16	血小板数減少	2.1 Months	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=60 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=75									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	血小板数減少	3.32 Months	Severe	4	N	None	Resolved
	Post Treatment Cycle 1	11	好中球数減少	1.41 Months	Severe	4	N	None	Resolved
		11	白血球数減少	Continuing	Severe	4	N	None	Resolving
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=43 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=90 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=39 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=144									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	7	発熱性好中球減少症	3.71 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=14 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	3	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	3	Y	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 2）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=97 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	敗血症	2 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=118 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	11	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=202 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	腹痛	19 Hours	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=36 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	貧血	1.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		12	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=25 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=108									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	15	医療機器関連感染	1.71 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		15	発熱性好中球減少症	3 Days	Severe	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 3）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=31 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=61									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	7	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=126 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	過敏症	1 Hours	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=144 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=167 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=133 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=30 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=114									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	6 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=155 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 4）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=32 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	4 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=62 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	4	水痘	1.57 Weeks	Severe		N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=18 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=198 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	15	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=112 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=110									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=101 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=140									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	3	薬物クリアランス減少	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=67 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	9	好中球減少症	2 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=38 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	9	急性中耳炎	1 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		9	汎血球減少症	1 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 5）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=55 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	4	好中球減少症	5 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=67 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	薬物過敏症	23 Hours	Severe	4	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=200 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		14	眼窩周囲蜂巣炎	6 Days	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=61 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=73									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	16	医療機器関連感染	1.43 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	貧血	2 Days	Severe	4	N	None	Resolved
		12	好中球減少症	2 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=200 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	心電図T波逆転	1.86 Weeks	Mild	1	Y	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=185 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 6）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=196 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=79									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	4 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=179 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	アナフィラキシーショック	10.5 Minutes	Severe	4	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=160 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	盲腸炎	1 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
		10	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
		10	粘膜の炎症	1 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=73 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	4	神経芽腫	298 Days	Moderate	5	N	None	Fatal
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=97 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	9	汎血球減少症	1.29 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=33 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	4	気管支炎	2 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		9	汎血球減少症	2.14 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=118 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	9	汎血球減少症	1.14 Weeks	Mild	4	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 7）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=119 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=156									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	15	発熱性好中球減少症	3 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=61 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=174									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	6	尿路感染	1.71 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=127 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=76									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	16	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=114 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48									
0[redacted]	Treatment Cycle 1 Post Treatment Cycle 1	1 13	嘔吐 発熱性好中球減少症	1.71 Weeks 4 Days	Moderate Moderate	3 3	N N	None None	Resolved Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=170 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	1	嘔吐	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=105 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=6									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=161 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	7	粘膜の炎症	5 Days	Moderate	2	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 8）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=39 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	3	低カリウム血症	3 Days	Mild	3	N	None	Resolved
