2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 15
2.7.6.1 ONO-7847 第Ⅰ相試験－単回静脈内投与試験－（ONO-7847-02）（参考資料） 18
2.7.6.2 催吐性抗悪性腫瘍剤投与を受けた小児患者を対象に，アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する 5 部構成の多施設共同非盲検試験（P134）（参考資料） 38
2.7.6.3 小児悪性腫瘍患者の催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防を目的としたアプレピタントの有効性及び安全性を評価するため，施設内で盲検化して実施した第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照比較試験（P208）（参考資料） 122
2.7.6.4 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-7847-01）（参考資料） 189
2.7.6.5 シスプラチンを含む癌化学療法剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防における MK-0517 の単回静脈内投与の安全性，忍容性及び有効性の評価を目的とした第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験（P017L1）（参考資料） 226
2.7.6.6 青少年の悪性腫瘍患者を対象とした催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対するアプレピタントの安全性，忍容性及び有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験（P097）（参考資料） 267
2.7.6.7 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7847-03）（評価資料） 297
2.7.6.8 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7436-03）（参考資料） 337

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 16
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-7847-02） 18
表 2.7.6.1-2 主な人口統計学的特性の要約統計量（ONO-7847-02） 20

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.6.1-3　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-7847 の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUClast）（ONO-7847-02） 22
表 2.7.6.1-4　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-7847 の薬物動態パラメータ（Cmax/(DOSE/BW)，AUClast/(DOSE/BW)）（ONO-7847-02） 22
表 2.7.6.1-5　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL，Vss）（ONO-7847-02） 25
表 2.7.6.1-6　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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（Cmax/(DOSE/BW)，AUClast/(DOSE/BW)，AUCinf/(DOSE/BW)）（ONO-7847-02） 25
表 2.7.6.1-7　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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の群間比較（ONO-7847-02） 26
表 2.7.6.1-8　有害事象の発現例数，発現率及び発現件数（ONO-7847-02） 34
表 2.7.6.1-9　注射部位に関連した有害事象の発現例数及び発現率（ONO-7847-02） 36
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134） 38
表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：Part Ⅰ） 47
表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：Part Ⅱ） 48
表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 50
表 2.7.6.2-5　嘔吐なしの患者割合（P134：Part Ⅰ） 51
表 2.7.6.2-6　嘔吐なしの患者割合（P134：Part Ⅱ，急性期） 52
表 2.7.6.2-7　嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 52
表 2.7.6.2-8　嘔吐の回数（P134：Part Ⅰ，全期間） 53
表 2.7.6.2-9　嘔吐の回数（P134：Part Ⅱ，急性期） 53
表 2.7.6.2-10　嘔吐の回数（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ，全期間） 53
表 2.7.6.2-11　Complete Response の患者割合（P134：Part Ⅰ） 54
表 2.7.6.2-12　Complete Response の患者割合（P134：Part Ⅱ，急性期） 54
表 2.7.6.2-13　Complete Response の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 55
表 2.7.6.2-14　救済治療なしの患者割合（P134：Part Ⅰ） 55
表 2.7.6.2-15　救済治療なしの患者割合（P134：Part Ⅱ，急性期） 56
表 2.7.6.2-16　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ） 56

表 2.7.6.2-17　有害事象の要約（P134：Part Ⅰ） 57
表 2.7.6.2-18　有害事象の要約（P134：Part Ⅱ） 57
表 2.7.6.2-19　有害事象の要約（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 58
表 2.7.6.2-20　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：Part Ⅰ） 59
表 2.7.6.2-21　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：Part Ⅱ） 60
表 2.7.6.2-22　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 61
表 2.7.6.2-23　副作用の発現頻度（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 63
表 2.7.6.2-24　重篤な有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅰ） 64
表 2.7.6.2-25　重篤な有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅱ） 65
表 2.7.6.2-26　重篤な有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 66
表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134） 67
表 2.7.6.2-28　有害事象による治験中止例の要約（P134） 78
表 2.7.6.2-29　臨床的意味がある基準に該当する臨床検査値異常の発現頻度（P134） 80
表 2.7.6.2-30　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：Part Ⅰ） 84
表 2.7.6.2-31　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：Part Ⅱ） 85
表 2.7.6.2-32　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 86
表 2.7.6.2-33　12 誘導心電図による QTc 間隔の要約統計量（P134：Part Ⅰ） 89
表 2.7.6.2-34　12 誘導心電図による QTc 間隔の要約統計量（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ） 90
表 2.7.6.2-35　ホスアプレピタント 115 mg を静脈内投与（1 日目）及びアプレピタント 80 mg を経口投与（2～3 日目）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要約統計量（P134：Part Ⅰ Step A） 94
表 2.7.6.2-36　ホスアプレピタント 150 mg 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の要約統計量（P134：Part Ⅰ Step B） 96
表 2.7.6.2-37　ホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときの血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax（P134：Part Ⅰ Step B） 97
表 2.7.6.2-38　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A） 98
表 2.7.6.2-39　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（74 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B） 99

表 2.7.6.2-40　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A） 100
表 2.7.6.2-41　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（74 mg/m^2）を経口投与したときのアプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B） 101
表 2.7.6.2-42　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A） 103
表 2.7.6.2-43　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（1.3 mg/kg）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B） 104
表 2.7.6.2-44　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）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要約統計量（P134：PartⅣ） 106
表 2.7.6.2-45　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）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要約統計量（P134：PartⅣ） 107
表 2.7.6.2-46　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）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要約統計量（P134：PartⅣ） 108
表 2.7.6.2-47　年齢層別の血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax の要約統計量（P134：Part Ⅴ） 110
表 2.7.6.2-48　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）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要約統計量（P134：Part Ⅴ） 111
表 2.7.6.2-49　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）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要約統計量（P134：Part Ⅴ） 112
表 2.7.6.2-50　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）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要約統計量（P134：Part Ⅴ） 113

表 2.7.6.2-51　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの 1 日目の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの統計解析（P134：Part Ⅰ） 115
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208） 122
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（P208：初回コース） 131
表 2.7.6.3-3　治験スケジュール（P208：2～6 コース） 134
表 2.7.6.3-4　被験者の内訳（P208：初回コース） 136
表 2.7.6.3-5　被験者の内訳（P208：2～6 コース） 137
表 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（P208） 138
表 2.7.6.3-7　アプレピタントの曝露の程度（P208：初回コース） 146
表 2.7.6.3-8　アプレピタントの曝露の程度（P208：2～6 コース） 148
表 2.7.6.3-9　Complete Response の患者割合（ITT）（P208：初回コース） 149
表 2.7.6.3-10　嘔吐なしの患者割合（ITT）（P208：初回コース） 150
表 2.7.6.3-11　急性期における嘔吐の頻度別患者割合（ITT）（P208：初回コース） 150
表 2.7.6.3-12　遅発期における嘔吐の頻度別患者割合（ITT）（P208：初回コース） 151
表 2.7.6.3-13　救済治療なしの患者割合（ITT）（P208：初回コース） 152
表 2.7.6.3-14　サブグループごとの全期間における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース） 154
表 2.7.6.3-15　サブグループごとの急性期における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース） 155
表 2.7.6.3-16　サブグループごとの遅発期における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース） 156
表 2.7.6.3-17　有害事象の要約（P208：初回コース） 157
表 2.7.6.3-18　年齢別の有害事象の要約（P208：初回コース） 158
表 2.7.6.3-19　有害事象の要約（P208：2～6 コース） 160
表 2.7.6.3-20　年齢別の有害事象の要約（P208：2～6 コース） 160
表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース） 162
表 2.7.6.3-22　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：初回コース） 169
表 2.7.6.3-23　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：2～6 コース） 171
表 2.7.6.3-24　副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース） 175
表 2.7.6.3-25　副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P208：2～6 コース） 176

表 2.7.6.3-26　死亡例一覧表（P208） 178
表 2.7.6.3-27　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（初回コース）（P208） 180
表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（2～6 コース）（P208） 182
表 2.7.6.3-29　投与中止に至った有害事象一覧（P208：初回コース） 184
表 2.7.6.3-30　投与中止に至った有害事象一覧（P208：2～6 コース） 186
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7847-01） 189
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（ONO-7847-01） 195
表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7847-01） 198
表 2.7.6.4-4　全期間における Complete Response の患者割合（ONO-7847-01） 201
表 2.7.6.4-5　急性期及び遅発期における Complete Response の患者割合（ONO-7847-01） 201
表 2.7.6.4-6　Complete Protection の患者割合（ONO-7847-01） 202
表 2.7.6.4-7　Total Control の患者割合（ONO-7847-01） 202
表 2.7.6.4-8　嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-01） 203
表 2.7.6.4-9　有意な悪心なしの患者割合（ONO-7847-01） 203
表 2.7.6.4-10　悪心なしの患者割合（ONO-7847-01） 204
表 2.7.6.4-11　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-01） 204
表 2.7.6.4-12　嘔吐の頻度（ONO-7847-01） 205
表 2.7.6.4-13　悪心の程度（ONO-7847-01） 207
表 2.7.6.4-14　有害事象の要約（ONO-7847-01） 210
表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01） 211
表 2.7.6.4-16　副作用の項目別発現頻度（ONO-7847-01） 220
表 2.7.6.4-17　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-7847-01） 223
表 2.7.6.4-18　注射部位反応の発現頻度（ONO-7847-01） 224
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（P017L1） 226
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（P017L1） 231
表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P017L1） 233
表 2.7.6.5-4　Complete Response（全期間）の患者割合（P017L1） 236
表 2.7.6.5-5　Complete Response（急性期，遅発期）の患者割合（P017L1） 236
表 2.7.6.5-6　各評価項目（Complete Protection，Total Control，嘔吐なし，有意な悪心なし，悪心なし，救済治療なし）の患者割合（P017L1） 237

表 2.7.6.5-7　CINV に対して「日常生活への影響なし」となった患者割合（全期間）（P017L1） 239
表 2.7.6.5-8　嘔吐の頻度（全期間）（P017L1） 240
表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（P017L1） 241
表 2.7.6.5-10　有害事象の発現頻度（P017L1） 243
表 2.7.6.5-11　副作用の発現頻度（P017L1） 256
表 2.7.6.5-12　死亡の原因となった有害事象発現頻度（P017L1） 259
表 2.7.6.5-13　重篤な有害事象の発現頻度（P017L1） 261
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（P097） 267
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（P097） 272
表 2.7.6.6-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P097） 274
表 2.7.6.6-4　Complete Response の患者割合（P097：第 1 部，初回コース） 277
表 2.7.6.6-5　嘔吐なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース） 277
表 2.7.6.6-6　悪心なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース） 278
表 2.7.6.6-7　全期間の嘔吐頻度別患者割合（P097：第 1 部，初回コース） 278
表 2.7.6.6-8　救済治療なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース） 279
表 2.7.6.6-9　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P097：初回コース） 281
表 2.7.6.6-10　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P097：コース 2～10） 282
表 2.7.6.6-11　有害事象（臨床所見）の発現頻度の差（P097：第 1 部，初回コース） 282
表 2.7.6.6-12　有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P097：初回コース） 284
表 2.7.6.6-13　有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P097：コース 2～10） 286
表 2.7.6.6-14　死亡例一覧表（P097） 288
表 2.7.6.6-15　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（P097：初回コース） 289
表 2.7.6.6-16　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（P097：コース 2～10） 290
表 2.7.6.6-17　重篤な有害事象一覧表（臨床所見）（P097：初回コース） 291
表 2.7.6.6-18　重篤な有害事象一覧表（臨床所見）（P097：コース 2～10） 292
表 2.7.6.6-19　重篤な有害事象一覧表（臨床検査値）（P097：コース 2～10） 293
表 2.7.6.6-20　青少年の悪性腫瘍患者及び健康成人における薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何平均値の比の要約（P097） 296

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-7847-03） 297
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ONO-7847-03） 303
表 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7847-03） 306
表 2.7.6.7-4　Complete Response の患者割合（ONO-7847-03） 312
表 2.7.6.7-5　嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-03） 313
表 2.7.6.7-6　嘔吐なしの 1 日ごとの患者割合（ONO-7847-03） 314
表 2.7.6.7-7　救済治療なしの患者割合（ONO-7847-03） 315
表 2.7.6.7-8　悪心なし（全期間）の患者割合（ONO-7847-03） 316
表 2.7.6.7-9　嘔吐の頻度別の患者割合（ONO-7847-03） 317
表 2.7.6.7-10　有害事象及び副作用の要約（ONO-7847-03） 321
表 2.7.6.7-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-7847-03） 323
表 2.7.6.7-12　ONO-7847 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（ONO-7847-03） 333
表 2.7.6.7-13　最終モデルのモデル式（ONO-7847-03） 335
表 2.7.6.7-14　最終モデルにおける PPK パラメータ推定値（ONO-7847-03） 335
表 2.7.6.7-15　ONO-7847 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のベイズ推定値（ONO-7847-03） 336
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-7436-03） 337
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（ONO-7436-03） 344
表 2.7.6.8-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7436-03） 346
表 2.7.6.8-4　Complete Response の患者割合（ONO-7436-03） 349
表 2.7.6.8-5　嘔吐なしの患者割合（ONO-7436-03） 349
表 2.7.6.8-6　嘔吐の頻度別の患者割合（ONO-7436-03） 351
表 2.7.6.8-7　悪心なしの患者割合（ONO-7436-03） 351
表 2.7.6.8-8　救済治療なしの患者割合（ONO-7436-03） 352
表 2.7.6.8-9　有害事象の要約（ONO-7436-03） 354
表 2.7.6.8-10　有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-7436-03） 355
表 2.7.6.8-11　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-7436-03） 358
表 2.7.6.8-12　重篤な有害事象一覧表（ONO-7436-03） 359
表 2.7.6.8-13　小児及び成人の悪性腫瘍患者に ONO-7436 125/80 mg を投与したときの血漿中 ONO-7436 の薬物動態パラメータ（ONO-7436-03） 361

図

図 2.7.6.1-1　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの平均血漿中 ONO-7847 濃度推移（ONO-7847-02） 21
図 2.7.6.1-2　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの平均血漿中アプレピタント濃度推移（ONO-7847-02） 24
図 2.7.6.1-3　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02） 27
図 2.7.6.1-4　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW)及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02） 28
図 2.7.6.1-5　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 0.6 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02） 29
図 2.7.6.1-6　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 0.6 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW)及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02） 30
図 2.7.6.1-7　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 15 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02） 31
図 2.7.6.1-8　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 15 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW)及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02） 32
図 2.7.6.2-1　ホスアプレピタント 115 mg を静脈内投与（1 日目）及びアプレピタント 80 mg を経口投与（2～3 日目）したときの血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移（P134：Part Ⅰ Step A） 93
図 2.7.6.2-2　ホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与（1 日目）したときの血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移（P134：Part Ⅰ Step B） 95
図 2.7.6.2-3　Part Ⅱ Step A 及び Step B における年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値） 105
図 2.7.6.2-4　PartⅣにおⅠる年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値） 109

図 2.7.6.2-5　PartⅤにおける年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値）..... 114
図 2.7.6.2-6　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの AUC24h（P134：Part Ⅰ）..... 116
図 2.7.6.2-7　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの Cmax（P134：Part Ⅰ）..... 117
図 2.7.6.2-8　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの C24h（P134：Part Ⅰ）..... 118
図 2.7.6.2-9　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの CL/F（P134：Part Ⅰ）..... 119
図 2.7.6.3-1　Kaplan-Meier 法による全期間の初回嘔吐までの時間の推移（ITT）（P208：初回コース）..... 151
図 2.7.6.3-2　Kaplan-Meier 法による全期間の初回救済治療までの時間の推移（ITT）（P208：初回コース）..... 153
図 2.7.6.4-1　症例の内訳（ONO-7847-01）..... 197
図 2.7.6.4-2　初回嘔吐発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ONO-7847-01）..... 208
図 2.7.6.4-3　初回救済治療までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ONO-7847-01）..... 209
図 2.7.6.5-1　症例の内訳（P017L1）..... 232
図 2.7.6.5-2　Kaplan-Meire 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移（P017L1）..... 238
図 2.7.6.6-1　Kaplan-Meier 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移（P097：第 1 部，初回コース）..... 278
図 2.7.6.6-2　Kaplan-Meier 法による全期間の救済治療なしの患者割合の推移（P097：第 1 部，初回コース）..... 279
図 2.7.6.6-3　青少年の悪性腫瘍患者及び健康成人にアプレピタント 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（P097）..... 295
図 2.7.6.7-1　被験者の内訳（ONO-7847-03）..... 304
図 2.7.6.7-2　Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移（ONO-7847-03）..... 318
図 2.7.6.7-3　Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（ONO-7847-03）..... 319
図 2.7.6.7-4　Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移（ONO-7847-03）..... 320

図 2.7.6.7-5　ONO-7847 を単回静脈内投与したときの平均血漿中アプレピタント濃度の推移（ONO-7847-03） 332
図 2.7.6.7-6　血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの年齢層間の比較（Cmax 及び AUCinf）（ONO-7847-03） 334
図 2.7.6.8-1　被験者の内訳（ONO-7436-03） 345
図 2.7.6.8-2　Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの（全期間）患者割合の推移（FAS）（ONO-7436-03） 350
図 2.7.6.8-3　Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移（FAS）（ONO-7436-03） 353

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
ALP（AL-P）	アルカリホスファターゼ
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）
AN	割付け番号
ANC	末梢絶対好中球数
APaT	All Patients-as-Treated
ASaT	All Subjects 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）
AUC	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
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
AUC48h	時間 0 から投与開始後 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC72h	時間 0 から投与開始後 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index
BUN	尿素窒素
BW	Body Weight
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
Ca	カルシウム
CI	信頼区間
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CK（CPK）	クレアチンホスホキナーゼ（クレアチニンホスキナーゼ）
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけ上の全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CSLA	臨床的に意味のある臨床検査値異常
CTCAE	有害事象共通用語規準（共通毒性規準）
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	Full Analysis Set
FLIE	Functional Living Index-Emesis
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
H	ヒスタミン
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ン（セロトニン）
ID	Identification

用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内投与
IVRS	Interactive Voice Response System
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
LLOQ	定量下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
Mg	マグネシウム
MITT	Modified Intention-to-treat
Na	ナトリウム
NCI	米国立癌研究所
NK	ニューロキニン
N.S.	Not Significant
PK	薬物動態
PO	経口投与
PP	Per Protocol
PPK	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set
PS	Performance Status
PT	基本語 <MedDRA 用語>
Q	コンパートメント間の移行クリアランス
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>
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	消失半減期
VAS	視覚的アナログ尺度
Vss	定常状態分布容積
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
薬物動態 （参考資料）	ONO-7847-02	5.3.3.1-1	薬物動態 安全性 忍容性	90 名 （実薬 72 名， プラセボ 18 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間比較	ホスアプレピタント，150 mg （0.6 mg/mL 30 分，1.0 mg/mL 30 分， 1.5 mg/mL 15 分，1.5 mg/mL 30 分）， 単回投与，静脈内	健康成人男性	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	P134	5.3.3.2-1	薬物動態 安全性 有効性	延べ 123 名	非盲検 無作為化	Part I Step A： ホスアプレピタント 115 mg，単回投与（1 日目），静脈内 アプレピタント 80 mg（2～3 日目），1 日 1 回投与，経口	小児 悪性腫瘍患者	3 日間	完了 最終報告書
						Part I Step B ホスアプレピタント 150 mg，単回投与，静脈内		単回投与	
						Part II Step A アプレピタント成人 80 mg 当量，単回投与，経口		単回投与	
						Part II Step B アプレピタント成人 125 mg 当量，単回投与，経口		単回投与	
						Part III（被験薬の投与なし）		-	
						Part IV アプレピタント成人 125 mg 当量（1 日目），80 mg 相当量（2～3 日目，1 日 1 回投与，経口		3 日間	
						Part V ホスアプレピタント成人 150 mg 当量，単回投与，静脈内		単回投与	

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（参考資料）	P208	5.3.5.1-1	有効性 安全性	307 名	無作為化 二重盲検 実薬対照	【12 歳以上 17 歳以下】 アプレピタント Cap 125 mg（1 日目），経口 アプレピタント Cap 80 mg（2，3 日目），経口 【生後 6 カ月以上 12 歳未満】 アプレピタント PFS 3.0 mg/kg（1 日目），経口 アプレピタント PFS 2.0 mg/kg（2，3 日目），経口	小児 悪性腫瘍患者	3 日間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	ONO-7847-01	5.3.5.1-2	有効性 安全性	347 名 （ホスアプレピタント 174 名，標準治療 173 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間比較	ホスアプレピタント成人 150 mg，単回投与，静脈内	成人 悪性腫瘍患者	単回投与	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	P017L1	5.3.5.1-3	有効性 安全性	2322 名 （ホスアプレピタント 1147 名，アプレピタント 1175 名）	二重盲検 無作為化 並行群間比較 非劣性	ホスアプレピタント，150 mg（1 日目），単回投与，静脈内，又はアプレピタント，125 mg（1 日目），80 mg（2～3 日目）1 日 1 回投与，経口	成人 悪性腫瘍患者	ホスアプレピタント 単回投与 又は アプレピタント 3 日間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	P097	5.3.5.1-4 5.3.5.1-5 5.3.5.1-6	安全性 薬物動態 有効性	50 名 （実薬 32 名，プラセボ 18 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間比較	125 mg（1 日目），80 mg（2～3 日目），1 日 1 回投与，経口	小児 悪性腫瘍患者	3 日間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（評価資料）	ONO-7847-03	5.3.5.2-1	安全性 有効性 薬物動態	27 名	非盲検 非対照	12 歳以上 18 歳以下 150 mg 単回静脈内投与 生後 6 カ月以上 12 歳未満 3 mg/kg 単回静脈内投与（上限 150 mg）	小児 悪性腫瘍患者	1 日間	完了 最終報告書
薬物動態（参考資料）	ONO-7436-03	5.3.5.2-3 5.3.5.2-4	安全性 薬物動態 有効性	22 名	非盲検 非対照	125 mg（1 日目），80 mg（2～3 日目），1 日 1 回投与，経口	小児 悪性腫瘍患者	3 日間	完了 最終報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

2.7.6.1 ONO-7847 第Ⅰ相試験－単回静脈内投与試験－（ONO-7847-02）（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-7847-02）

治験の標題	ONO-7847 第Ⅰ相試験－単回静脈内投与試験－
治験実施計画書番号	ONO-7847-02
治験実施施設	1 施設（日本）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅰ相　臨床薬理試験
目的	日本人の健康成人男性を対象に，ONO-7847 を各種濃度で，単回静脈内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する．
試験デザイン	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本治験は，日本人の健康成人男性を対象に，ONO-7847 を各種濃度で，単回静脈内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討することを目的に，プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較試験である．ONO-7847 150 mg/person（以下「150 mg」とする）を 1.0 mg/mL に調製した溶液を投与する群（投与時間は 30 分）をコントロール群とし，Cohort 毎に ONO-7847 150 mg の投与濃度が異なる投与群（Cohort A 及び B），投与濃度と投与時間が異なる投与群（Cohort C）及びプラセボ投与群（すべての Cohort）を設定した．
対象	日本人の健康成人男性
選択基準	1）日本人の健康成人男性 2）年齢（同意取得時）：20 歳以上，35 歳以下 3）BMI*：18.5 以上，25.0 未満 *：BMI（Body Mass Index）＝体重(kg)／(身長(m))^{2}で算出
除外基準	1）呼吸器系，循環器系，中枢神経系，消化器系，肝臓，腎臓，造血機能及び内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者あるいはこれらの既往を有する者で，治験責任医師又は治験分担医師が安全性上，本治験の対象として不適当と判定した者 2）治験薬投与前 2 週間以内に薬剤を使用した者若しくは治験期間中に薬剤の使用が見込まれる者で，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者 3）治験薬投与前に他のすべての治験薬（臨床研究による未承認薬投与も含む）の投与終了後 4 カ月を経過していない者 4）治験薬投与前 3 カ月以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），1 カ月以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 2 週間以内に血漿・血小板成分献血をした者あるいは治験薬投与前 3 カ月以内に輸血をした者 5）過度の（1 日あたりコーヒー4 杯を超える量に相当）コーヒー，茶，コーラ又は他のカフェインを含む飲料を摂取する者 6）薬物，食物に対するアレルギーの既往のある者及びポリソルベート 80*に対する過敏症の既往のある者 7）薬物依存，アルコール依存などの既往歴のある者又は治験実施計画書に規定された期間の禁酒・禁煙ができない者 8）治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，臨床検査，理学的検査，心電図検査において本治験の対象として不適当と判定した者 9）過去に本治験薬又はアプレピタントと同一成分の薬剤の投与を受けた者 10）その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者 *：添加剤

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-7847-02）（続き）

<table>
<tr><td>投与方法</td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="6">単回静脈内投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cohort</td><td colspan="2">Cohort A</td><td colspan="2">Cohort B</td><td colspan="2">Cohort C</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量
(mg/person)</td><td colspan="2">150</td><td colspan="2">150</td><td colspan="2">150</td></tr>
<tr><td colspan="2">輸液量
(mL)</td><td>150</td><td>100</td><td>150</td><td>250</td><td>150</td><td>100</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与濃度
(mg/mL)</td><td>1.0</td><td>1.5</td><td>1.0</td><td>0.6</td><td>1.0</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与時間
(min)</td><td colspan="2">30</td><td colspan="2">30</td><td>30</td><td>15</td></tr>
<tr><td rowspan="3">被験者数
(名)</td><td>ONO-7847</td><td>8</td><td>16</td><td>8</td><td>16</td><td>8</td><td>16</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="6">各 Cohort　ONO-7847 投与群：24 名
プラセボ投与群：6 名　計 90 名</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>1）安全性
自覚症状，他覚所見，理学的検査（血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重），心電図検査（12 誘導心電図），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），注射部位反応（疼痛，紅斑，硬結，血栓性静脈炎）
2）薬物動態
血漿中 ONO-7847 濃度及び血漿中アプレピタント濃度</td></tr>
<tr><td>統計的手法</td><td>1）解析対象集団
本治験の安全性に関する解析対象集団は治験薬が投与されたすべての被験者の集団とした．また，安全性情報の報告は治験薬が投与されたすべての被験者について行った．薬物動態解析対象集団については，ONO-7847 が適切に投与された被験者であり，薬物動態を評価する上で十分な回数の採血がなされ，適正な血漿中濃度測定結果が得られた被験者を血漿中薬物動態の解析対象集団とした．
2）背景因子
頻度分布，若しくは要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）を算出した．
3）臨床検査値，理学的検査値及び心電図検査値
臨床検査値，理学的検査値及び心電図検査値の各項目に対して各時間の実測値及び変化量の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）又は頻度分布を示した．
4）有害事象
有害事象（臨床検査値，理学的検査値及び心電図検査値の異常変動を含む）の発現頻度を集計した．
5）薬物動態
血漿中 ONO-7847 濃度及び血漿中アプレピタント濃度から基本的な薬物動態パラメータ（Cmax，AUC，Tmax，T1/2，CL など）を算出した．また，必要に応じて血漿中濃度と安全性の評価項目や副作用との関係について解析を行い別途報告することとした．</td></tr>
</table>

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬を投与された被験者の主な人口統計学的特性の要約統計量を表 2.7.6.1-2 に示した.

表 2.7.6.1-2 主な人口統計学的特性の要約統計量（ONO-7847-02）

解析対象集団：登録症例

投与群	投与量 投与濃度 投与時間	プラセボ[a)]	150 mg 0.6 mg/mL 30 分	150 mg 1.0 mg/mL 30 分	150 mg 1.5 mg/mL 15 分	150 mg 1.5 mg/mL 30 分
対象例数		18	16	24	16	16
性別	男性	18 (100.0)	16 (100.0)	24 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
年齢	平均値	26.2	26.0	25.7	23.8	25.6
(歳)	標準偏差	4.0	4.0	4.2	3.3	4.4
	最小値	21	21	20	20	20
	中央値	25.0	25.0	25.0	23.5	25.0
	最大値	34	35	33	32	33
身長	平均値	170.27	171.89	170.08	171.75	170.94
(cm)	標準偏差	6.61	4.84	5.69	5.16	6.44
	最小値	159.8	163.0	159.2	164.4	156.7
	中央値	169.80	170.80	171.70	171.05	170.35
	最大値	183.5	179.5	179.8	185.8	181.7
体重	平均値	60.94	62.68	62.67	62.17	64.28
(kg)	標準偏差	6.83	7.13	6.52	6.59	8.15
	最小値	51.4	51.0	52.5	51.6	51.7
	中央値	60.90	60.35	62.15	61.60	64.20
	最大値	73.4	76.0	74.5	73.7	82.0
BMI	平均値	20.98	21.21	21.64	21.05	21.98
	標準偏差	1.50	2.17	1.68	1.70	2.14
	最小値	18.8	18.6	18.5	18.6	18.6
	中央値	20.90	20.90	21.80	21.25	21.45
	最大値	24.9	24.9	24.9	23.6	24.9

() 内は%を示す.

a) 各投与群のプラセボを併合.

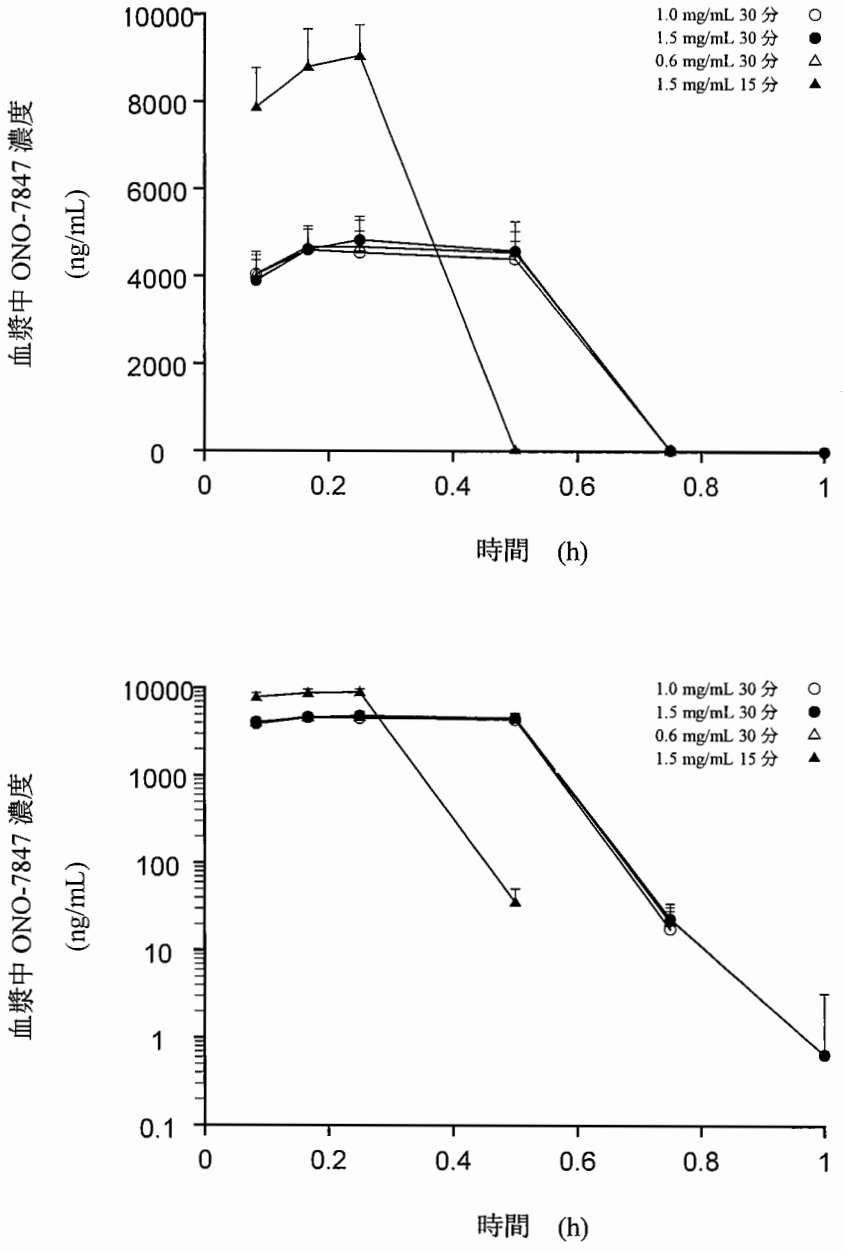
2.7.6.1.3 薬物動態の結果

(1) 血漿中 ONO-7847 濃度

日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法（0.6 mg/mL 30 分投与，1.0 mg/mL 30 分投与，1.5 mg/mL 15 分投与，1.5 mg/mL 30 分投与）で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-7847 濃度推移を図 2.7.6.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した.

血漿中 ONO-7847 濃度は投与開始後 15 分でほぼ定常となり，ONO-7847 の Cmax は投与時間に依存し，15 分投与時（1.5 mg/mL 15 分投与群）では 30 分投与時（1.0 mg/mL 30 分投与群，1.5 mg/mL 30 分投与群，及び 0.6 mg/mL 30 分投与群）の約 2 倍であった．また，血漿中 ONO-7847 は，いずれの投与群においても投与終了後速やかに消失した.

図 2.7.6.1-1　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの平均血漿中 ONO-7847 濃度推移（ONO-7847-02）



平均値＋標準偏差（n＝16，1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24）
上段：縦軸線形目盛，下段：縦軸対数目盛

表 2.7.6.1-3 日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-7847 の薬物動態パラメータ（Cmax, Tmax, AUClast）（ONO-7847-02）

投与群	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)
1.0 mg/mL 30 分	24	4700 (460)	0.17 (0.17 - 0.50)	2510 (290)
1.5 mg/mL 30 分	16	4960 (520)	0.25 (0.17 - 0.50)	2630 (330)
0.6 mg/mL 30 分	16	4810 (560)	0.25 (0.17 - 0.50)	2610 (350)
1.5 mg/mL 15 分	16	9140 (790)	0.25 (0.17 - 0.25)	2900 (240)

Cmax, AUClast：平均値（標準偏差），Tmax：中央値（範囲）

表 2.7.6.1-4 日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-7847 の薬物動態パラメータ（Cmax/(DOSE/BW)，AUClast/(DOSE/BW)）（ONO-7847-02）

投与群	N	Cmax/(DOSE/BW) (ng/mL)/(mg/kg)	AUClast/(DOSE/BW) (ng·h/mL)/(mg/kg)
1.0 mg/mL 30 分	24	1950 (200)	1040 (130)
1.5 mg/mL 30 分	16	2110 (240)	1120 (130)
0.6 mg/mL 30 分	16	2000 (230)	1090 (150)
1.5 mg/mL 15 分	16	3770 (380)	1200 (130)

平均値（標準偏差）

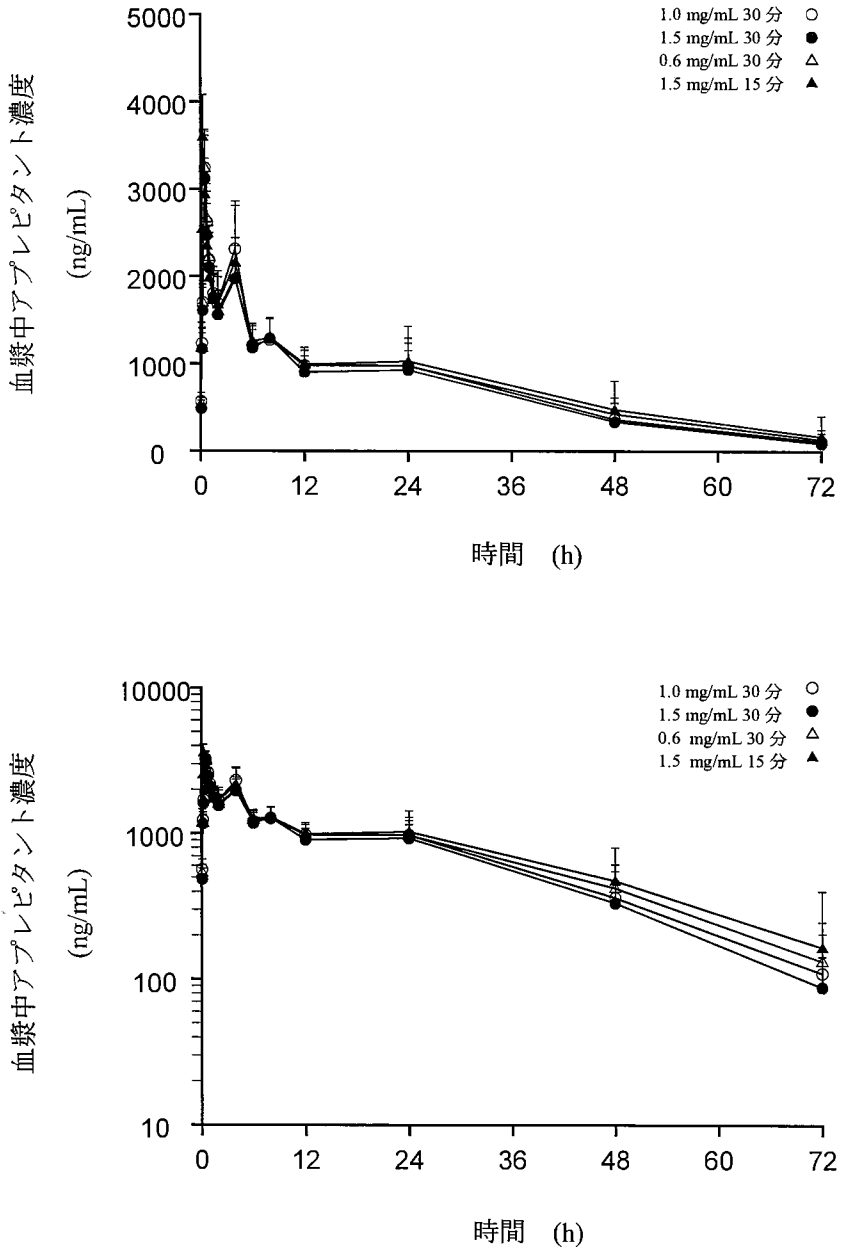
(2) 血漿中アプレピタント濃度

日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法（1.0 mg/mL 30 分投与，1.5 mg/mL 30 分投与，0.6 mg/mL 30 分投与，1.5 mg/mL 15 分投与）で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した．また，血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax/(DOSE/BW)，AUCinf，AUCinf/(DOSE/BW)）を投与群間で比較した結果を表 2.7.6.1-7 に，薬物動態パラメータの分布を投与群間で比較した結果を図 2.7.6.1-3～図 2.7.6.1-8 に示した．

1.0 mg/mL 30 分投与群に対する 1.5 mg/mL 30 分投与群の各パラメータの幾何平均値の比（90％信頼区間）は，Cmax が 0.95（0.88，1.02），AUCinf が 0.94（0.82，1.08），Cmax/(DOSE/BW)が 0.97（0.91，1.03）及び AUCinf/(DOSE/BW)が 0.96（0.84，1.10），1.0 mg/mL 30 分投与群に対する 0.6 mg/mL 30 分投与群の各パラメータの幾何平均値の比

（90％信頼区間）は，Cmax が 0.98（0.92，1.05），AUCinf が 1.04（0.90，1.21），Cmax/(DOSE/BW)が 0.98（0.92，1.06）及び AUCinf/(DOSE/BW)が 1.04（0.90，1.21）であった．薬物動態パラメータの分布の範囲は，1.0 mg/mL 30 分投与群と 1.5 mg/mL 30 分投与群，又は 0.6 mg/mL 30 分投与群で類似していた．また，1.0 mg/mL 30 分投与群に対する 1.5 mg/mL 15 分投与群の各パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 1.09（1.02，1.17），AUCinf が 1.08（0.89，1.30），Cmax/(DOSE/BW)が 1.09（1.01，1.17）及び AUCinf/(DOSE/BW)が 1.07（0.88，1.30）であった．薬物動態パラメータの分布の範囲に 1.0 mg/mL 30 分投与群と 1.5 mg/mL 15 分投与群で大きな差異は認められなかった．