		3	低ナトリウム血症	3 Days	Mild	3	N	None	Resolved
		3	発熱	1.25 Hours	Mild	1	N	None	Resolved
	Post Treatment Cycle 1	11	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=14 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=119									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	9	発熱性好中球減少症	1.57 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=107 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=39									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	脱水	2 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=177 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=162									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	5	腹痛	3 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		5	嘔吐	3 Days	Mild	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=29 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=166									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	1	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 9）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=20 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=116									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	11	発熱性好中球減少症	2 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=35 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	肺炎	1.14 Weeks	Mild	2	N	None	Resolved
		11	汎血球減少症	6 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=173 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	11	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=25 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	8	バシラス感染	1.43 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=121 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	6	発熱	22.22 Hours	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=29 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	6 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=14 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	5	発熱性好中球減少症	2.71 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 10）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=24 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	7	発熱性好中球減少症	4 Days	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=116 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	4 Days	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=31									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=116 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=108									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=91 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=109									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	12	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=206 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5									
0[redacted]	Treatment Cycle 1 Post Treatment Cycle 1	8 10	尿路感染 汎血球減少症	1.14 Weeks 6 Days	Severe Severe	3 4	N N	None None	Resolved Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 11）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=178 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	骨髄機能不全	1.43 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		11	貧血	3 Days	Moderate	3	N	N/A	Resolved
		11	血小板減少症	1.29 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=24 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=49									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	貧血	3 Days	Moderate	2	N	N/A	Resolved
		14	血小板減少症	1.05 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=30 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=68									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	13	貧血	2 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=149 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=156									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	汎血球減少症	1.14 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=163 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=191									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	6	低血圧	22 Hours	Moderate	3	N	None	Resolved
	Post Treatment Cycle 1	13	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 12）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=88 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=199									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	5	失神寸前の状態	2 Hours	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=89 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=143									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	10	発熱性好中球減少症	1.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Black Or African American, Age=21 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=90									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	16	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=134 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	11	好中球数減少	5 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=12 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45									
0[redacted]	Post Treatment Cycle 1	14	好中球数減少	1.43 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=23 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	7	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
		7	粘膜の炎症	1.14 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=62 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=189									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	8	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	2	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：初回コース）（続き 13）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Control Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=73 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=89									
0[redacted]	Treatment Cycle 1	7	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=97 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46									
0[redacted]	Cycle 2	32	汎血球減少症	1 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 3	52	汎血球減少症	1.14 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=94 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=69									
0[redacted]	Cycle 2	37	貧血	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		37	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 4	77	貧血	6 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
		77	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=55 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24									
0[redacted]	Cycle 2	32	貧血	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		32	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	4	N	None	Sequelae
		52	汎血球減少症	1 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=29 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=52									
0[redacted]	Cycle 2	43	ウイルス感染	2 Days	Mild	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=50 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=32									
0[redacted]	Cycle 2	40	貧血	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=158 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=186									
0[redacted]	Cycle 4	106	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	140	発熱性好中球減少症	4 Days	Mild	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 1）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=179 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=154									