図 2.7.6.1-2　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で単回静脈内投与したときの平均血漿中アプレピタント濃度推移（ONO-7847-02）



平均値＋標準偏差（n＝16，1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24）
上段：縦軸線形目盛，下段：縦軸対数目盛

表 2.7.6.1-5 日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL，Vss）（ONO-7847-02）

投与群	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vss (L)
1.0 mg/mL 30 分	24	3280 (370)	0.50 (0.50 - 4.0)	51900 (13700)	54800 (16600)	15 (5)	2.55 (0.62)	51.9 (11.0)
1.5 mg/mL 30 分	16	3120 (490)	0.50 (0.50 - 0.50)	48600 (10500)	50600 (11700)	14 (3)	2.69 (0.60)	53.8 (11.8)
0.6 mg/mL 30 分	16	3240 (440)	0.50 (0.50 - 0.50)	53300 (12800)	54400* (13200)	16 (5)	2.52* (0.59)	54.0* (7.7)
1.5 mg/mL 15 分	16	3600 (480)	0.25 (0.25 - 0.25)	56100 (21100)	54500* (15000)	17 (9)	2.59* (0.82)	55.2* (10.2)

Cmax，AUClast，AUCinf，CL，Vss：平均値（標準偏差），Tmax：中央値（範囲）
*：n＝15

表 2.7.6.1-6 日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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（Cmax/(DOSE/BW)，AUClast/(DOSE/BW)，AUCinf/(DOSE/BW)）（ONO-7847-02）

投与群	N	Cmax/(DOSE/BW) (ng/mL)/(mg/kg)	AUClast/(DOSE/BW) (ng·h/mL)/(mg/kg)	AUCinf/(DOSE/BW) (ng·h/mL)/(mg/kg)
1.0 mg/mL 30 分	24	1570 (160)	24800 (6300)	26200 (7600)
1.5 mg/mL 30 分	16	1530 (210)	23800 (5100)	24800 (5700)
0.6 mg/mL 30 分	16	1560 (250)	25600 (6500)	25800* (6000)
1.5 mg/mL 15 分	16	1720 (290)	27100 (11300)	26200* (8400)

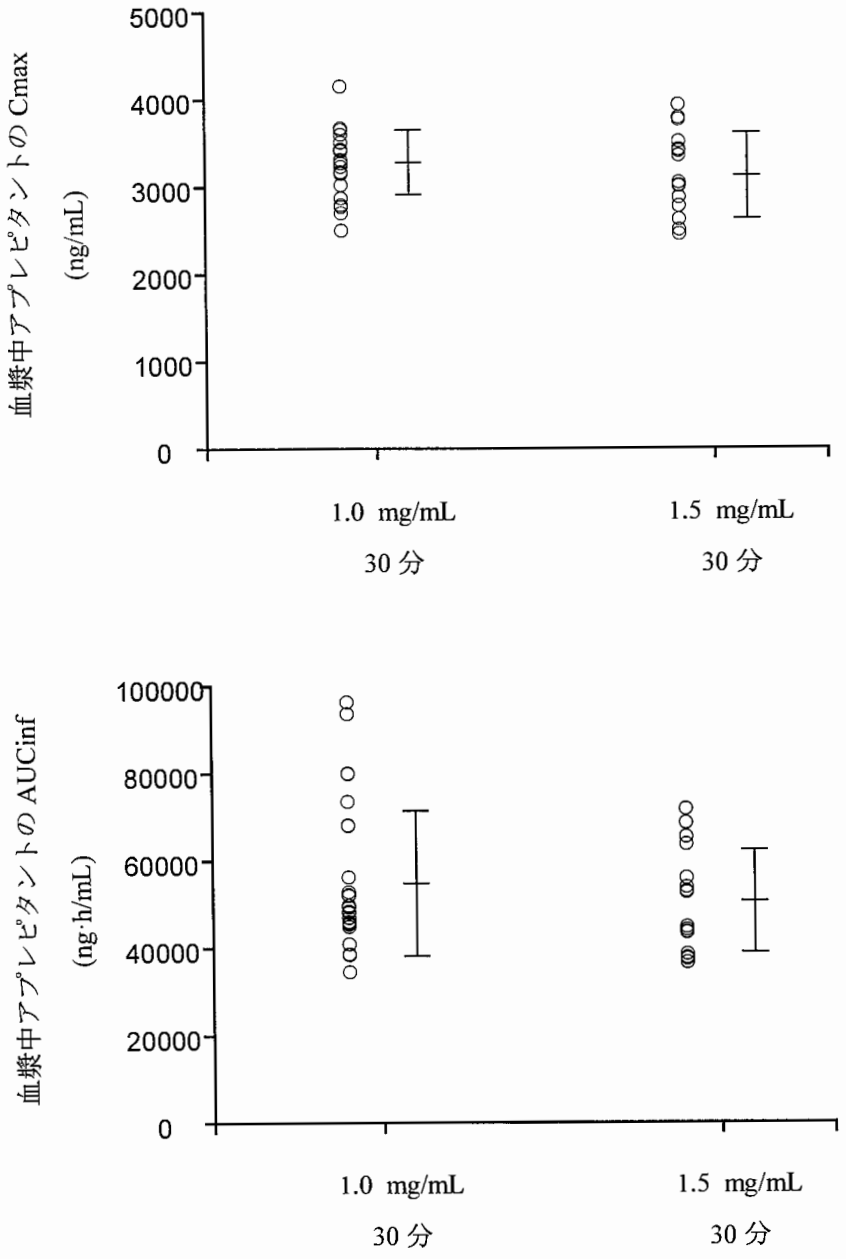
平均値（標準偏差）
*：n＝15

表 2.7.6.1-7　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を各種用法で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の群間比較（ONO-7847-02）

	N	Cmax	Cmax/(DOSE/BW)	AUCinf	AUCinf/(DOSE/BW)
1.5 mg/mL 30 分/ 1.0 mg/mL 30 分	16/24	0.95 (0.88 - 1.02)	0.97 (0.91 - 1.03)	0.94 (0.82 - 1.08)	0.96 (0.84 - 1.10)
0.6 mg/mL 30 分/ 1.0 mg/mL 30 分	16/24	0.98 (0.92 - 1.05)	0.98 (0.92 - 1.06)	1.04* (0.90 - 1.21)	1.04* (0.90 - 1.21)
1.5 mg/mL 15 分/ 1.0 mg/mL 30 分	16/24	1.09 (1.02 - 1.17)	1.09 (1.01 - 1.17)	1.08* (0.89 - 1.30)	1.07* (0.88 - 1.30)

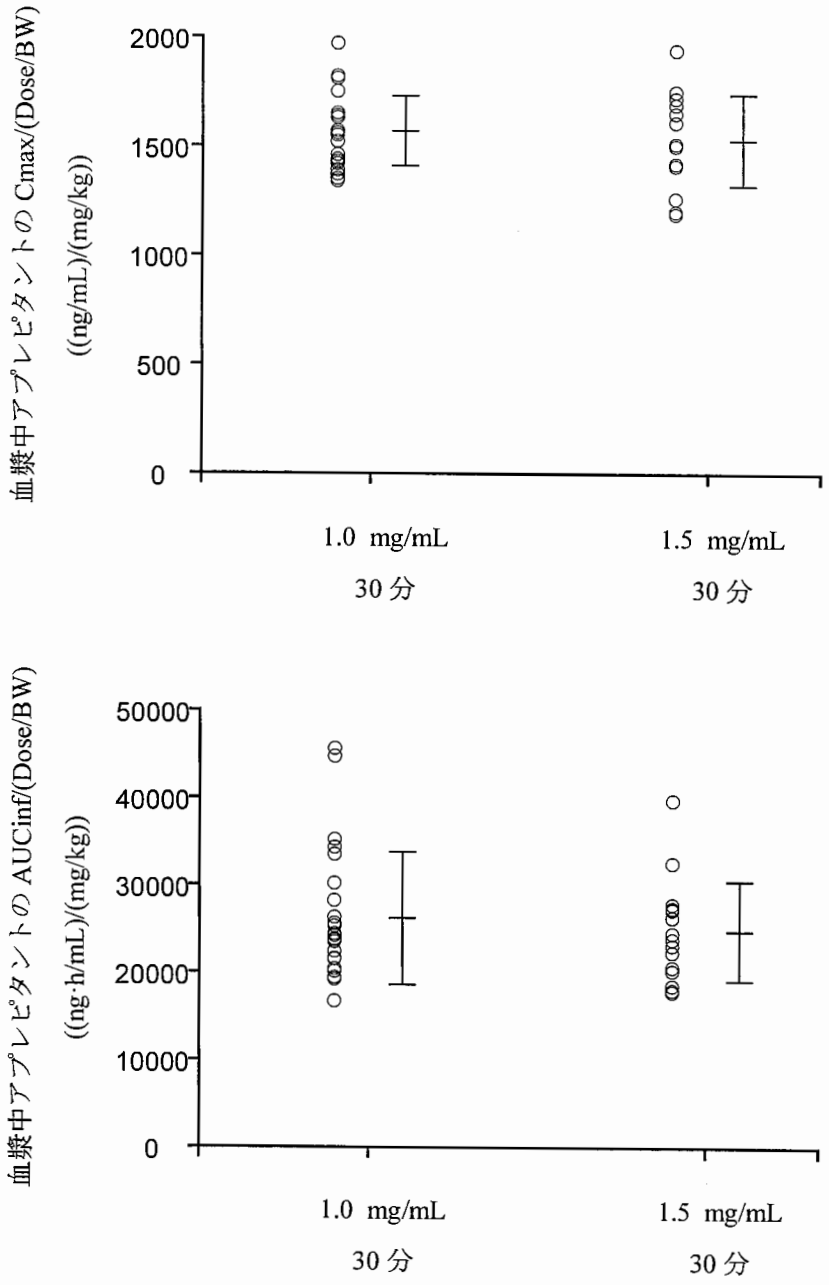
*：n＝15/24

図 2.7.6.1-3　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02）



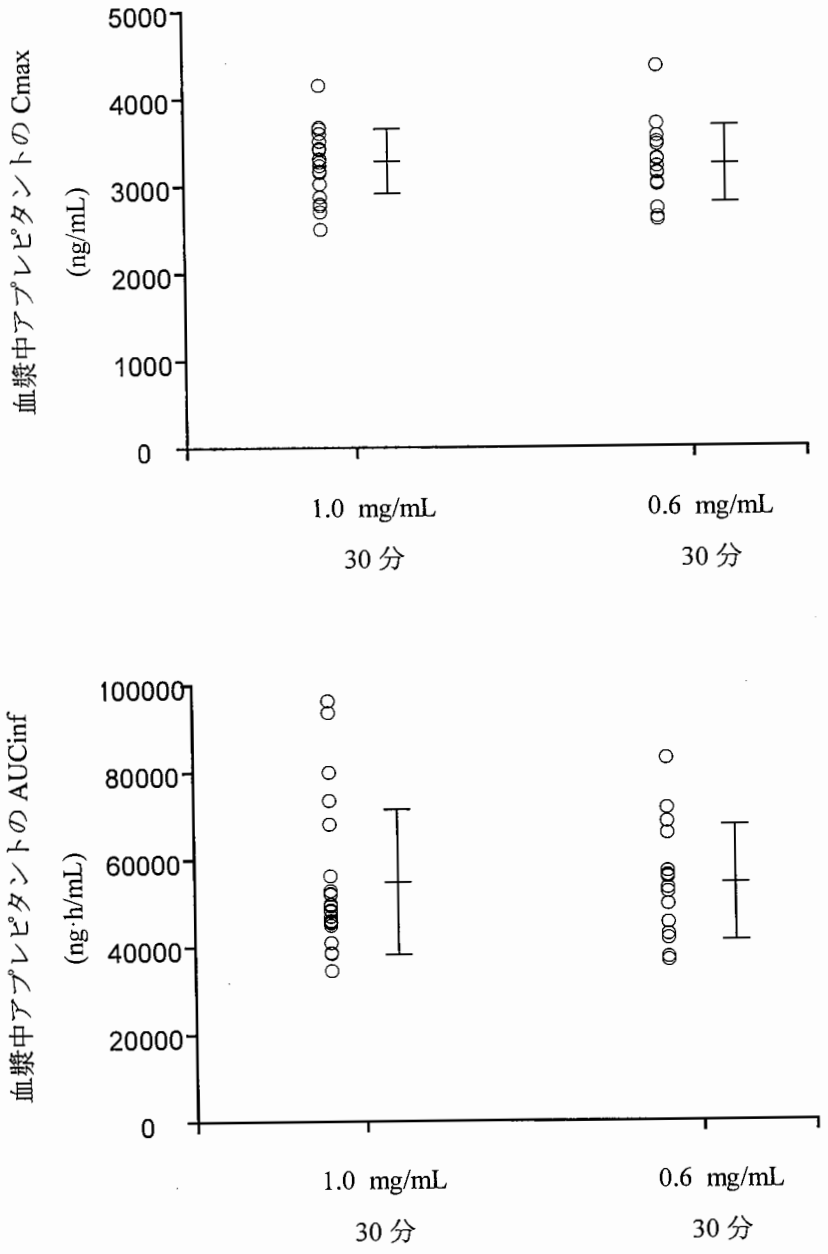
平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，1.5 mg/mL 30 分投与群：n＝16）
上段：Cmax，下段：AUCinf

図 2.7.6.1-4　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW) 及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02）



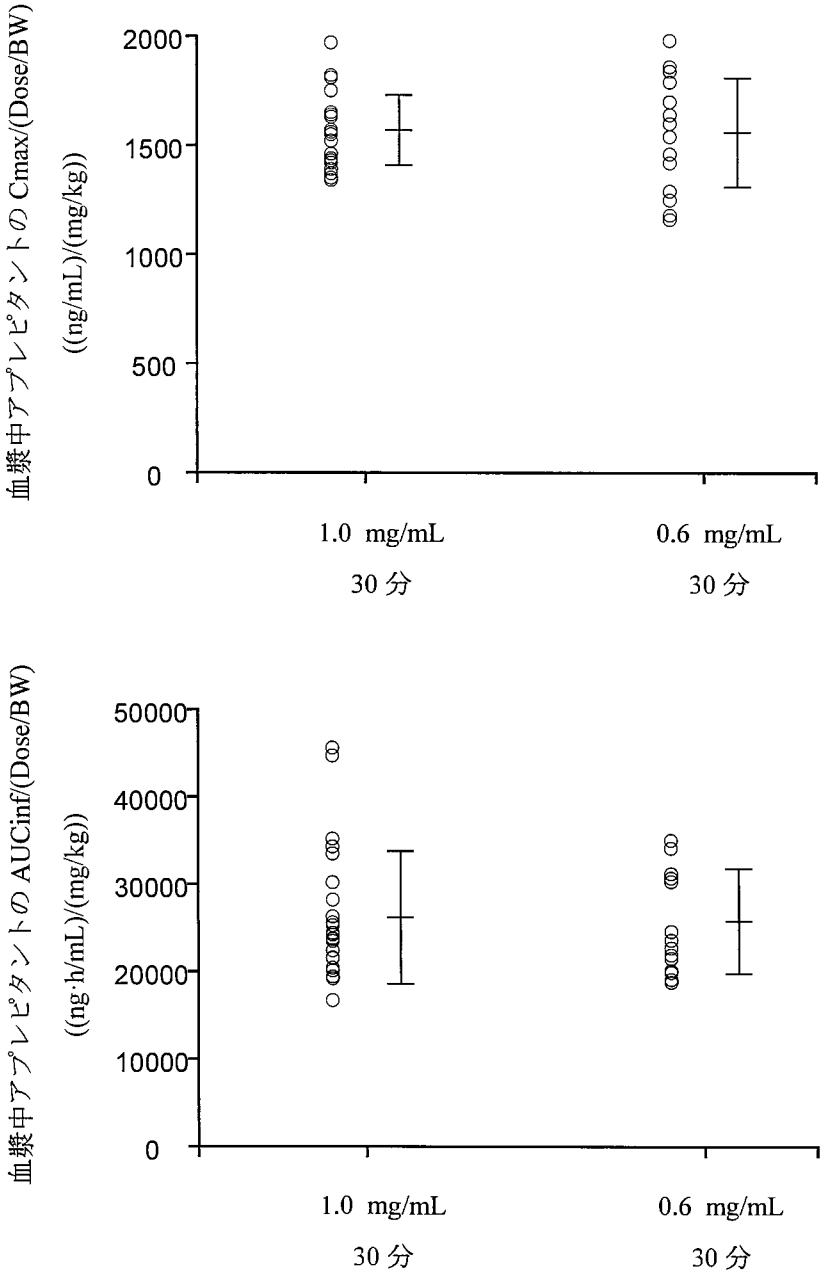
平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，1.5 mg/mL 30 分投与群：n＝16）
上段：Cmax/(DOSE/BW)，下段：AUCinf/(DOSE/BW)

図 2.7.6.1-5　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 0.6 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02）



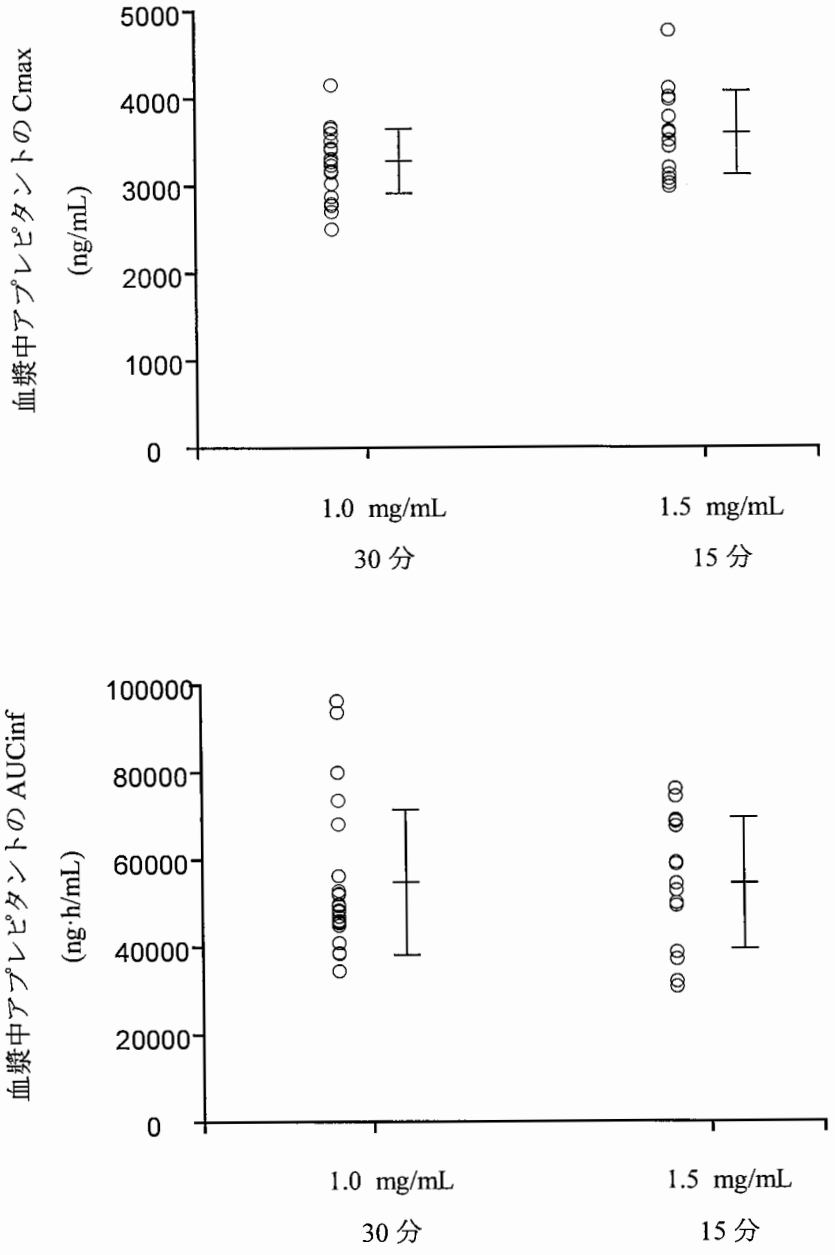
平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，0.6 mg/mL 30 分投与群：n＝16（Cmax），n＝15（AUCinf））
上段：Cmax，下段：AUCinf

図 2.7.6.1-6　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 0.6 mg/mL 30 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW) 及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02）



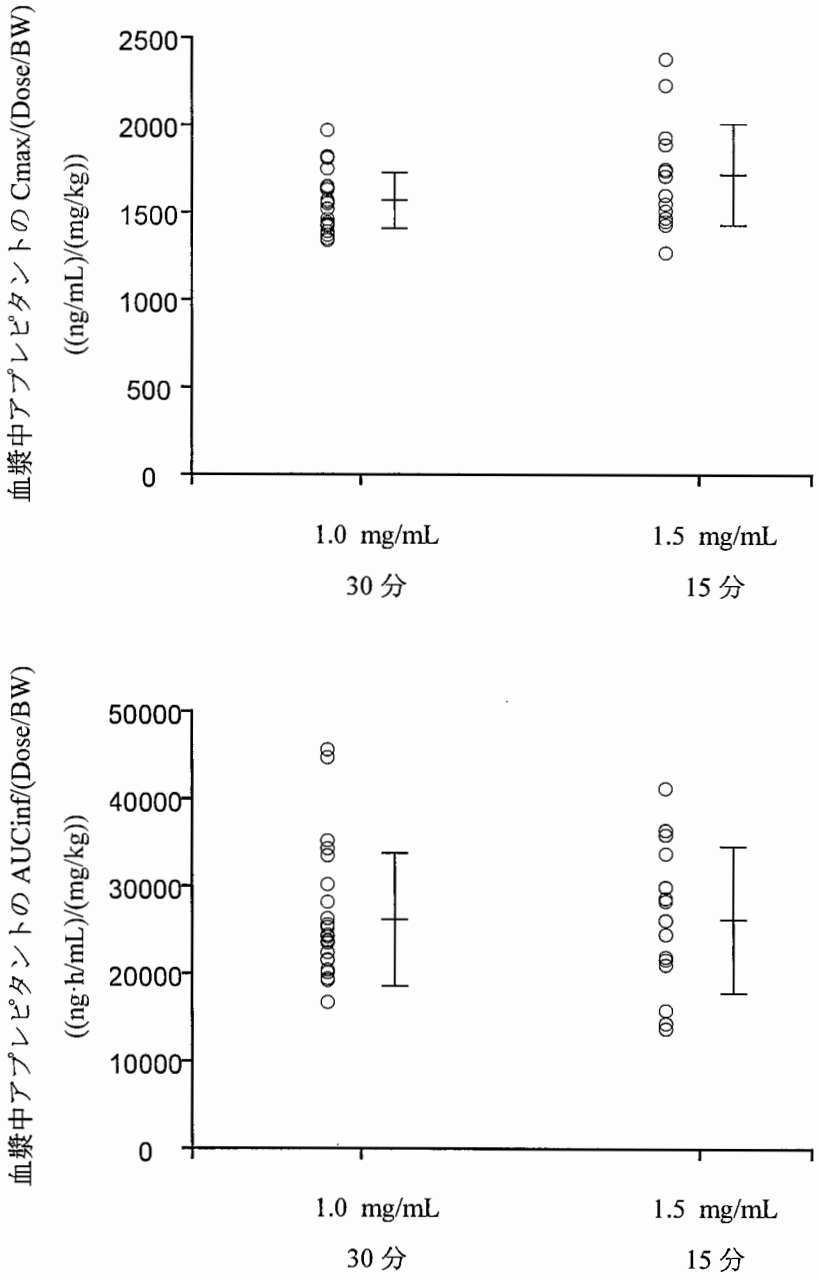
平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，0.6 mg/mL 30 分投与群：n＝16（Cmax/(DOSE/BW)），n＝15（AUCinf/(DOSE/BW)））
上段：Cmax/(DOSE/BW)，下段：AUCinf/(DOSE/BW)

図 2.7.6.1-7　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 15 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUCinf の分布（ONO-7847-02）



平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，1.5 mg/mL 15 分投与群：n＝16（Cmax），n＝15（AUCinf））
上段：Cmax，下段：AUCinf

図 2.7.6.1-8　日本人健康成人男性に ONO-7847 150 mg を 1.0 mg/mL 30 分又は 1.5 mg/mL 15 分で単回静脈内投与したときの血漿中アプレピタントの Cmax/(DOSE/BW) 及び AUCinf/(DOSE/BW)の分布（ONO-7847-02）



平均値±標準偏差（1.0 mg/mL 30 分投与群：n＝24，1.5 mg/mL 15 分投与群：n＝16（Cmax/(DOSE/BW)），n＝15（AUCinf/(DOSE/BW)））
上段：Cmax/(DOSE/BW)，下段：AUCinf/(DOSE/BW)

2.7.6.1.4 安全性の結果

1) 有害事象

(1) 有害事象の分析

有害事象の発現例数，発現率及び発現件数を表 2.7.6.1-8 に示した．

有害事象は 90 例中 26 例に 36 件認められた．認められた有害事象は，注入部位紅斑（13 例 14 件），注射部位疼痛（12 例 13 件），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，上気道の炎症（それぞれ 2 例 2 件），異常感，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，白血球数増加，好酸球百分率増加及び筋肉痛（それぞれ 1 例 1 件）であった．有害事象の程度はいずれも軽度であり，有害事象に対する処置については，上気道の炎症 1 件に対して内服薬が処置され，その他の事象は無処置であった．

表 2.7.6.1-8　有害事象の発現例数，発現率及び発現件数（ONO-7847-02）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 / 投与量 / 投与濃度 / 投与時間	プラセボ[a]				150 mg 0.6 mg/mL 30 分				150 mg 1.0 mg/mL 30 分				150 mg 1.5 mg/mL 15 分				150 mg 1.5 mg/mL 30 分			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
有害事象が発現した症例数	2	/18	(11.1)	3	3	/16	(18.8)	3	8	/24	(33.3)	13	7	/16	(43.8)	7	6	/16	(37.5)	10
全身障害および投与局所様態	1	/18	(5.6)	1	3	/16	(18.8)	3	7	/24	(29.2)	12	7	/16	(43.8)	7	5	/16	(31.3)	5
異常感	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	1	/24	(4.2)	1	0	/16	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0
注射部位疼痛	1	/18	(5.6)	1	1	/16	(6.3)	1	3	/24	(12.5)	4	3	/16	(18.8)	3	4	/16	(25.0)	4
注入部位紅斑	0	/18	(0.0)	0	2	/16	(12.5)	2	6	/24	(25.0)	7	4	/16	(25.0)	4	1	/16	(6.3)	1
臨床検査	1	/18	(5.6)	1	0	/16	(0.0)	0	1	/24	(4.2)	1	0	/16	(0.0)	0	2	/16	(12.5)	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	1	/16	(6.3)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	1	/24	(4.2)	1	0	/16	(0.0)	0	1	/16	(6.3)	1
白血球数増加	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	1	/16	(6.3)	1
好酸球百分率増加	1	/18	(5.6)	1	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	/18	(5.6)	1	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0
筋肉痛	1	/18	(5.6)	1	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	2	/16	(12.5)	2
上気道の炎症	0	/18	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	0	/24	(0.0)	0	0	/16	(0.0)	0	2	/16	(12.5)	2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 13.0を用いて読み替えた．

a）各投与群のプラセボを併合．

引用：[総括報告書　表 12.2.3.1-1（5.3.3.1-1）]

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では，死亡例はなかった．

(2) その他の重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象はなかった．

(3) 他の重要な有害事象

注射部位に関連した有害事象（注射部位反応）の発現例数，発現率及び発現件数を表2.7.6.1-9及び表2.7.6.1-8に示した．

注射部位に関連した有害事象（注射部位反応）の全体の発現例数（発現率）及び件数は，プラセボ投与群で1/18例（5.6%）1件，0.6 mg/mL 30分投与群で3/16例（18.8%）3件，1.0 mg/mL 30分投与群で7/24例（29.2%）11件，1.5 mg/mL 15分投与群で7/16例（43.8%）7件，1.5 mg/mL 30分投与群で5/16例（31.3%）5件であった．本治験では，注射部位反応として注入部位紅斑及び注射部位疼痛が認められたが，その程度はいずれも軽度であり，治験薬投与の中止・中断はなかった．発現期間は，注射部位疼痛1件及び注入部位紅斑1件がそれぞれ発現から93時間及び64時間であった以外はすべて24時間以内であった．注射部位疼痛のうち，被験者から訴えがあったものは1件であり，それ以外は問診により被験者が初めて自覚したものであった．

表 2.7.6.1-9　注射部位に関連した有害事象の発現例数及び発現率（ONO-7847-02）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 / 投与量 / 投与濃度 / 投与時間	プラセボ[a)]			150 mg											
				0.6 mg/mL 30 分			1.0 mg/mL 30 分			1.5 mg/mL 15 分			1.5 mg/mL 30 分		
注射部位反応項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現例数	対象例数	発現率 (%)	発現例数	対象例数	発現率 (%)	発現例数	対象例数	発現率 (%)	発現例数	対象例数	発現率 (%)	発現例数	対象例数	発現率 (%)
注射部位での有害事象が発現した症例数	1	/18	(5.6)	3	/16	(18.8)	7	/24	(29.2)	7	/16	(43.8)	5	/16	(31.3)
全身障害および投与局所様態	1	/18	(5.6)	3	/16	(18.8)	7	/24	(29.2)	7	/16	(43.8)	5	/16	(31.3)
注射部位疼痛	1	/18	(5.6)	1	/16	(6.3)	3	/24	(12.5)	3	/16	(18.8)	4	/16	(25.0)
注入部位紅斑	0	/18	(0.0)	2	/16	(12.5)	6	/24	(25.0)	4	/16	(25.0)	1	/16	(6.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 13.0を用いて読み替えた．

治験実施計画書で規定した注射部位反応（疼痛，紅斑，硬結，血栓性静脈炎）に加えて，

注入部位及び注入部位の血管にて発現した有害事象を示す．

a）各投与群のプラセボを併合．

引用：[総括報告書　表 12.2.3.2-1（5.3.3.1-1）]

3) 臨床検査値

臨床検査値が基準範囲を逸脱した被験者が認められたが，その多くは生理的変動内であり，安全性上問題となるものではないと考えられた．

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

血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重の投与前後の変化において，有害事象と判断された事象はなかった．また，それぞれの経時推移においても特記すべき変動はなかった．

2.7.6.1.5 結論

1. 日本人の健康成人男性を対象に，ONO-7847 150 mg を各種用法（0.6 mg/mL 30 分投与，1.0 mg/mL 30 分投与，1.5 mg/mL 15 分投与，1.5 mg/mL 30 分投与）で単回静脈内投与したときの，安全性及び忍容性が確認された．
2. 総投与量が同じであれば，投与濃度（0.6 mg/mL，1.0 mg/mL，1.5 mg/mL）の違いは，血漿中アプレピタントの薬物動態に影響を及ぼさなかった．また，15 分投与時と 30 分投与時の血漿中アプレピタントの薬物動態に大きな差異は認められなかった．

2.7.6.2 催吐性抗悪性腫瘍剤投与を受けた小児患者を対象に，アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する 5 部構成の多施設共同非盲検試験（P134）（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（P134）

治験の標題	催吐性抗悪性腫瘍剤投与を受けた小児患者を対象に，アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する 5 部構成の多施設共同非盲検試験
治験実施計画書番号	P134
治験実施施設	36 施設（オーストラリア 3，ブラジル 2，カナダ 3，コロンビア 3，フランス 2，ドイツ 2，ハンガリー1，イスラエル 2，メキシコ 1，ノルウェー2，ペルー 1，ポーランド 1，スペイン 3，スウェーデン 2，スイス 1，米国 7）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
目的	1）主目的 （1）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける生後 6 カ月未満，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 歳未満の患者に，アプレピタントを単回又は 3 日間経口投与したときの血漿中アプレピタント濃度推移及び薬物動態パラメータ（AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，CL/F，T1/2 及び C24h など）を評価する（Part II 及び PartIV）． （2）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける 12 歳以上 17 歳以下の患者に，ホスアプレピタントを 1 日目に静脈内投与及びアプレピタントを 2～3 日目に経口投与したときの血漿中アプレピタント及びホスアプレピタント濃度推移及び薬物動態パラメータ（AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL，Vss 及び C24h など）を評価する（Part I Step A）． （3）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける生後 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 17 歳以下の患者に，ホスアプレピタントを 1 日目に単回投与したときの血漿中アプレピタント及びホスアプレピタント濃度推移及び薬物動態パラメータ（AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL，Vss 及び C24h など）を評価する（Part I Step B 及び PartV）． （4）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける生後 6 カ月未満，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 17 歳以下の患者に，オンダンセトロンに加えアプレピタントを経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（Part II 及び PartIV）． （5）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける 12 歳以上 17 歳以下の患者に，オンダンセトロンに加え 1 日目にホスアプレピタントを静脈内投与，2～3 日目にアプレピタントを経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（Part I Step A）． （6）中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける生後 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 17 歳以下の患者に，オンダンセトロンに加えホスアプレピタントを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する（Part I Step B 及び PartV）．

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（P134）（続き 1）

<table>
<tr><td>目的（続き）</td><td>2）副次目的
中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける生後 1 年までの患者に，オンダンセトロンの標準治療，若しくはアプレピタントを 3 日間経口投与したときの静脈内投与デキサメタゾンの血漿濃度推移及び薬物動態パラメータを評価する（PartⅢ及び PartⅣ）．
3）探索目的
（1）生後 6 カ月未満，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 歳未満の患者に 5-HT_3 受容体拮抗薬のオンダンセトロンに加えアプレピタントを単回及び 3 日間経口投与したときの CINV のコントロールに対する有効性を探索する．
（2）12 歳以上 17 歳以下の患者に 5-HT_3 受容体拮抗薬のオンダンセトロンに加えホスアプレピタントを 1 日目に静脈内投与及びアプレピタントを 2～3 日目に経口投与したときの CINV のコントロールに対する有効性を探索する．
（3）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 17 歳以下の患者に 5-HT_3 受容体拮抗薬のオンダンセトロンに加えホスアプレピタントを単回静脈内投与したときの CINV のコントロールに対する有効性を探索する．</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，アプレピタントの経口投与及びホスアプレピタントの静脈内投与の薬物動態，安全性及び忍容性を評価するための多施設共同，非盲検の 5 部構成の試験である．次の 5 つの年齢層の患者を組入れた．
・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
なお，PartⅢに組入れられた被験者は，PartⅣ及び PartⅤへ移行できることにした．</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Part I
Step A</th><th>Part I
Step B</th><th>Part II
Step A</th><th>Part II
Step B</th><th>PartⅢ</th><th>PartⅣ</th><th>PartⅤ</th></tr>
<tr><td>登録例：合計</td><td>12 名</td><td>11 名</td><td>19 名</td><td>19 名</td><td>19 名</td><td>20 名</td><td>23 名</td></tr>
<tr><td>（年齢範囲
：カ月）</td><td>150
～190</td><td>148
～215</td><td>6
～142</td><td>6
～126</td><td>9
～134</td><td>9
～113</td><td>11
～123</td></tr>
<tr><td>FAS：合計</td><td>12 名</td><td>11 名</td><td>19 名</td><td>18 名</td><td>19 名</td><td>20 名</td><td>22 名</td></tr>
<tr><td>ASaT：合計</td><td>12 名</td><td>11 名</td><td>19 名</td><td>19 名</td><td>19 名</td><td>20 名</td><td>23 名</td></tr>
<tr><td>完了例：合計</td><td>11 名</td><td>11 名</td><td>18 名</td><td>18 名</td><td>19 名</td><td>19 名</td><td>22 名</td></tr>
<tr><td>中止例：合計</td><td>1 名</td><td>0 名</td><td>1 名</td><td>1 名</td><td>0 名</td><td>1 名</td><td>1 名</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受ける小児悪性腫瘍患者</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>下記すべての基準を満たす患者を選択した．
1） 生後 0 歳（妊娠 37 週以上）以上 17 歳以下の患者
2） 両親又は法定代理人が同意説明文書に署名及び患者の年齢や治験の性質及び目的を理解できる場合には患者のアセントにより参加に同意し，かつ治験手順の遵守，治験での質問への対応ができ，治験スケジュールに合わせ来院できる患者
3） 中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を予定している患者，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化学療法を繰り返し受ける患者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134）（続き 2）

選択基準（続き）	4）　制吐療法の一部としてオンダンセトロンの投与を受ける予定の患者 5）　月経が始まった女性患者では無作為化前の尿妊娠検査が陰性の患者．性行為がある妊娠可能な女性では，治験薬投与の 14 日間，治験中，最終投与 1 カ月後まで二重バリア法による避妊に同意する患者，また，経口避妊薬を服用している女性でも二重バリア法による避妊に同意しなければならない．性行為がある妊娠可能な女性では，禁欲も許容する．ただし，禁欲が避妊法として許容されていない国では二種の避妊法を実施しなければならない． 6）　10 歳を超える患者では，Karnofsky score が 60 以上，10 歳以下の患者では Lansky Play Performance score が 60 以上の患者 7）　体重が生後 6 カ月未満では 3.0 kg 以上，生後 6 カ月超では 6.0 kg 以上，2 歳超では 7.6 kg 以上の患者 8）　3 カ月以上の生存が期待される患者 9）　薬物動態用採血のためアプレピタント／ホスアプレピタントの投与を受ける前に静脈カテーテルが設置され機能している患者 Part I 及び PartVのみ：ホスアプレピタント投与のためにダブルルーメンカテーテル又はシングルルーメンカテーテルが必要である．シングルルーメンカテーテルが使用される場合は，薬物動態採血のために末梢静脈ラインの挿入を検討すること． PartIV及び PartVのみ：PartIIIを完了し，PartIV及び PartVに継続して参加する予定の患者はすべての選択基準に合致すること．入替えによる組入れの際は PartIIIを完了する必要はないが，PartIV若しくは／及び PartVに組み入れられる入替えによる患者はすべての選択基準に合致すること．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）　マリファナを含む禁止薬物の常習患者又は治験担当医師により現在アルコール乱用（DSM-IVの基準）とされた患者 2）　治験に関連する催吐性抗悪性腫瘍剤の治療とともに幹細胞治療を受ける予定の患者 3）　妊娠中又は授乳中の患者．治験中に二重バリア法の避妊を実施しない性行為がある女性（妊娠可能な女性は治験組入れ前の尿妊娠検査が陰性であること） 4）　アピ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．現在，casopitant の治験に参加している又は過去 4 週間以内に未承認（治験）薬を服用した患者 小児用量が存在する，若しくは成人用量のみが承認されているが，小児に対して適切な用量が標準的に使用されている抗悪性腫瘍剤を投与する治験に参加している患者は他の選択除外基準をすべて満たしていれば組入れ可能とした． 5）　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 受容体拮抗剤にアレルギーがある患者 6）　症候性又は転移性の中枢神経系腫瘍の患者．無症候性の患者は参画可能 7）　下記の臨床検査値異常のある患者 a. 骨髄機能 ・末梢絶対好中球数が 1000/mm^3 未満 ・血小板数が固形がん患者では 100,000/L 未満，白血病患者では 20,000/L 未満 ・PK 採血期間中に赤血球輸血の必要が予想される患者 b. 肝機能 ・AST が年齢の正常範囲上限の 5 倍超 ・ALT が年齢の正常範囲上限の 5 倍超 ・ビリルビンが正常範囲上限の 1.5 倍超 c. 腎機能 ・血清クレアチニンが正常範囲上限の 1.5 倍超 8）　治験担当医師により，治験結果に影響を及ぼす疾患の既往がある，若しくは治験薬投与により不必要なリスクを与えると考えられる患者 9）　QT 延長の既往がある患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134）（続き 3）