0[redacted]	Cycle 4	89	類上皮肉腫	4.76 Months	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=169 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=184									
0[redacted]	Cycle 5	195	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=119 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=156									
0[redacted]	Cycle 2	45	発熱性好中球減少症	4 Days	Mild	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	72	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	136	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
	Cycle 6	169	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=103 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=192									
0[redacted]	Cycle 2	76	術後創合併症	1.31 Months	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 3	107	術後創感染	1.29 Weeks	Moderate	2	N	None	Resolved
	Cycle 5	171	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 6	204	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=61 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=174									
0[redacted]	Cycle 2	43	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		43	血便排泄	1.71 Weeks	Moderate	2	N	None	Resolved
	Cycle 3	84	尿路感染	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	112	尿路感染	1.14 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
	Cycle 6	182	尿路感染	1 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 2）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=25 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=142									
0[redacted]	Cycle 5	116	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=164 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=139									
0[redacted]	Cycle 3	63	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=207 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25									
0[redacted]	Cycle 2	23	嘔吐	3 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=158 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=157									
0[redacted]	Cycle 4	84	発熱性好中球減少症	2.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		87	敗血症	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=89 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=121									
0[redacted]	Cycle 4	128	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=139 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=191									
0[redacted]	Cycle 2	52	食欲減退	5 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		62	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	95	嘔吐	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		99	発熱性好中球減少症	2 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 4	145	発熱性好中球減少症	3 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=114 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48									
0[redacted]	Cycle 2	26	嘔吐	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 3）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=44 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=113									
0[redacted]	Cycle 2	38	発熱性好中球減少症	5 Days	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 3	74	食欲減退	6 Days	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=50 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=131									
0[redacted]	Cycle 2	44	好中球減少症	4 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
	Cycle 4	115	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
	Cycle 5	145	好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=197 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=56									
0[redacted]	Cycle 3	56	好中球数減少	3.43 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=60 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=75									
0[redacted]	Cycle 2	47	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		57	好中球数減少	1.57 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 3	71	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		81	好中球数減少	1.15 Months	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=82 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=221									
0[redacted]	Cycle 3	109	発熱性好中球減少症	3 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	178	発熱	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 4）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=43 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58									
[redacted]	Cycle 2	23	低血圧	1 Hours	Moderate	3	N	None	Resolved
		32	好中球減少症	1.71 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		33	蟯虫症	1 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 3	54	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=47 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=206									
[redacted]	Cycle 3	86	発熱	3 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
		95	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=176 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=131									
[redacted]	Cycle 2	131	月経過多	2 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		136	発熱性好中球減少症	6 Days	Mild	3	N	None	Resolved
		136	粘膜の炎症	1.29 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		141	低カリウム血症	12 Hours	Severe	4	N	None	Resolved
		141	低マグネシウム血症	12 Hours	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=133 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=185									
[redacted]	Cycle 2	77	発熱性好中球減少症	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	191	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=56 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=32									
[redacted]	Cycle 2	41	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Mild	2	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 5）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=52 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=74									
0[redacted]	Cycle 3	82	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=39 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45									
0[redacted]	Cycle 2	42	発熱性好中球減少症	4 Days	Mild	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=14 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=119									
0[redacted]	Cycle 2	30	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	69	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		116	カテーテル留置部位疼痛	1.43 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 4	124	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=9 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=109									
0[redacted]	Cycle 3	54	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	73	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		87	脱水	5 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
	Cycle 5	97	血中クレアチニン増加	5 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		103	発熱性好中球減少症	1.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=113 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=64									
0[redacted]	Cycle 2	64	発熱	1 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
		66	各種物質毒性	6 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=76 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45									