除外基準（続き）	10）活動性の感染症（例：肺炎），又は治験担当医師により，治験結果に影響若しくは治験薬投与により不必要なリスクを与える悪性腫瘍以外のコントロールできない疾患（例，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）を有すると考えられる患者 11）治験 1 日目の 48 時間以内に，下記などの制吐剤を投与された患者 ・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，パロノセトロン） ・フェノチアジン系製剤（プロクロペラジン，フルフェナジン，ペルフェナジン，クロルプロマジンなど） ・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（メトクロプラミド，アリザプリドなど） ・ドンペリドン ・カンナビノイド類（マリノールなど） 12）治験 1 日目の 48 時間以内にベンゾジアゼピン又は麻薬治療を開始した患者．ただし，トリアゾラム，テマゼパム，ミダゾラムの 1 日量単回投与を除く． ・長期のベンゾジアゼピン又は麻薬治療の継続は，治験薬投与 48 時間前に開始する場合は可能とした． 13）治験薬投与の 72 時間前に全身性コルチコステロイド投与を開始した患者，若しくは化学療法の一部としてコルチコステロイド投与を予定している患者．ただし，以下の条件を満たす患者を除外する． ・慢性的に（72 時間以上），毎日ステロイドが投与される患者は，一日用量がプレドニゾン若しくはプレドニゾン換算で 0.14 mg/kg 未満，最大 10 mg である場合 ・治験薬投与前 3 日以内（治験薬投与当日は除く）にプレドニゾン換算で 20 mg のコルチコステロイドが単回投与した場合 ・治験薬投与 1 日目に嘔吐予防を目的としてコルチコステロイドの投与を開始する場合 14）下記の CYP3A4 基質を治験薬投与 7 日以内に服用した患者 ・テルフェナジン ・シサプリド ・アステミゾール ・ピモジド ・アミフォスチン 15）下記などの CYP3A4 阻害剤を治験薬投与 7 日以内に服用した患者 ・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，フルコナゾール ・テリスロマイシン 16）下記などの CYP3A4 誘導剤を治験薬投与 1 日目の 30 日以内に服用した患者 ・バルビツール酸系製剤 ・リファンピシン，リファブチン ・セントジョンズワート 17）ワルファリンを現在服用している患者 PartⅣ及び PartⅤのみ：PartⅢから PartⅣ及び PartⅤに移行する患者は，最後 4 週間のアプレピタント投与の影響のため，抗悪性腫瘍剤の投与サイクルへの移行において除外基準 4）を除くすべての選択除外基準に継続して合致すること．PartⅢから PartⅣ若しくは PartⅤに移行しない患者の入替えは必要なく，入替えの患者は PartⅢから治験に参加せず，必要とされる Part から治験に参加することができる．PartⅣ及び PartⅤにおける入替え患者はすべての選択除外基準に合致すること．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134）（続き 4）

投与方法	Part Ⅰ Step A： 12 歳以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目はオンダンセトロンの静脈内投与とともにホスアプレピタントの 115 mg を抗悪性腫瘍剤投与の約 75 分前に 15 分以上かけて静脈内投与した．2 日及び 3 日目はオンダンセトロンの静脈内投与とともにアプレピタントの 80 mg を経口投与した． 1 日目：ホスアプレピタント（115 mg）IV＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 2 日目：アプレピタント（80 mg）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 3 日目：アプレピタント（80 mg）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV Step B: 12 歳以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目のみオンダンセトロンの静脈内投与とともにホスアプレピタント 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与の約 75 分前に 30 分以上かけて静脈内投与した． 1 日目：ホスアプレピタント（150 mg）IV＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV Part Ⅱ Step A： 生後 0 歳（妊娠 37 週以上）以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目のみオンダンセトロンの静脈内投与とともにアプレピタントの成人 80 mg に相当する量を抗悪性腫瘍剤投与の約 1 時間前に経口投与した．なお，生後 6 カ月未満の組入れはなかった． 1 日目：アプレピタント（成人 80 mg 当量）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV （注）アプレピタントの成人 80 mg 当量 生後 6 カ月以上 12 歳未満：47 mg/m^2 生後 4 カ月以上生後 6 カ月未満：2.0 mg/kg 生後 1 カ月以上生後 4 カ月未満：1.0 mg/kg 生後 1 カ月未満：0.5 mg/kg Step B： 生後 0 歳（妊娠 37 週以上）以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目のみオンダンセトロンの静脈内投与とともにアプレピタントの成人 125 mg に相当する用量を抗悪性腫瘍剤投与の約 1 時間前に経口投与した．なお，生後 6 カ月未満の組入れはなかった． 1 日目：アプレピタント（成人 125 mg 当量）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV （注）アプレピタントの成人 125 mg 当量 2 歳以上 12 歳未満：74 mg/m^2 生後 6 カ月以上 2 歳未満：1.3 mg/kg 生後 4 カ月以上生後 6 カ月未満：3.0 mg/kg 生後 1 カ月以上生後 4 カ月未満：1.5 mg/kg 生後 1 カ月未満：0.75 mg/kg Part Ⅲ： 生後 0 歳（妊娠 37 週以上）以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に，1～3 日目の 3 日間抗悪性腫瘍剤投与前にオンダンセトロンを静脈内投与した．なお，1 歳未満の組入れはなかった． 1 日目：オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 2 日目：オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 3 日目：オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134）（続き 5）

投与方法（続き）	PartIV 生後 0 歳（妊娠 37 週以上）以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目はオンダンセトロンの静脈内投与とともにアプレピタントの成人 125 mg に相当する用量を抗悪性腫瘍剤投与の約 1 時間前に経口投与した．2 日目及び 3 日目はアプレピタントの成人 80 mg に相当する用量をオンダンセトロンの静脈内投与とともに経口投与した．なお，2 歳未満の組入れはなかった． 1 日目：アプレピタント（成人 125 mg 当量）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 2 日目：アプレピタント（成人 80 mg 当量）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV 3 日目：アプレピタント（成人 80 mg 当量）PO＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV （注） アプレピタントの成人 125 mg 当量 生後 4 カ月以上 12 歳未満：3.0 mg/kg 生後 1 カ月以上 4 カ月未満：1.5 mg/kg 生後 1 カ月未満：0.75 mg/kg アプレピタントの成人 80 mg 当量 生後 4 カ月以上 12 歳未満：2.0 mg/kg 生後 1 カ月以上 4 カ月未満：1.0 mg/kg 生後 1 カ月未満：0.5 mg/kg PartV 生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に，1 日目のみオンダンセトロンの静脈内投与とともにホスアプレピタントの成人 150 mg に相当する用量を抗悪性腫瘍剤投与の約 105 分前に 60 分以上かけて静脈内投与した． 1 日目：ホスアプレピタント（成人 150 mg 当量：3.0 mg/kg）IV＋オンダンセトロン IV±デキサメタゾン IV
併用療法	1）制吐剤 治験薬投与開始 1 日目の 48 時間前より，除外基準に記載した制吐剤の投与は禁止した．ただし，数日間の抗悪性腫瘍剤を投与する患者では，臨床適応がある場合には化学療法の期間中オンダンセトロンの予防投与を継続することを可能とした． 2）電解質剤 ホスアプレピタントとリンゲル液を含む 2 価陽イオン（Ca2+，Mg2+）の電解質とは配合禁止とした． 3）ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤 除外基準に記載した場合を除き，治験薬投与開始 1 日目の 48 時間以内には，ベンゾジアゼピン又は麻酔治療の開始を禁止した． 4）救済治療 悪心・嘔吐の発現に対する救済治療を可能とした．治験担当医師により処方可能な救済治療は下記のとおり． —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，パロノセトロン，トロピセトロン） —フェノチアジン系製剤（プロクロペラジン，フルフェナジン，ペルフェナジン，チエチルペラジン，クロルプロマジンなど） —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（メトクロプラミド，アリザプリドなど） —コルチコステロイド（デキサメタゾンなど） —ベンゾジアゼピン製剤 —ドンペリドン —H_1 受容体拮抗薬（ジフェンヒドラミンなど） —ピペラジン誘導体（ヒドロキシジンなど）

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（P134）（続き 6）

評価基準	1）薬物動態 Part Ⅰ Step A： アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態を評価するために 13 時点の採血を行った（ホスアプレピタント投与前，抗悪性腫瘍剤投与開始 45，30，15，0 分前（抗悪性腫瘍剤投与開始時），抗悪性腫瘍剤投与開始 1.5，3，4，6，8，24，48，72 時間後）． 薬物動態パラメータ：AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL，Vss，C24h など Step B： アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態を評価するために 13 時点の採血を行った（ホスアプレピタント投与前，抗悪性腫瘍剤投与開始 45，30，0 分前（抗悪性腫瘍剤投与開始時），抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分，1.5，3，4，6，8，24，48，72 時間後）．また，デキサメタゾンの 1 日目の薬物動態を評価するためにも次の時点を用いた（デキサメタゾン投与前，抗悪性腫瘍剤投与開始 1.5，3，4，6，8，24 時間後）． 薬物動態パラメータ：AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL，Vss，C24h など Part Ⅱ Step A，Step B アプレピタントの薬物動態を評価するために 9 時点の採血を行った（アプレピタント投与前，アプレピタント投与開始 1.5，3，4，6，8，24，48，72 時間後）． 薬物動態パラメータ：AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，C24h など Part Ⅲ デキサメタゾンの 1 日目の薬物動態を評価する予定であったが，該当症例の組入れができなかった． Part Ⅳ アプレピタントの薬物動態を評価するために 9 時点の採血を行った（1 日目：アプレピタント投与前，アプレピタント投与開始 1.5，3，4，6，8，24 時間後，2～3 日目：アプレピタント投与 24 時間後） 薬物動態パラメータ：AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，C24h など Part Ⅴ アプレピタント及びホスアプレピタントの薬物動態を評価するために 13 時点の採血を行った（ホスアプレピタント投与前，抗悪性腫瘍剤投与開始 45，30，0 分前（抗悪性腫瘍剤投与開始時），抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分，1.5，3，4，6，8，24，48，72 時間後）． 薬物動態パラメータ：AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2，CL，Vss，C24h など 2）探索的有効性 Part Ⅱ では最初の 24 時間，その他では抗悪性腫瘍剤投与開始 120 時間まで下記の探索的有効性項目を評価した． （1）嘔吐なしの患者割合 （2）Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合 3）安全性 安全性は，ホスアプレピタント及びアプレピタントの投与期間及び投与 14 日後までの有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，並びにホスアプレピタント及びアプレピタントの投与中止の原因となった副作用を表示した． 特定のバイタルサイン，臨床検査値の要約を表示した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（P134）（続き 7）

統計的手法	1.解析対象集団 安全性の評価は，割付けられた被験者の内，少なくとも 1 回以上治験薬が投与された被験者（ASaT）を対象にした．有効性の評価における主たる解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．FAS では登録された被験者から，治験治療のうち少なくとも 1 つのレジメンを受けていない被験者，催吐性抗悪性腫瘍薬を投与していない被験者，投与後の有効性評価が 1 つもない被験者を除いた．薬物動態解析集団は薬物動態データのある被験者とした． 2.薬物動態の解析 ホスアプレピタント及びアプレピタントの薬物動態パラメータを，投与群及び年齢層別に要約した．また，Part I（Step A 及び B）においては，自然対数変換した個々の被験者の薬物動態パラメータ（AUC24h，Cmax，C24h 及び CL/F）について，対数変換した投与量を共変量として線形回帰モデルで解析した．傾きと切片の推定値及び 95%信頼区間を推定し，傾きの p 値を求めた．更に，各投与量での薬物動態パラメータの平均値及びその 95%信頼区間を予測した． 3.有効性の解析 嘔吐なし及び Complete Response の患者割合，及び Clopper-Pearson 法に基づいた 95%信頼区間を各年齢層で算出した． 4.安全性の解析 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，及び治験薬投与中止の原因となった有害事象について，発現頻度を算出した．臨床検査値及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量（被験者数，中央値，標準偏差）を算出した．また，有害事象は治験担当医師により NCI CTCAE 規準を用いてグレード化された．正常範囲外，NCI CTCAE を用いて規定した範囲外の変動があった臨床検査値について，要約した． 安全性項目は年齢区分ごとに，各部は独立に表示した．更に，Part I 及び Part Vでは，ホスアプレピタントの静脈内投与に関連する電解質検査値及び血圧測定値を別途表示した．

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

Part Ⅰでは，23 名（Step A：12 名，Step B：11 名）が組入れられ，22 名（Step A：11 名，Step B：11 名）が治験薬投与を完了した．Step A の 1 名は治験薬初回投与後 4 時間に悪心・嘔吐が発現したため，その後の治験薬投与を行わなかった．

Part Ⅱでは，38 名（Step A：19 名，Step B：19 名）が組入れられ，全例が治験薬投与を完了した．Step A の 1 名は，治験薬投与を受けたが治験担当医師の判断で治験を中止した（カテーテルが抜けたことによる抗悪性腫瘍剤投与の中止），Step B の 1 名は，治験薬投与を受けたが有効性が得られず治験を中止した．

PartⅢに参加した 19 名のうち，4 名が PartⅢで終了した．残りの 15 名は PartⅣも継続し，そのうち 12 名は Part Ⅴも継続した．PartⅣでは，新規に 5 名が組入れられ，全例が Part Ⅴも継続した．Part Ⅴには，新規に 6 名が組入れられた．

PartⅣには計 20 名が組入れられた．PartⅢから継続した 1 名が治験担当医師の判断（骨髄移植を予定）により治験薬投与を中止した．

Part Ⅴには計 23 名が組入れられた．PartⅢ及び PartⅣから継続し，Part Ⅴの治験薬投与を受けた 1 名が非重篤の有害事象（発熱）の発現により治験を中止した（抗悪性腫瘍剤投与の中止）．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

Part Ⅰ

Part Ⅰに登録された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した．12 歳以上 17 歳以下の患者を対象にした Step A 及び Step B のいずれにおいても男性より女性の方が多く，大部分の患者は白人であった．Step A で最も多かったがん腫は，ユーイング肉腫，次いで骨肉腫であった．Step B で最も多かったがん腫は骨肉腫であった．

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：Part Ⅰ）

	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	12		11	
性別				
男	5	(41.7)	4	(36.4)
女	7	(58.3)	7	(63.6)
年齢（月）				
12 歳以上 17 歳以下	12	(100.0)	11	(100.0)
平均値	164.9		185.7	
標準偏差	14.9		19.9	
中央値	160.0		183.0	
範囲	150～190		148～215	
人種				
アジア人	0	(0.0)	1	(9.1)
黒人又はアフリカ系米国人	1	(8.3)	1	(9.1)
混血	2	(16.7)	2	(18.2)
白人	9	(75.0)	7	(63.6)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	6	(50.0)	9	(81.8)
非ヒスパニック又はラテン系	6	(50.0)	2	(18.2)
乗り物酔いの有無				
無	6	(50.0)	11	(100.0)
有	5	(41.7)	0	(0.0)
不明	1	(8.3)	0	(0.0)
抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の有無				
無	1	(8.3)	2	(18.2)
有	11	(91.7)	9	(81.8)
がんの種類				
胞巣状横紋筋肉腫	0	(0.0)	1	(9.1)
絨毛癌	1	(8.3)	0	(0.0)
ユーイング肉腫	5	(41.7)	0	(0.0)
胚細胞癌	1	(8.3)	0	(0.0)
ホジキン病	0	(0.0)	1	(9.1)
腎芽細胞腫	1	(8.3)	0	(0.0)
骨肉腫	3	(25.0)	9	(81.8)
卵巣胚細胞癌	1	(8.3)	0	(0.0)

Step A：Day 1: ホスアプレピタント 115 mg + オンダンセトロン; Days 2-3: アプレピタント 80 mg + オンダンセトロン
Step B：Day 1: ホスアプレピタント 150 mg + オンダンセトロン

Part Ⅱ

Part Ⅱに登録された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した．Step A 及び Step B のいずれにおいても男性より女性が多く，大部分の被験者は白人であった．がん腫は，Step A で骨肉腫がやや多かった以外，Step A 及び Step B のいずれにおいても特に多いがん腫はなかった．

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：PartⅡ）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		19	
性別				
男	7	(36.8)	6	(31.6)
女	12	(63.2)	13	(68.4)
年齢（月）				
生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	(26.3)	6	(31.6)
2 歳以上 6 歳未満	8	(42.1)	7	(36.8)
6 歳以上 12 歳未満	6	(31.6)	6	(31.6)
平均値	54.8		58.6	
標準偏差	42.6		45.6	
中央値	50.0		43.0	
範囲	6～142		6～126	
人種				
混血	0	(0.0)	2	(10.5)
白人	19	(100.0)	17	(89.5)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	2	(10.5)	4	(21.1)
非ヒスパニック又はラテン系	17	(89.5)	15	(78.9)
乗り物酔いの有無				
無	14	(73.7)	14	(73.7)
有	2	(10.5)	3	(15.8)
不明	3	(15.8)	2	(10.5)
抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の有無				
無	4	(21.1)	4	(21.1)
有	14	(73.7)	15	(78.9)
不明	1	(5.3)	0	(0.0)
がんの種類				
急性リンパ性白血病	1	(5.3)	0	(0.0)
急性骨髄性白血病	1	(5.3)	0	(0.0)
胞巣状横紋筋肉腫	0	(0.0)	1	(5.3)
骨の肉腫	0	(0.0)	1	(5.3)
脳新生物	0	(0.0)	1	(5.3)
先天性網膜芽細胞腫	0	(0.0)	1	(5.3)
悪性上衣細胞腫	0	(0.0)	1	(5.3)
ユーイング肉腫	1	(5.3)	0	(0.0)
遠隔転移を伴うユーイング肉腫	0	(0.0)	1	(5.3)
神経節膠腫	1	(5.3)	0	(0.0)
肝芽腫	1	(5.3)	2	(10.5)
髄芽腫	2	(10.5)	2	(10.5)
腎芽細胞腫	0	(0.0)	1	(5.3)
神経芽腫	2	(10.5)	2	(10.5)
神経外胚葉新生物	0	(0.0)	1	(5.3)
非ホジキンリンパ腫	1	(5.3)	0	(0.0)
骨肉腫	4	(21.1)	0	(0.0)
卵巣胚細胞奇形腫第 2 期	0	(0.0)	1	(5.3)
松果体新生物	0	(0.0)	1	(5.3)
胸膜障害	0	(0.0)	1	(5.3)

Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満の被験者に Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2 + オンダンセトロン
Step B：2 歳超 12 歳以下の被験者に Day 1：アプレピタント 74 mg/m^2 + オンダンセトロン; 生後 6 カ月以上 2 歳以下の被験者にアプレピタント 1.3 mg/kg + オンダンセトロン

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：PartⅡ）（続き）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
がんの種類				
未分化神経外胚葉性腫瘍	2	(10.5)	0	(0.0)
網膜芽細胞腫	2	(10.5)	1	(5.3)
横紋筋肉腫	0	(0.0)	1	(5.3)
肉腫	1	(5.3)	0	(0.0)

Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満の被験者に Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2 + オンダンセトロン
Step B：2 歳超 12 歳以下の被験者に Day 1：アプレピタント 74 mg/m^2 + オンダンセトロン; 生後 6 カ月以上 2 歳以下の被験者にアプレピタント 1.3 mg/kg + オンダンセトロン

PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤ

PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤに登録された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-4 に示した．いずれの Part においても男性に比べ女性が 2 倍多かった．PartⅢ及び PartⅣにおけるⅠ人種の大部分は混血であり，PartⅤでは白人が最も多かった．最も多いがん腫は，PartⅢでは髄芽腫及び神経芽腫，PartⅣでは胎児性横紋筋肉腫，髄芽腫及び神経芽腫，PartⅤでは髄芽腫であった．

PartⅢから PartⅣ及び PartⅤへ継続的に参加可能としたため，これらの患者背景は類似していた．PartⅢに登録された 19 名のうち，15 名が PartⅣに継続し，このうち 12 名が PartⅤに継続した．

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
性別						
男	6	(31.6)	7	(35.0)	7	(30.4)
女	13	(68.4)	13	(65.0)	16	(69.6)
年齢（月）						
生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	(31.6)	7	(35.0)	7	(30.4)
2 歳以上 6 歳未満	6	(31.6)	6	(30.0)	8	(34.8)
6 歳以上 12 歳未満	7	(36.8)	7	(35.0)	8	(34.8)
平均値	54.5		51.8		57.8	
標準偏差	39.1		38.0		39.6	
中央値	45.0		41.0		49.0	
範囲	9～134		9～113		11～123	
人種						
アジア人	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)
黒人又はアフリカ系米国人	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
混血	10	(52.6)	11	(55.0)	10	(43.5)
白人	8	(42.1)	8	(40.0)	11	(47.8)
民族						
ヒスパニック又はラテン系	9	(47.4)	10	(50.0)	9	(39.1)
非ヒスパニック又はラテン系	10	(52.6)	10	(50.0)	14	(60.9)
乗り物酔いの有無						
無	17	(89.5)	20	(100.0)	23	(100.0)
有	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
不明	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の有無						
無	8	(42.1)	8	(40.0)	6	(26.1)
有	11	(57.9)	12	(60.0)	17	(73.9)
がんの種類						
前駆 B 細胞型急性白血病	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
脳新生物	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎臓明細胞肉腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
先天性網膜芽細胞腫	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
胎児性横紋筋肉腫	3	(15.8)	4	(20.0)	3	(13.0)
ユーイング肉腫	1	(5.3)	1	(5.0)	0	(0.0)
肝芽腫	2	(10.5)	2	(10.0)	2	(8.7)
髄芽腫	4	(21.1)	4	(20.0)	5	(21.7)
神経芽腫	4	(21.1)	4	(20.0)	4	(17.4)
骨肉腫	2	(10.5)	1	(5.0)	3	(13.0)
未分化神経外胚葉性腫瘍	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)
横紋筋肉腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
精巣胚細胞性混合腫瘍	1	(5.3)	1	(5.0)	1	(4.3)

PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg + オンダンセトロン; Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg + オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg +オンダンセトロン

2.7.6.2.3 有効性の結果

有効性評価の主たる解析対象集団はFASとした．有効性の評価対象期間は，PartⅡでは24時間としたが，それ以外のPartでは抗悪性腫瘍剤投与開始から120時間とした．有効性は急性期（0～24時間），遅発期（24<～120時間）及び全期間（0～120時間）の3期に分けて評価した（［CLINICAL STUDY REPORT（5.3.3.2-1）］では，急性期は抗悪性腫瘍剤投与開始から24時間，遅発期は抗悪性腫瘍剤投与開始後25～120時間と記載されている）．

1） 嘔吐なしの患者割合

PartⅠの急性期，遅発期及び全期間における嘔吐なしの患者割合を表2.7.6.2-5に示した．1日目にホスアプレピタント115 mgを，2～3日目にアプレピタント80 mgを投与したStep Aでは，急性期の嘔吐抑制に対して有効であったが，遅発期及び全期間では明確な有効性は認められなかった．1日目にホスアプレピタント150 mgを投与したStep Bでは，すべての評価対象期間において有効であった．

PartⅡの急性期における嘔吐なしの患者割合を表2.7.6.2-6に示した．アプレピタント80 mg当量を1日目に投与したStep A，125 mg当量を1日目に投与したStep Bのいずれも急性期の嘔吐抑制に有効であった．

PartⅢ，PartⅣ及びPartⅤの急性期，遅発期及び全期間における嘔吐なしの患者割合を表2.7.6.2-7に示した．オンダンセトロンを3日間投与したPartⅢでは，急性期，遅発期及び全期間のいずれにおいても嘔吐抑制に有効でなかった．アプレピタント及びオンダンセトロンを3日間投与したPartⅣでは，急性期及び遅発期では嘔吐抑制に有効であったが，全期間では明確な有効性は認められなかった．

表2.7.6.2-5 嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅠ）

評価対象期間	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	8 / 11	72.7（39.0, 94.0）	10 / 11	90.9（58.7, 99.8）
遅発期	4 / 12	33.3（9.9, 65.1）	8 / 11	72.7（39.0, 94.0）
全期間	3 / 11	27.3（6.0, 61.0）	8 / 11	72.7（39.0, 94.0）

CI＝Clopper-Pearson 正確法により95%信頼区間を算出した．
嘔吐なし ＝ 嘔吐又は吐き気又は空嘔吐がない．（救済治療の有無とは関係なし）
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後0～24時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後24<～120時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後0～120時間
Step A：Day 1：ホスアプレピタント115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント150 mg＋オンダンセトロン

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.6.2-6　嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅡ，急性期）

評価対象期間	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン (Step A)		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン (Step B)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
急性期	15 / 19	78.9 (54.4, 93.9)	11 / 18	61.1 (35.7, 82.7)

CI = Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
嘔吐なし = 嘔吐又は吐き気又は空嘔吐がない（救済治療の有無とは関係なし）
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対し，Day 1: アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対し，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対し，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-7　嘔吐なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

評価対象期間	オンダンセトロン (PartⅢ)		アプレピタントレジメン (PartⅣ)		ホスアプレピタントレジメン (PartⅤ)	
	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)	n/m	% (CI)
急性期	5 / 19	26.3 (9.1, 51.2)	16 / 20	80.0 (56.3, 94.3)	16 / 22	72.7 (49.8, 89.3)
遅発期	3 / 19	15.8 (3.4, 39.6)	12 / 20	60.0 (36.1, 80.9)	4 / 22	18.2 (5.2, 40.3)
全期間	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 = Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
嘔吐なし=嘔吐又は吐き気又は空嘔吐がない．（救済治療の有無とは関係なし）
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 24＜～120 時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン

2)　嘔吐の回数

嘔吐回数別の患者割合（救済治療は問わず）を表 2.7.6.2-8～表 2.7.6.2-10 に示した．Part Ⅰにおいて，全期間で 3 回以上の嘔吐をした患者割合は Step A が 45.5%であり，Step B では全期間で 3 回以上の嘔吐をした患者はなかった．PartⅡにおいて，急性期に 3 回以上の嘔吐をした患者割合は Step A が 10.5%であり，Step B が 33.3%であった．PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤにおいて，全期間で 3 回以上の嘔吐をした患者割合は，それぞれ 78.9%，40.0%及び 50.0%であった.

表 2.7.6.2-8　嘔吐の回数（P134：Part Ⅰ，全期間）

嘔吐の回数	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A） n/m（%）	ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B） n/m（%）
0 回	3 / 11（27.3）	8 / 11（72.7）
1 回	2 / 11（18.2）	2 / 11（18.2）
2 回	1 / 11（9.1）	1 / 11（9.1）
3 回	1 / 11（9.1）	0 / 11（0.0）
>3 回	4 / 11（36.4）	0 / 11（0.0）

n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-9　嘔吐の回数（P134：Part Ⅱ，急性期）

嘔吐の回数	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A） n/m（%）	アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B） n/m（%）
0 回	15 / 19（78.9）	11 / 18（61.1）
1 回	1 / 19（5.3）	1 / 18（5.6）
2 回	1 / 19（5.3）	0 / 18（0.0）
3 回	0 / 19（0.0）	2 / 18（11.1）
>3 回	2 / 19（10.5）	4 / 18（22.2）

n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対し，Day 1: アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対し，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン; 生後 6 カ月以上 2 歳以下に対し，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-10　嘔吐の回数（P134：Part Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，全期間）

嘔吐の回数	オンダンセトロン（Part Ⅲ） n/m	アプレピタントレジメン（Part Ⅳ） n/m（%）	ホスアプレピタントレジメン（Part Ⅴ） n/m（%）
0 回	2 / 19（10.5）	9 / 20（45.0）	4 / 22（18.2）
1 回	1 / 19（5.3）	2 / 20（10.0）	5 / 22（22.7）
2 回	1 / 19（5.3）	1 / 20（5.0）	2 / 22（9.1）
3 回	2 / 19（10.5）	1 / 20（5.0）	1 / 22（4.5）
>3 回	13 / 19（68.4）	7 / 20（35.0）	10 / 22（45.5）

n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
Part Ⅳ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
Part Ⅴ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン

3)　Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合

Part Ⅰ における Complete Response の患者割合を表 2.7.6.2-11 に示した．Step A 及び Step B とも嘔吐なしの患者割合と同様の成績であった．

PartⅡにおける急性期の Complete Response の患者割合を表 2.7.6.2-12 に示した．Step A 及び Step B とも嘔吐なしの患者割合と同一であった．

PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤにおける嘔吐なしの患者割合を表 2.7.6.2-13 に示した．PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤのいずれも嘔吐なしの患者割合と同一であった．

表 2.7.6.2-11　Complete Response の患者割合（P134：Part Ⅰ）

評価対象期間	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	7 / 11	63.6（30.8, 89.1）	10 / 11	90.9（58.7, 99.8）
遅発期	3 / 12	25.0（5.5, 57.2）	8 / 11	72.7（39.0, 94.0）
全期間	2 / 11	18.2（2.3, 51.8）	8 / 11	72.7（39.0, 94.0）

CI = Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した．
Complete Response = 嘔吐なし，かつ救済治療なし
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 24＜～120 時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg ＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-12　Complete Response の患者割合（P134：PartⅡ，急性期）

評価対象期間	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	15 / 19	78.9（54.4, 93.9）	11 / 18	61.1（35.7, 82.7）

CI = Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した．
Complete Response = 嘔吐なし，かつ救済治療なし
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-13　Complete Response の患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

評価対象期間	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	5 / 19	26.3（9.1, 51.2）	16 / 20	80.0（56.3, 94.3）	16 / 22	72.7（49.8, 89.3）
遅発期	3 / 19	15.8（3.4, 39.6）	12 / 20	60.0（36.1, 80.9）	4 / 22	18.2（5.2, 40.3）
全期間	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＝Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
Complete Response =嘔吐なし，かつ救済治療なし
n/m＝ 対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 24＜～120 時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン

4）　救済治療なしの患者割合

PartⅠにおける救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.2-14 に示した．Step A での遅発期及び全期間では，救済治療が行われた割合がやや高かった．Step B では期間に関係なく 90%以上の患者が救済治療なしであった.

PartⅡにおける急性期の救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.2-15 に示した．Step A では救済治療を行った患者はなく，Step B では 1 名のみが救済治療を行った.

PartⅢ，PartⅣ及び PartⅤにおける救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.2-16 に示した.

表 2.7.6.2-14　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅠ）

評価対象期間	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	9 / 11	81.8（48.2, 97.7）	11 / 11	100.0（71.5, 100.0）
遅発期	5 / 12	41.7（15.2, 72.3）	10 / 11	90.9（58.7, 99.8）
全期間	5 / 11	45.5（16.7, 76.6）	10 / 11	90.9（58.7, 99.8）

CI＝Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
救済治療なし ＝ 悪心及び嘔吐の症状軽減のために薬剤を使用しなかった患者
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 24＜～120 時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-15　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅡ，急性期）

評価対象期間	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	19 / 19	100.0（82.4, 100.0）	17 / 18	94.4（72.7, 99.9）

CI＝Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
救済治療なし ＝ 悪心及び嘔吐の症状軽減のため薬剤を使用しなかった患者
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン; 生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

表 2.7.6.2-16　救済治療なしの患者割合（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

評価対象期間	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	
	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）	n/m	%（CI）
急性期	14 / 19	73.7（48.8, 90.9）	19 / 20	95.0（75.1, 99.9）	21 / 22	95.5（77.2, 99.9）
遅発期	10 / 19	52.6（28.9, 75.6）	20 / 20	100.0（83.2, 100.0）	14 / 22	63.6（40.7, 82.8）
全期間	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＝Clopper-Pearson 正確法により 95%信頼区間を算出した.
救済治療なし ＝ 悪心及び嘔吐の症状軽減のために薬剤を使用しなかった患者
n/m =対象期間内に望ましい反応を示した患者数／対象期間内の患者数
急性期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～24 時間
遅発期：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 24＜～120 時間
全期間：抗悪性腫瘍剤の点滴開始後 0～120 時間
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン ; Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン

2.7.6.2.4　安全性の結果

安全性の解析では，治験薬投与期間及び投与終了 14 日間の追跡期間を含めた有害事象を集計した.

1)　有害事象

有害事象は MedDRA ver16.1 にて読替えを行い，SOC 及び基本語で表示した．PartⅢ，Ⅳ及びⅤでは，いずれの Part からも試験を開始することができたので，一覧表では有害事象の発現日は治験薬初回投与からの相対日数を表示しており，前の Part から治験薬投与されている場合，有害事象が発現した Part からの相対日数ではない.

複数の有害事象を発現した場合でも，同一例では各 SOC には 1 回のみ計上した.

(1)　有害事象の要約

PartⅠ，PartⅡ及び PartⅢ，Ⅳ，Ⅴの有害事象の要約を，それぞれ表 2.7.6.2-17，表 2.7.6.2-18 及び表 2.7.6.2-19 に示した．PartⅠ及びⅡでは，副作用の発現はなかった.

表 2.7.6.2-17　有害事象の要約（P134：Part Ⅰ）

	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	12		11	
有害事象発現者数	11	(91.7)	6	(54.5)
有害事象非発現者数	1	(8.3)	5	(45.5)
副作用発現者数†	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	4	(33.3)	1	(9.1)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数‡	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験薬との関連性は治験担当医師により判断した.
‡ 治験薬の投与中止
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-16（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-18　有害事象の要約（P134：Part Ⅱ）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		19	
有害事象発現者数	18	(94.7)	16	(84.2)
有害事象非発現者数	1	(5.3)	3	(15.8)
副作用発現者数†	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	7	(36.8)	4	(21.1)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数‡	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)

†治験薬との関連性は治験担当医師により判断した.
‡治験薬の投与中止
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：2 歳超 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg ＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-17（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-19　有害事象の要約（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
有害事象発現者数	15	(78.9)	13	(65.0)	17	(73.9)
有害事象非発現者数	4	(21.1)	7	(35.0)	6	(26.1)
副作用発現者数†	1	(5.3)	1	(5.0)	2	(8.7)
重篤な有害事象発現者数	5	(26.3)	2	(10.0)	9	(39.1)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

†治験薬との関連性は治験担当医師により判断した.
‡治験薬の投与中止
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-18（5.3.3.2-1）］

(2)　有害事象の分析

a)　有害事象

Part I

Part I のいずれかの Step で 10%以上の頻度で報告された有害事象を表 2.7.6.2-20 に示した. Step A で最も発現率が高かった SOC は胃腸障害であり，嘔吐の発現率が高かった．血液およびリンパ系障害の SOC で血球減少に関連する事象の発現率が高かった．Step B で最も発現率が高かった SOC は胃腸障害であったが，10%以上の発現率で認められた有害事象はなかった.

表 2.7.6.2-20　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：Part Ⅰ）

	ホスアプレピタント (115 mg) レジメン（Step A）		ホスアプレピタント (150 mg) レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	12		11	
有害事象発現者数	11	(91.7)	6	(54.5)
有害事象非発現者数	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)
発熱性好中球減少症	3	(25.0)	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)
胃腸障害	8	(66.7)	3	(27.3)
悪心	3	(25.0)	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)
感染症および寄生虫症	3	(25.0)	1	(9.1)
臨床検査	2	(16.7)	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)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
器官別大分類及び基本語は，カラム内の丸めた発現者数が本表の発現基準に合致した場合のみ表示した.
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-19（5.3.3.2-1）］

Part Ⅱ

Part Ⅱのいずれかの Step で 10%以上の頻度で報告された有害事象を表 2.7.6.2-21 に示した. Step A で最も発現率が高かった SOC は胃腸障害であり，嘔吐の発現率が高かった．血液およびリンパ系障害の SOC では，発熱性好中球減少症及び好中球減少症の発現率が高かった. Step B で最も発現率が高かった SOC は胃腸障害であり，嘔吐と悪心の発現率が高かった. 血液およびリンパ系障害の SOC では，貧血及び好中球減少症の発現率が高かった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.6.2-21　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：PartⅡ）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		19	
有害事象発現者数	18	(94.7)	16	(84.2)
有害事象非発現者数	1	(5.3)	3	(15.8)
血液およびリンパ系障害	8	(42.1)	9	(47.4)
貧血	0	(0.0)	5	(26.3)
発熱性好中球減少症	4	(21.1)	2	(10.5)
リンパ球減少症	0	(0.0)	2	(10.5)
好中球減少症	4	(21.1)	5	(26.3)
血小板減少症	0	(0.0)	4	(21.1)
眼障害	2	(10.5)	0	(0.0)
胃腸障害	13	(68.4)	11	(57.9)
腹痛	2	(10.5)	4	(21.1)
下痢	2	(10.5)	1	(5.3)
悪心	3	(15.8)	6	(31.6)
嚥下痛	2	(10.5)	0	(0.0)
嘔吐	11	(57.9)	9	(47.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.8)	4	(21.1)
発熱	2	(10.5)	1	(5.3)
感染症および寄生虫症	3	(15.8)	1	(5.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(10.5)	1	(5.3)
臨床検査	3	(15.8)	3	(15.8)
好中球数減少	0	(0.0)	2	(10.5)
白血球数減少	0	(0.0)	2	(10.5)
代謝および栄養障害	1	(5.3)	2	(10.5)
低アルブミン血症	0	(0.0)	2	(10.5)
低カルシウム血症	0	(0.0)	2	(10.5)
神経系障害	2	(10.5)	1	(5.3)
頭痛	2	(10.5)	1	(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(10.5)	1	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(10.5)	1	(5.3)
発疹	2	(10.5)	0	(0.0)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
器官別大分類及び基本語は，カラム内の丸めた発現者数が本表の発現基準に合致した場合のみ表示した.
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳未満に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-20（5.3.3.2-1）］

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴのいずれかの Part で 10%以上の頻度で報告された有害事象を表 2.7.6.2-22 に示した．PartⅢで最も発現率が高かった SOC は胃腸障害，次いで血液およびリンパ系障害であり，発熱性好中球減少症及び貧血の発現率が高かった．PartⅣで最も発現率が高かった SOC は血液およびリンパ系障害で，血小板数減少の発現率が高かった．PartⅤで最も発現率が高かった SOC は血液およびリンパ系障害で，好中球数減少症の発現率が高かった．次い

で胃腸障害の SOC では嘔吐の発現率が高く，一般・全身障害および投与部位の SOC では発熱の発現率が高かった.