0[redacted]	Cycle 3	50	発熱	17.38 Hours	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 6）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=107 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=39									
0[redacted]	Cycle 2	39	アナフィラキシーショック	1.02 Hours	Severe	4	Y	Discontinued	Resolved
		40	各種物質毒性	5 Days	Moderate	2	Y	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=96 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=165									
0[redacted]	Cycle 2	42	発熱	14.25 Hours	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 3	98	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=118 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93									
0[redacted]	Cycle 2	33	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	51	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=16 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=115									
0[redacted]	Cycle 4	93	痙攣	2 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		98	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=82 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43									
0[redacted]	Cycle 2	46	脱水	1.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=112 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=55									
0[redacted]	Cycle 3	57	嘔吐	4 Days	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=25 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=108									
0[redacted]	Cycle 2	88	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 3	112	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		114	血小板減少症	23 Hours	Severe	4	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 7）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=31 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=61									
0[redacted]	Cycle 2	34	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	68	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		87	発熱性好中球減少症	1.86 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=9 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=197									
0[redacted]	Cycle 3	78	発熱性好中球減少症	1.57 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	143	発熱性好中球減少症	1.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=12 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=119									
0[redacted]	Cycle 4	70	脱水	2.57 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		77	肺水腫	4.14 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	119	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		120	腸球菌性敗血症	2 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=83 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=83									
0[redacted]	Cycle 2	60	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 8）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=30 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=114									
0[redacted]	Cycle 2	28	嘔吐	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		32	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	52	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	72	嘔吐	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		74	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	97	発熱性好中球減少症	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=131 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=75									
0[redacted]	Cycle 2	23	頭痛	4 Days	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=29 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29									
0[redacted]	Cycle 2	36	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
		39	クロストリジウム菌性胃腸炎	5 Days	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=61 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=163									
0[redacted]	Cycle 4	123	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=11 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=136									
0[redacted]	Cycle 2	32	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	108	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 9）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=31									
[redacted]	Cycle 2	29	腫瘍出血	1.02 Months	Severe	3	N	None	Resolved
		34	発熱	2.43 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
		54	好中球減少症	1.43 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=175 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=88									
[redacted]	Cycle 2	87	創離開	2.1 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
		94	発熱性好中球減少症	1.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		107	創傷感染	1.45 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=116 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=108									
[redacted]	Cycle 2	22	嘔吐	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 6	115	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=101 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=107									
[redacted]	Cycle 2	34	発熱性好中球減少症	3 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=91 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=109									
[redacted]	Cycle 2	44	腎尿細管障害	1.29 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=112 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=110									
[redacted]	Cycle 2	31	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	74	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 5	95	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 6	115	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 10）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=101 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=140									
0[redacted]	Cycle 2	62	創離開	1.05 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=63 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57									
0[redacted]	Cycle 3	60	腸閉塞	2 Days	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=19 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=135									
0[redacted]	Cycle 5	118	感染性亀頭包皮炎	6 Days	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=200 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93									
0[redacted]	Cycle 2	40	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	58	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		58	粘膜の炎症	6 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
	Cycle 4	79	発熱性好中球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=Black Or African American, Age=32 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=149									
0[redacted]	Cycle 2	49	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
		52	気管の炎症	4 Days	Moderate	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=93 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=110									
0[redacted]	Cycle 6	112	嘔吐	2 Days	Moderate	3	N	N/A	Resolved
		113	上気道感染	1.14 Weeks	Mild	1	N	N/A	Resolved
		116	骨髄機能不全	1.57 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 11）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=24 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=49									
0[redacted]	Cycle 2	36	汎血球減少症	1.43 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
	Cycle 3	49	貧血	2 Days	Severe	3	N	None	Resolved
		49	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		49	白血球減少症	1.71 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
		55	血小板減少症	Continuing	Severe	4	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=30 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=68									