表 2.7.6.2-22　いずれかの群で 10%以上発現した有害事象（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン（PartⅢ）		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
有害事象発現者数	15	(78.9)	13	(65.0)	17	(73.9)
有害事象非発現者数	4	(21.1)	7	(35.0)	6	(26.1)
血液およびリンパ系障害	9	(47.4)	7	(35.0)	11	(47.8)
貧血	5	(26.3)	3	(15.0)	3	(13.0)
発熱性好中球減少症	6	(31.6)	3	(15.0)	4	(17.4)
好中球減少症	3	(15.8)	3	(15.0)	7	(30.4)
血小板減少症	4	(21.1)	5	(25.0)	4	(17.4)
胃腸障害	10	(52.6)	4	(20.0)	9	(39.1)
腹痛	1	(5.3)	1	(5.0)	3	(13.0)
便秘	3	(15.8)	1	(5.0)	1	(4.3)
下痢	3	(15.8)	1	(5.0)	2	(8.7)
口内炎	3	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	2	(10.5)	1	(5.0)	5	(21.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.8)	3	(15.0)	9	(39.1)
発熱	1	(5.3)	1	(5.0)	7	(30.4)
感染症および寄生虫症	1	(5.3)	4	(20.0)	3	(13.0)
鼻咽頭炎	1	(5.3)	2	(10.0)	1	(4.3)
臨床検査	4	(21.1)	1	(5.0)	1	(4.3)
リンパ球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	3	(15.8)	1	(5.0)	0	(0.0)
体重減少	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	3	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	3	(15.8)	5	(25.0)	5	(21.7)
食欲減退	1	(5.3)	2	(10.0)	1	(4.3)
脱水	0	(0.0)	2	(10.0)	1	(4.3)
低アルブミン血症	0	(0.0)	2	(10.0)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	3	(15.8)	5	(25.0)	5	(21.7)
低カリウム血症	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	3	(15.8)	2	(10.0)	3	(13.0)
頭痛	3	(15.8)	1	(5.0)	2	(8.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(10.5)	1	(5.0)	4	(17.4)
皮膚および皮下組織障害	2	(10.5)	2	(10.0)	0	(0.0)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
器官別大分類及び基本語は，カラム内の丸めた発現者数が本表の発現基準に合致した場合のみ表示した.
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 –アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-21（5.3.3.2-1）］

b） NCI 重症度分類別の有害事象

Part Ⅰで発現率が高かった NCI CTCAE が Grade 3 及び Grade 4 の有害事象について，Step A は発熱性好中球減少症（25%），血小板数減少症（25%），貧血（17%）及び好中球数減少症（17%）であった．Step B は 10%を超える発現率の有害事象は認められなかった．

PartⅡで発現率が高かった NCI CTCAE が Grade 3 及び Grade 4 の有害事象について，Step A は発熱性好中球減少症（21%），好中球数減少症（21%）及び嘔吐（21%）であった．Step B は好中球数減少症（26%）及び貧血（21%）であった．

PartⅢで発現率が高かった NCI CTCAE が Grade3 及び Grade4 の有害事象は，貧血（21%），発熱性好中球減少症（21%）及び血小板数減少症（21%）であった．

PartⅣで発現率が高かった NCI CTCAE が Grade3 及び Grade4 の有害事象は，血小板数減少症（21%）であった．

PartⅤで発現率が高かった NCI CTCAE が Grade3 及び Grade4 の有害事象は，好中球数減少症（30%）であった．

c） 副作用

Part Ⅰ及び PartⅡでは，副作用は認められなかった．

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴで認められた副作用を表 2.7.6.2-23 に示した．PartⅢは 1 名（そう痒症），PartⅣは 1 名（頭痛）及び PartⅤは 2 名（腹痛，下痢，高血糖，低ナトリウム血症，失神，低血圧）で認められた．PartⅤで認められた低ナトリウム血症は治験担当医師により重篤と判定された．

表 2.7.6.2-23　副作用の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン (PartⅢ)		アプレピタントレジメン（PartⅣ）		ホスアプレピタントレジメン (PartⅤ)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
副作用発現者数	1	(5.3)	1	(5.0)	2	(8.7)
副作用非発現者数	18	(94.7)	19	(95.0)	21	(91.3)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
神経系障害	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(4.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg ＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-25（5.3.3.2-1）］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

本試験では死亡例は認められなかった.

(2)　その他の重篤な有害事象

Part Ⅰ

Part Ⅰで認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.2-24 に示した．重篤な有害事象は Step A で 4 名（33.3%），Step B で 1 名（9.1%）に認められた．Step A で最も発現率が高かった SOC は，血液およびリンパ系障害であった．Step B で重篤な有害事象が認められたのはエンテロバクター性菌血症の 1 名のみであった．Step A 及び Step B において，発熱性好中球減少症が 2 名に発現した以外，いずれの事象も発現したのは 1 名であった.

表 2.7.6.2-24　重篤な有害事象の発現頻度（P134：Part Ⅰ）

	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	
	n	(%)	N	(%)
対象被験者数	12		11	
重篤な有害事象発現者数	4	(33.3)	1	(9.1)
重篤な有害事象非発現者数	8	(66.7)	10	(90.9)
血液およびリンパ系障害	4	(33.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	(16.7)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
血小板減少症	1	(8.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(8.3)	1	(9.1)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	1	(9.1)
敗血症性ショック	1	(8.3)	0	(0.0)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3:アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-26（5.3.3.2-1）］

Part Ⅱ

Part Ⅱで認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.2-25 に示した．重篤な有害事象は Step A で 7 名（36.8%），Step B で 4 名（21.1%）に認められた．最も発現率が高かった SOC は，Step A 及び Step B のいずれも血液およびリンパ系障害で，発熱性好中球減少症の発現率が高かった.

表 2.7.6.2-25　重篤な有害事象の発現頻度（P134：PartⅡ）

	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	
	n	(%)	N	(%)
対象被験者数	19		19	
重篤な有害事象発現者数	7	(36.8)	4	(21.1)
重篤な有害事象非発現者数	12	(63.2)	15	(78.9)
血液およびリンパ系障害	6	(31.6)	3	(15.8)
発熱性好中球減少症	4	(21.1)	2	(10.5)
リンパ球減少症	0	(0.0)	1	(5.3)
好中球減少症	2	(10.5)	1	(5.3)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(5.3)
胃腸障害	2	(10.5)	0	(0.0)
下痢	1	(5.3)	0	(0.0)
悪心	1	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	2	(10.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	0	(0.0)
医療機器位置異常	1	(5.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(5.3)	1	(5.3)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	(0.0)	1	(5.3)
外陰部膿瘍	1	(5.3)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(5.3)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(5.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(5.3)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(5.3)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳未満に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-27（5.3.3.2-1）］

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ

PartⅢ，Ⅳ及びⅤで認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.2-26 に示した．重篤な有害事象が PartⅢでは 5 名（26.3%），PartⅣでは 2 名（10.0%）及び PartⅤでは 9 名（39.1%）に認められた．最も発現率が高かった SOC は，PartⅢ，Ⅳ及びⅤのいずれも血液およびリンパ系障害で，発熱性好中球減少症の発現率が高かった．PartⅤの 1 名で発現した低ナトリウム血症は，重篤な副作用と判定された．

表 2.7.6.2-26　重篤な有害事象の発現頻度（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

	オンダンセトロン (PartⅢ)		アプレピタントレジメン (PartⅣ)		ホスアプレピタントレジメン (PartⅤ)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象被験者数	19		20		23	
重篤な有害事象発現者数	5	(26.3)	2	(10.0)	9	(39.1)
重篤な有害事象非発現者数	14	(73.7)	18	(90.0)	14	(60.9)
血液およびリンパ系障害	4	(21.1)	2	(10.0)	6	(26.1)
発熱性好中球減少症	4	(21.1)	2	(10.0)	4	(17.4)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)
胃腸障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
小腸炎	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
粘膜の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)

各被験者は該当群及び該当カラムに 1 回のみ計上した.
PartⅣ：Day 1 –アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 –ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-28（5.3.3.2-1）］

重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.2-27 に示した.

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）

＜Part I ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=166 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=3							
[redacted]	Part I 投与期間後	11	好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=150 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=2							
[redacted]	Part I 投与期間後	9	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=165 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=6							
[redacted]	Part I 投与期間	8	血小板減少症	中等度	関連なし	無	回復
		9	敗血症性ショック	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=154 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=3							
[redacted]	Part I 投与期間後	9	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した.
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
Step A：Day 1: ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン; Days 2-3: アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1: ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-64（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 1）

＜Part I ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=178 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part I 投与期間後	7	エンテロバクター性菌血症	高度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した.
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
Step A：Day 1: ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン; Days 2-3: アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1: ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-64（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 2）

＜Part Ⅱ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=25 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=2							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間	4	外陰部膿瘍	高度	関連なし	無	後遺症残存
	Part Ⅱ投与後	11	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=30 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間	1	医療機器位置異常	中等度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=127 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間	3	悪心	高度	関連なし	無	回復
		3	嘔吐	中等度	関連なし	無	回復
	Part Ⅱ投与期間後	5	下痢	中等度	関連なし	無	回復
		12	発熱性好中球減少症	軽度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=6 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間後	9	好中球減少症	高度	関連なし	N/A	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．

治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず

治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性

Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン

Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 3）

＜Part Ⅱ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=18 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間後	8	好中球減少症	高度	関連なし	N/A	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=56 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間後	8	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=117 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間	1	嘔吐	中等度	関連なし	無	回復
	Part Ⅱ投与期間後	10	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	無	回復
アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=45 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間後	6	低カリウム血症	高度	関連なし	無	回復
		6	リンパ球減少症	高度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した.
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 4）

＜Part Ⅱ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=45 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ 投与期間後	8	好中球数減少	高度	関連なし	無	回復
		10	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
		11	血小板減少症	高度	関連なし	無	回復
		14	血小板減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=119 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ 投与期間後	9	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=10 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=2							
[redacted]	Part Ⅱ 投与期間後	11	カテーテル留置部位蜂巣炎	中等度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=117 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 5）

＜Part Ⅱ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=117 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=1							
[redacted]	Part Ⅱ投与期間後	8	好中球減少症	高度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
Step A：生後 6 カ月以上 12 歳以下に対して，Day 1：アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳以下に対して，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対して，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-65（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 6）

＜PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
オンダンセトロン（PartⅢ）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=アジア人，年齢=15 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=35							
[redacted]	PartⅣ投与期間	12	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	N/A	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=45 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=65							
[redacted]	PartⅢ投与期間後	8	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	N/A	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=混血，年齢=9 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=41							
[redacted]	PartⅢ投与期間後	9	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=混血，年齢=11 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=51							
[redacted]	PartⅢ投与期間後	10	小腸炎	中等度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=混血，年齢=37 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=52							
[redacted]	PartⅢ投与期間後	10	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 7）

＜PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
アプレピタント　レジメン（PartⅣ）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=混血，年齢=18 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=56							
[redacted]	PartⅣ投与期間後	29	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=混血，年齢=9 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=41							
[redacted]	PartⅣ投与期間後	45	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
ホスアプレピタント　レジメン（PartⅤ）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=89 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=29							
[redacted]	PartⅤ投与期間後	36	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	N/A	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=黒人又はアフリカ系米国人，年齢=123 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=2							
[redacted]	PartⅤ投与期間	1	低ナトリウム血症	中等度	関連あり	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=115 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=3							

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 8）

＜PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
ホスアプレピタント　レジメン（**PartV**）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=115 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=3							
[redacted]	PartV 投与期間後	14	創離開	軽度	関連なし	N/A	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=49 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=2							
[redacted]	PartV 投与期間後	10	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=白人，年齢=92 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=142							
[redacted]	PartV 投与期間後	146	好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=白人，年齢=68 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=5							
[redacted]	PartV 投与期間後	11	粘膜の炎症	中等度	関連なし	無	回復
		11	好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=アジア人，年齢=15 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=35							
[redacted]	PartV 投与期間後	48	発熱性好中球減少症	中等度	関連なし	N/A	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した．
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A = 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-27　重篤な有害事象発現例の一覧表（P134）（続き 9）

＜PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ＞

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象名	重症度	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	転帰
ホスアプレピタント　レジメン（PartⅤ）							
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=混血，年齢=66 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=75							
[redacted]	PartⅤ投与期間後	87	発熱性好中球減少症	高度	関連なし	無	回復
試験番号=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=男，人種=混血，年齢=11 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=51							
[redacted]	PartⅤ投与期間後	61	脱水	中等度	関連なし	無	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した.
治験薬に対する処置：無 = 用量変更せず，減量 =用量減量，休薬 = 治験薬休薬，中止 = 治験薬中止，増量 = 治験薬増量，N/A＝ 該当せず
治験薬との関連性： 治験担当医師が判断した有害事象の治験薬との関連性
PartⅣ：Day 1－ アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3－ アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1－ ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-66（5.3.3.2-1）］

(3) 他の重要な有害事象

有害事象による投与中止例の要約を表 2.7.6.2-28 に示した．Part Ⅰ，Part Ⅱ，PartⅢ及びPartⅣでは有害事象のため治験を中止した患者はなかった．PartⅤの 1 名（3 歳女児，髄芽腫）で，1 日目（PartⅢの試験開始から 158 日目）のホスアプレピタント及びデキサメタゾン投与後に発熱（非重篤，中等度，治験薬との因果関係なし）が発現し，その後の抗悪性腫瘍剤の治療及びオンダンセトロンの投与を中止した．発熱に対しジピロン（dipyrone）が投与され，4 時間以内に消失した．

表 2.7.6.2-28　有害事象による治験中止例の要約（P134）

被験者 ID	発現時期	発現までの相対日数	有害事象	重症度	重篤性	治験薬との関連性	転帰
ホスアプレピタント　レジメン（Part V）							
試験名=0869-134，施設番号=00[redacted]，被験者 ID=[redacted]，性別=女，人種=混血，年齢=31 カ月，治験薬投与中止までの相対日数†=158							
[redacted]	Part V 投与期間	158	発熱	中等度	無	関連なし	回復

†治験薬投与中止までの相対日数：治験薬投与開始日から治験薬最終投与の記録日までと定義した.
治験薬との関連性：治験担当医師が判断した有害事象の治験薬投与との関連性
Part IV：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
Part V：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-29（5.3.3.2-1）］

3) 臨床検査値

Part I では，Step A 及び Step B のいずれにおいても，Grade 3 及び／若しくは Grade 4 に分類される臨床検査値異常の割合が，ベースラインと比較して投与後に増加した項目は限られていた．

Part II では，Step A 及び Step B のいずれにおいても，Grade 3 及び／若しくは Grade 4 に分類される臨床検査値異常の割合が，ベースラインと比較して投与後に増加した項目は限られていた．投与後に Grade 4 の割合が最も増加した項目は，Step B の白血球数であった．

PartIII，IV，Vのいずれも，Grade 3 及び／若しくは Grade 4 の割合が，ベースラインに比較して投与後に増加することは少なく，投与後に Grade 4 の割合が最も増加した項目は，PartIIIの白血球数及び PartVの白血球数であった．

Part I 及び PartVでは，ホスアプレピタント静脈内投与前後の血清電解質についても検査を行った．Part I では血清電解質の減少がわずかに認められたが，多くは臨床的に意味のあるものではなく，有害事象と判定されなかった．Step A の 1 名では投与 1 日目の血中重炭酸塩及びカリウムの減少が有害事象となったが，治験担当医師は治験薬との因果関係は否定した．PartVでは血清電解質の減少がわずかに認められたが，有害事象と判定された項目はなかった．

臨床的意味があると定めた基準外の臨床検査値異常（CSLA，NCI CTCAE での Grade 3 及び Grade 4）の発現頻度を表 2.7.6.2-29 に示した．PartIIIを除くいずれの Part においても発現率が高かった臨床検査値異常は，白血球数（$<2.0\times10^3/\mu L$）及び好中球数（$<1.0\times10^3/\mu L$）であり，PartIIIで発現率が高かった臨床検査値異常は，白血球数（$<2.0\times10^3/\mu L$）であった．

表 2.7.6.2-29　臨床的意味がある基準に該当する臨床検査値異常の発現頻度（P134）

＜Part I ＞

臨床検査	CSLA 基準	CSLA の該当者数（%） ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A） n/m	(%)	ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B） n/m	(%)
血液生化学					
血清アルブミン	<2 gm/dL	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)
血清グルコース	>250 gm/dL	1/10	(10.0)	0/11	(0.0)
血清グルコース	<40 gm/dL	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)
血清カリウム	>6.0 mEq/L	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)
血清カリウム	<3.0 mEq/L	1/12	(8.3)	0/11	(0.0)
血清ナトリウム	>155 mEq/L	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)
血清ナトリウム	<130 mEq/L	0/12	(0.0)	0/11	(0.0)
血液					
ヘモグロビン	<8.0 gm/dL	1/10	(10.0)	0/11	(0.0)
白血球数	<2.0 × 10[3]/μL	6/10	(60.0)	4/10	(40.0)
好中球数	<1.0 × 10[3]/μL	2/9	(22.2)	3/9	(33.3)
血小板数	<50.0 × 10[3]/μL	1/11	(9.1)	1/11	(9.1)
肝機能					
血清 ALT	>5.0 × ULN	0/9	(0.0)	1/11	(9.1)
血清 ALP	>5.0 × ULN	0/8	(0.0)	1/10	(10.0)
血清 AST	>5.0 × ULN	0/9	(0.0)	0/11	(0.0)
血清総ビリルビン	>3.0 × ULN	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)
腎機能					
血清クレアチニン	>3.0 × ULN	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)
血清クレアチニン	>3.0 × baseline	0/10	(0.0)	0/11	(0.0)

Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
n/m =各投与群での CSLA に該当する無作為化された被験者数／各投与群での臨床検査値のある無作為化された被験者数
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-39（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-29　臨床的意味がある基準に該当する臨床検査値異常の発現頻度（P134）（続き 1）

＜Part Ⅱ＞

臨床検査	CSLA 基準	CSLA の該当者数（%） アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A） n/m	（%）	アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B） n/m	（%）
血液生化学					
血清アルブミン	<2 gm/dL	1/15	(6.7)	0/16	(0.0)
血清グルコース	>250 gm/dL	0/14	(0.0)	0/18	(0.0)
血清グルコース	<40 gm/dL	0/14	(0.0)	0/18	(0.0)
血清カリウム	>6.0 mEq/L	0/17	(0.0)	0/17	(0.0)
血清カリウム	<3.0 mEq/L	0/17	(0.0)	1/17	(5.9)
血清ナトリウム	>155 mEq/L	0/17	(0.0)	0/17	(0.0)
血清ナトリウム	<130 mEq/L	0/17	(0.0)	0/17	(0.0)
血液					
ヘモグロビン	<8.0 gm/dL	3/18	(16.7)	3/18	(16.7)
白血球数	<2.0 × 10[3]/μL	8/18	(44.4)	7/18	(38.9)
好中球数	<1.0 × 10[3]/μL	5/13	(38.5)	5/13	(38.5)
血小板数	<50.0 × 10[3]/μL	1/18	(5.6)	2/17	(11.8)
肝機能					
血清 ALT	>5.0 × ULN	0/17	(0.0)	1/17	(5.9)
血清 ALP	>5.0 × ULN	0/17	(0.0)	0/17	(0.0)
血清 AST	>5.0 × ULN	0/17	(0.0)	0/17	(0.0)
血清総ビリルビン	>3.0 × ULN	0/17	(0.0)	0/18	(0.0)
腎機能					
血清クレアチニン	>3.0 × ULN	0/17	(0.0)	0/18	(0.0)
血清クレアチニン	>3.0 × baseline	0/17	(0.0)	0/18	(0.0)

Step A：Day 1：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対し，アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン

Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対し，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対し，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン

n/m =各投与群での CSLA に該当する無作為化された被験者数／各投与群での臨床検査値のある無作為化された被験者数

引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-40（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-29　臨床的意味がある基準に該当する臨床検査値異常の発現頻度（P134）（続き 2）