0[redacted]	Cycle 3	53	貧血	1.14 Weeks	Severe	3	N	N/A	Resolved
		53	好中球減少症	1.14 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
	Cycle 4	74	貧血	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		74	好中球減少症	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=148 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=27									
0[redacted]	Cycle 2	34	無顆粒球症	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		34	貧血	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		34	白血球減少症	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		37	血小板減少症	1.43 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=126									
0[redacted]	Cycle 2	40	医療機器関連の血栓症	3 Days	Severe	4	N	None	Resolved
	Cycle 3	59	貧血	2.17 Months	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 12）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=10 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46									
[redacted]	Cycle 3	49	貧血	2 Days	Severe	4	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=149 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=156									
[redacted]	Cycle 2	35	汎血球減少症	1.14 Weeks	Mild	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	100	汎血球減少症	5 Days	Mild	2	N	None	Resolved
	Cycle 6	164	汎血球減少症	5 Days	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=181 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24									
[redacted]	Cycle 2	34	発熱性好中球減少症	1.41 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=163 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=191									
[redacted]	Cycle 2	62	発熱性好中球減少症	2.29 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
		85	急性腎不全	4.29 Weeks	Mild	2	N	None	Resolved
		114	疼痛	1.05 Months	Severe	3	N	None	Sequelae
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=186 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=197									
[redacted]	Cycle 2	100	悪寒	2 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
	Cycle 3	194	発熱	2 Days	Mild	1	N	None	Resolved
	Cycle 4	208	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 13）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=88 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=199									
0[redacted]	Cycle 2	76	粘膜の炎症	6 Days	Severe	3	N	None	Resolved
		98	発熱	3 Days	Moderate	2	N	None	Resolved
		134	食欲減退	4.93 Months	Moderate	3	N	None	Sequelae
		152	嘔吐	2 Days	Mild	2	N	None	Resolved
		154	創傷感染	1.29 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=89 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=143									
0[redacted]	Cycle 2	34	発熱性好中球減少症	2.43 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	106	脱水	6 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		106	発熱性好中球減少症	1.15 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	155	発熱性好中球減少症	1.05 Months	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=Black Or African American, Age=21 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=90									
0[redacted]	Cycle 3	54	発熱性好中球減少症	1.86 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
	Cycle 4	74	発熱性好中球減少症	1.05 Months	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 14）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=152 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=83									
0[redacted]	Cycle 2	38	消化管感染	2.86 Weeks	Severe	2	N	N/A	Resolved
		43	十二指腸炎	2.14 Weeks	Moderate	2	N	N/A	Resolved
		43	びらん性胃炎	2.14 Weeks	Moderate	3	N	N/A	Resolved
		43	好中球数減少	1.57 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		43	食道炎	2.14 Weeks	Moderate	3	N	N/A	Resolved
		43	血小板数減少	2.14 Weeks	Severe	4	N	N/A	Resolved
		43	尿路感染	2.14 Weeks	Moderate	3	N	N/A	Resolved
		45	貧血	1.86 Weeks	Mild	2	N	N/A	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=195 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=127									
0[redacted]	Cycle 2	62	好中球数減少	1.14 Weeks	Severe	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=196 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=79									
0[redacted]	Cycle 3	80	膀胱炎	3 Days	Mild	1	N	None	Resolved
		87	発熱性好中球減少症	2 Weeks	Moderate	4	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=56 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=136									
0[redacted]	Cycle 4	136	血尿	3 Days	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=185 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=124									
0[redacted]	Cycle 3	63	蜂巣炎	3 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=160 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21									
0[redacted]	Cycle 2	48	再発骨肉腫	1.74 Months	Moderate	3	N	None	Sequelae

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）]

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した症例一覧（P208：2～6 コース）（続き 15）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Related	Action Taken	Outcome
Aprepitant Regimen									
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=134 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=143									
0[redacted]	Cycle 5	115	発熱性好中球減少症	2 Weeks	Moderate	2	N	None	Resolved
		115	肺炎	3.14 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
		115	尿路感染	3.86 Weeks	Mild	1	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=62 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=189									
0[redacted]	Cycle 3	68	発熱性好中球減少症	5 Days	Severe	2	N	None	Resolved
	Cycle 4	113	発熱性好中球減少症	1.71 Weeks	Severe	2	N	None	Resolved
		131	発熱性好中球減少症	2.14 Weeks	Mild	2	N	None	Resolved
	Cycle 6	197	発熱性好中球減少症	1 Weeks	Severe	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=F, Race=White, Age=151 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=67									
0[redacted]	Cycle 2	38	口内炎	1.57 Weeks	Moderate	3	N	None	Resolved
Trial Number=0869-208, Site Number=00[redacted], Subject ID=0[redacted], Gender=M, Race=White, Age=73 Months, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=89									
0[redacted]	Cycle 2	44	発熱性好中球減少症	5 Days	Mild	3	N	None	Resolved
	Cycle 3	96	発熱性好中球減少症	4 Days	Moderate	3	N	None	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-18（5.3.5.1-1）

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験

参考文献	添付資料番号
1) Anderson BJ, Holford NH. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. Drug Metab Pharmacokinet. 2009; 24: 25-36.	5.4-18
2) Rylance GW, Moreland TA, Cowan MD, Clark DD. Liver volume estimation using ultrasound scanning. Arch Dis Child. 1982; 57: 283-6.	5.4-19

2.7.3 臨床的有効性

参考文献	添付資料番号
1) 一般社団法人 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 第 1 版.	5.4-13
2) 厚生労働省. 平成 21 年国民健康・栄養調査報告.	5.4-20
3) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update. J Clin Oncol. 2011; 29: 4189-98.	5.4-14
4) Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer. 2007; 110: 703-13.	5.4-10
5) Kurmasheva RT, Houghton PJ. Pediatric oncology. Curr Opin Chem Biol. 2007; 11: 424-32.	5.4-1
6) de Wit R, Schmitz PI, Verweij J, de Boer-Dennert M, de Mulder PH, Planting AS, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of $5HT_3$ antagonist prophylaxis is not maintained. J Clin Oncol. 1996; 14: 644-51.	5.4-21
7) de Wit R, van den Berg H, Burghouts J, Nortier J, Slee P, Rodenburg C, et al. Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles. Br J Cancer 1998; 77: 1487-91.	5.4-22

2.7.4 臨床的安全性

参考文献なし