＜PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ＞

臨床検査	CSLA 基準	CSLA の該当者数（%） オンダンセトロン（PartⅢ） n/m	(%)	アプレピタントトレジメン（PartⅣ） n/m	(%)	ホスアプレピタントトレジメン（PartⅤ） n/m	(%)
血液生化学							
血清アルブミン	<2 gm/dL	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/23	(0.0)
血清グルコース	>250 gm/dL	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清グルコース	<40 gm/dL	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清カリウム	>6.0 mEq/L	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/23	(0.0)
血清カリウム	<3.0 mEq/L	1/19	(5.3)	1/20	(5.0)	0/23	(0.0)
血清ナトリウム	>155 mEq/L	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清ナトリウム	<130 mEq/L	0/19	(0.0)	1/20	(5.0)	1/22	(4.5)
血液							
ヘモグロビン	<8.0 gm/dL	2/19	(10.5)	3/20	(15.0)	3/22	(13.6)
白血球数	<2.0 × 10[3]/μL	6/19	(31.6)	5/20	(25.0)	11/22	(50.0)
好中球数	<1.0 × 10[3]/μL	1/7	(14.3)	3/9	(33.3)	5/14	(35.7)
血小板数	<50.0 × 10[3]/μL	0/19	(0.0)	3/20	(15.0)	2/22	(9.1)
肝機能							
血清 ALT	>5.0 × ULN	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清 ALP	>5.0 × ULN	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/21	(0.0)
血清 AST	>5.0 × ULN	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清総ビリルビン	>3.0 × ULN	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
腎機能							
血清クレアチニン	>3.0 × ULN	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)
血清クレアチニン	>3.0 × baseline	0/19	(0.0)	0/20	(0.0)	0/22	(0.0)

PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
n/m =各投与群での CSLA に該当する無作為化された被験者数／各投与群での臨床検査値のある無作為化された被験者数
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-41（5.3.3.2-1）］

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

Part Ⅰにおけるバイタルサインのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.2-30 に示した．Step A 及び Step B とも平均脈拍数がホスアプレピタント投与後にわずかに増加した以外，特筆すべき変化は認められなかった．

PartⅡにおけるバイタルサインのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.2-31 に示した．Step A では平均収縮期血圧が生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者で軽度上昇した．Step B では平均収縮期血圧が 2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者で軽度上昇，平均脈拍数が生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者でわずかに低下した．それ以外には特筆すべき変化は認められなかった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴにおけるバイタルサインのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.2-32 に示した．PartⅢでは平均収縮期及び拡張期血圧が生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者で軽度上昇し，平均脈拍数が 2 歳以上及び 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者で増加した．PartⅣ及びPartⅤにおいてバイタルサインの特筆すべき変化は認められなかった．

表 2.7.6.2-30　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：Part I）

パラメータ	単位	投与期	年齢層	N§	ベースライン†		投与後‡		変化量	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
収縮期血圧	mmHg	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	10	111.50	10.44	108.10	8.72	-3.40	11.39
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	11	105.73	9.48	108.27	9.06	2.55	10.01
拡張期血圧	mmHg	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	10	63.80	10.03	66.10	9.95	2.30	12.55
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	11	64.09	8.19	67.45	9.07	3.36	10.22
脈拍数	拍／分	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	10	90.70	18.97	105.70	19.54	15.00	19.54
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	11	80.55	12.23	100.00	16.85	19.45	10.78
呼吸数	回／分	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	10	18.80	3.68	18.70	3.40	-0.10	2.33
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	10	20.20	2.94	19.70	2.21	-0.50	3.14

†治療期訪問日の 1 カ月以内
‡Days 5～9
§ N＝ 各群でのベースラインと投与後の該当バイタルサインがある無作為化された被験者数
SD＝ 標準偏差
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-45（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-31　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：PartⅡ）

パラメータ	単位	投与期	年齢層	N§	ベースライン†		投与後‡		変化量	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
収縮期血圧	mmHg	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	89.00	9.80	99.40	15.11	10.40	19.65
			2 歳以上 6 歳未満	6	98.83	12.35	101.67	12.55	2.83	5.98
			6 歳以上 12 歳未満	5	111.00	3.74	109.20	15.01	-1.80	15.66
		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	105.80	8.79	105.80	9.44	0.00	11.09
			2 歳以上 6 歳未満	7	99.29	20.97	109.57	10.05	10.29	27.87
			6 歳以上 12 歳未満	6	95.50	10.33	112.17	14.37	16.67	14.56
拡張期血圧	mmHg	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	55.60	12.62	60.80	11.41	5.20	17.08
			2 歳以上 6 歳未満	6	58.17	8.47	57.17	13.70	-1.00	14.62
			6 歳以上 12 歳未満	5	64.00	6.24	65.00	10.30	1.00	14.27
		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	71.80	16.63	64.00	8.92	-7.80	10.38
			2 歳以上 6 歳未満	7	62.29	14.44	68.57	9.59	6.29	12.07
			6 歳以上 12 歳未満	6	56.50	8.48	61.83	12.77	5.33	6.22
脈拍数	拍／分	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	125.60	15.34	129.60	21.33	4.00	24.46
			2 歳以上 6 歳未満	6	116.17	22.54	110.83	26.48	-5.33	12.37
			6 歳以上 12 歳未満	5	97.40	19.39	96.40	19.55	-1.00	22.10
		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	123.60	16.86	108.00	16.57	-15.60	12.50
			2 歳以上 6 歳未満	7	104.43	21.62	113.71	26.33	9.29	16.23
			6 歳以上 12 歳未満	6	94.83	10.07	88.67	9.87	-6.17	19.23
呼吸数	回／分	アプレピタント（80 mg 当量）レジメン（Step A）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	3	25.33	5.77	26.67	4.62	1.33	1.15
			2 歳以上 6 歳未満	5	23.40	4.88	28.20	5.85	4.80	6.76
			6 歳以上 12 歳未満	4	25.00	7.02	33.75	19.36	8.75	22.23
		アプレピタント（125 mg 当量）レジメン（Step B）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	23.80	3.90	24.00	4.24	0.20	0.45
			2 歳以上 6 歳未満	6	24.00	4.20	30.33	16.79	6.33	14.12
			6 歳以上 12 歳未満	5	24.20	2.86	27.80	6.26	3.60	4.83

†治療期訪問日の 1 カ月以内
‡Days 5～9
§ N＝各群でのベースラインと投与後の該当バイタルサインがある無作為化された被験者数
SD＝標準偏差
Step A：Day 1：生後 6 カ月以上 12 歳未満に対し，アプレピタント 47 mg/m^2＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：2 歳超 12 歳未満に対し，アプレピタント 74 mg/m^2＋オンダンセトロン；生後 6 カ月以上 2 歳以下に対し，アプレピタント 1.3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-46（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-32　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

パラメータ	単位	投与期	年齢層	N§	ベースライン†		投与後‡		変化量	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
収縮期血圧	mmHg	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	82.50	7.01	96.00	24.75	13.50	30.36
			2 歳以上 6 歳未満	6	88.50	7.84	94.17	9.17	5.67	8.04
			6 歳以上 12 歳未満	7	106.57	7.79	102.29	13.77	-4.29	9.88
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	87.14	11.07	88.29	10.01	1.14	11.52
			2 歳以上 6 歳未満	6	88.67	3.27	90.17	8.73	1.50	7.58
			6 歳以上 12 歳未満	7	101.29	17.17	96.00	5.29	-5.29	14.37
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	92.00	9.85	93.43	15.91	1.43	7.21
			2 歳以上 6 歳未満	7	93.14	7.13	87.57	7.91	-5.57	5.97
			6 歳以上 12 歳未満	8	103.63	13.72	97.88	13.71	-5.75	15.06
拡張期血圧	mmHg	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	48.17	8.50	62.17	22.35	14.00	29.24
			2 歳以上 6 歳未満	6	55.83	6.65	56.00	4.90	0.17	8.73
			6 歳以上 12 歳未満	7	60.57	6.80	66.71	13.16	6.14	12.24
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	54.86	9.14	55.57	6.16	0.71	6.50
			2 歳以上 6 歳未満	6	54.83	5.67	53.00	5.48	-1.83	4.02
			6 歳以上 12 歳未満	7	56.14	10.21	59.21	7.87	3.07	4.75
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	58.14	13.45	58.86	7.58	0.71	8.64
			2 歳以上 6 歳未満	7	61.29	11.90	52.71	7.97	-8.57	11.06
			6 歳以上 12 歳未満	8	60.13	8.77	56.13	5.82	-4.00	8.21

†治療期訪問日の 1 カ月以内

‡Days 5～9

§ N＝各群でのベースラインと投与後の該当バイタルサインがある無作為化された被験者数

SD＝標準偏差

PartⅣ：Day 1－ アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3－ アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン

PartⅤ：Day 1－ ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン

引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-47（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-32　バイタルサインのベースラインからの平均変化量（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）（続き）

パラメータ	単位	投与期	年齢層	N§	ベースライン†		投与後‡		変化量	
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
脈拍数	拍／分	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	112.83	12.62	116.72	12.11	3.89	23.45
			2 歳以上 6 歳未満	6	104.33	9.42	118.33	23.07	14.00	25.48
			6 歳以上 12 歳未満	7	96.43	16.28	112.43	26.02	16.00	23.98
		アプレピタントレジメン（Part Ⅳ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	111.29	11.03	120.86	12.44	9.57	9.69
			2 歳以上 6 歳未満	6	102.00	11.15	101.50	9.25	-0.50	10.88
			6 歳以上 12 歳未満	7	95.43	14.20	100.86	10.90	5.43	19.62
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	113.43	12.91	122.14	21.38	8.71	31.25
			2 歳以上 6 歳未満	7	101.00	4.76	105.29	15.79	4.29	14.45
			6 歳以上 12 歳未満	8	107.13	19.81	109.38	23.72	2.25	14.85
呼吸数	回／分	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	23.33	2.42	26.39	3.20	3.06	3.76
			2 歳以上 6 歳未満	6	23.00	2.76	22.67	2.73	-0.33	2.34
			6 歳以上 12 歳未満	4	22.50	3.00	20.00	1.63	-2.50	3.42
		アプレピタントレジメン（Part Ⅳ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	25.00	4.28	25.86	5.37	0.86	5.79
			2 歳以上 6 歳未満	6	22.67	1.63	22.00	2.45	-0.67	2.50
			6 歳以上 12 歳未満	6	22.83	5.00	22.67	1.03	-0.17	4.58
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	25.43	2.76	25.14	2.54	-0.29	1.80
			2 歳以上 6 歳未満	7	23.14	1.86	23.43	2.23	0.29	3.95
			6 歳以上 12 歳未満	8	21.75	3.06	21.75	3.33	0.00	2.33

†治療期訪問日の 1 カ月以内
‡Days 5～9
§ N=各群でのベースラインと投与後の該当バイタルサインがある無作為化された被験者数
SD =標準偏差
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-47（5.3.3.2-1）］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

(1) 心電図所見（QTc 間隔：Bazett 補正及び Fridericia 補正）

Part I での QTc 間隔の要約統計量を表 2.7.6.2-33 に示した．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値で測定したが，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．

PartⅡでは，Step A 及び Step B のいずれにおいても，12 誘導心電図を測定したのはアプレピタント投与前のみであり，投与後に測定した被験者はいなかった．

PartⅢ，Ⅳ，Ⅴでの QTc 間隔の要約統計量を表 2.7.6.2-34 に示した．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．PartⅣ及び 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．

表 2.7.6.2-33　12 誘導心電図による QTc 間隔の要約統計量（P134：Part Ⅰ）

ECG パラメータ（単位）	訪問時	投与群	年齢層	N†	Mean	SD
QTc 間隔 Bazett（msec）	ベースライン	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	11	571.5	325.31
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	10	402.0	27.00
	投与後（Days 6-8）	ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	8	412.4	31.60
QTc 間隔 Friderica（msec）	ベースライン	ホスアプレピタント（115 mg）レジメン（Step A）	12 歳以上 17 歳以下	11	471.1	177.14
		ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	10	377.9	21.28
	投与後（Days 6-8）	ホスアプレピタント（150 mg）レジメン（Step B）	12 歳以上 17 歳以下	8	387.8	29.93

† =該当する心電図結果を有する投与された被験者数
SD＝標準偏差
Step A：Day 1：ホスアプレピタント 115 mg＋オンダンセトロン；Days 2-3：アプレピタント 80 mg＋オンダンセトロン
Step B：Day 1：ホスアプレピタント 150 mg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-49（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-34　12 誘導心電図による QTc 間隔の要約統計量（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）

ECG パラメータ（単位）	訪問時	投与群	年齢層	N†	Mean	SD
QTc 間隔 Bazett（msec）	ベースライン	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	447.7	73.55
			2 歳以上 6 歳未満	6	414.3	19.25
			6 歳以上 12 歳未満	7	423.7	36.24
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	398.4	18.88
			2 歳以上 6 歳未満	6	417.3	25.45
			6 歳以上 12 歳未満	7	423.3	21.68
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	410.4	24.74
			2 歳以上 6 歳未満	8	420.6	18.06
	投与期間（Day 1）††	オンダンセトロン（PartⅢ）	6 歳以上 12 歳未満	7	436.6	23.32
			生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	427.0	.
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	2 歳以上 6 歳未満	2	415.5	16.26
			生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	458.0	.
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	2 歳以上 6 歳未満	2	462.5	26.16
			生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	436.0	.
			2 歳以上 6 歳未満	1	454.0	.
QTc 間隔 Bazett（msec）	投与後（Days 6-8）	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	416.6	43.62
			2 歳以上 6 歳未満	3	424.3	23.97
			6 歳以上 12 歳未満	5	436.6	27.29
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	407.6	16.06
			2 歳以上 6 歳未満	4	448.5	31.93
			6 歳以上 12 歳未満	7	429.1	21.70
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	508.6	222.89
			2 歳以上 6 歳未満	6	460.0	40.43
			6 歳以上 12 歳未満	7	459.1	86.53

† =該当する心電図結果を有する投与された被験者数
SD = 標準偏差
††：ベースラインに低カリウム血症又は低マグネシウム血症を含む電解質異常のある被験者では，オンダンセトロン初回投与 2 時間後に追跡 12 誘導 ECG を行った．
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-51（5.3.3.2-1）］

表 2.7.6.2-34　12 誘導心電図による QTc 間隔の要約統計量（P134：PartⅢ，Ⅳ，Ⅴ）（続き）

ECG パラメータ（単位）	訪問時	投与群	年齢層	N†	Mean	SD
QTc 間隔 Friderica（msec）	ベースライン	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	6	387.8	57.34
			2 歳以上 6 歳未満	6	379.3	17.32
			6 歳以上 12 歳未満	7	395.0	29.39
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	350.7	16.29
			2 歳以上 6 歳未満	6	380.8	25.21
			6 歳以上 12 歳未満	7	391.1	17.72
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	7	364.0	22.31
			2 歳以上 6 歳未満	8	384.4	18.68
			6 歳以上 12 歳未満	7	403.9	17.90
	投与期間（Day 1）††	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	372.0	.
			2 歳以上 6 歳未満	2	377.0	21.21
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	416.0	.
			2 歳以上 6 歳未満	2	421.0	22.63
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	1	396.0	.
			2 歳以上 6 歳未満	1	417.0	.
	投与後（Days 6-8）	オンダンセトロン（PartⅢ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	357.8	29.09
			2 歳以上 6 歳未満	3	383.0	27.62
			6 歳以上 12 歳未満	5	399.6	17.13
		アプレピタントレジメン（PartⅣ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	356.2	17.63
			2 歳以上 6 歳未満	4	405.5	29.85
			6 歳以上 12 歳未満	7	398.3	20.48
		ホスアプレピタントレジメン（PartⅤ）	生後 6 カ月以上 2 歳未満	5	420.6	116.60
			2 歳以上 6 歳未満	6	416.5	40.64
			6 歳以上 12 歳未満	7	419.6	65.87

† =該当する心電図結果を有する投与された被験者数
SD = 標準偏差
††：ベースラインに低カリウム血症又は低マグネシウム血症を含む電解質異常のある被験者では，オンダンセトロン初回投与 2 時間後に追跡 12 誘導 ECG を行った．
PartⅣ：Day 1 – アプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン；Days 2-3 – アプレピタント 2 mg/kg＋オンダンセトロン
PartⅤ：Day 1 – ホスアプレピタント 3 mg/kg＋オンダンセトロン
引用：［CLINICAL STUDY REPORT　Table 12-51（5.3.3.2-1）］

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

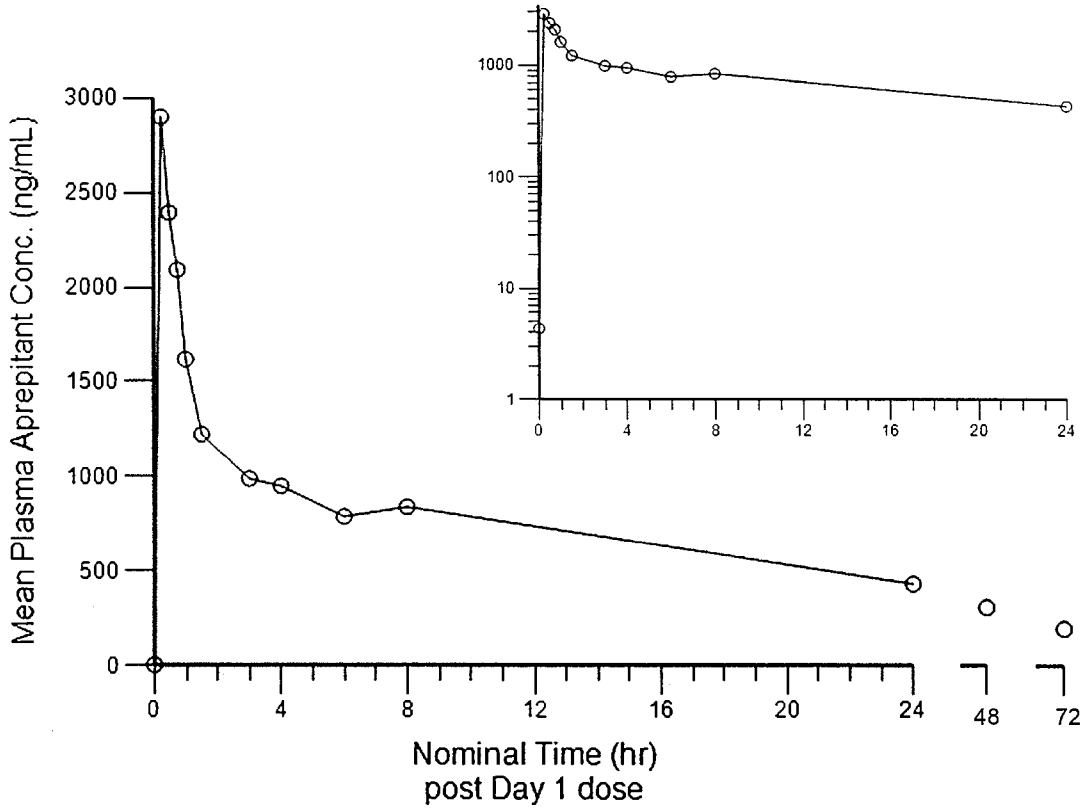
Part I

Part I では合計 23 名の小児悪性腫瘍患者（12 歳以上 17 歳以下）を対象に薬物動態を評価した.

Step A では 1 日目にホスアプレピタント 115 mg を静脈内投与し，2 日目及び 3 日目にアプレピタント 80 mg を経口投与した．Step A での血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移を図 2.7.6.2-1 に示した．また，血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-35 に示した.

12 歳以上 17 歳以下の小児患者での血漿中アプレピタントの Cmax 及び AUC24h の平均値は，成人を対象にホスアプレピタント 115 mg を単回静脈内投与した試験（試験番号 012L1）の Cmax 3.3 μg/mL，AUC24h 21000 ng·h/mL（AUCinf 31724 μg·h/mL を基に算出）に類似していた.

図 2.7.6.2-1 ホスアプレピタント 115 mg を静脈内投与（1 日目）及びアプレピタント 80 mg を経口投与（2～3 日目）したときの血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移（P134 : Part I Step A）



注:

- Day 1 の投与後 48 時間及び 72 時間の時点は，それぞれ Day 2 及び Day 3 の投与後 24 時間を表す. ＊被験者番号02　＊被験者番号03
- [redacted] 及び [redacted] の C24h は，Day 2 投与後に採血されたため平均濃度 - 時間曲線からは除いた．また，[redacted] の C24h 及び C48h もそれぞれ Day 2 及び Day 3 投与後に採血されたため除外した．＊被験者番号04

＊新薬承認情報提供時に置き換え

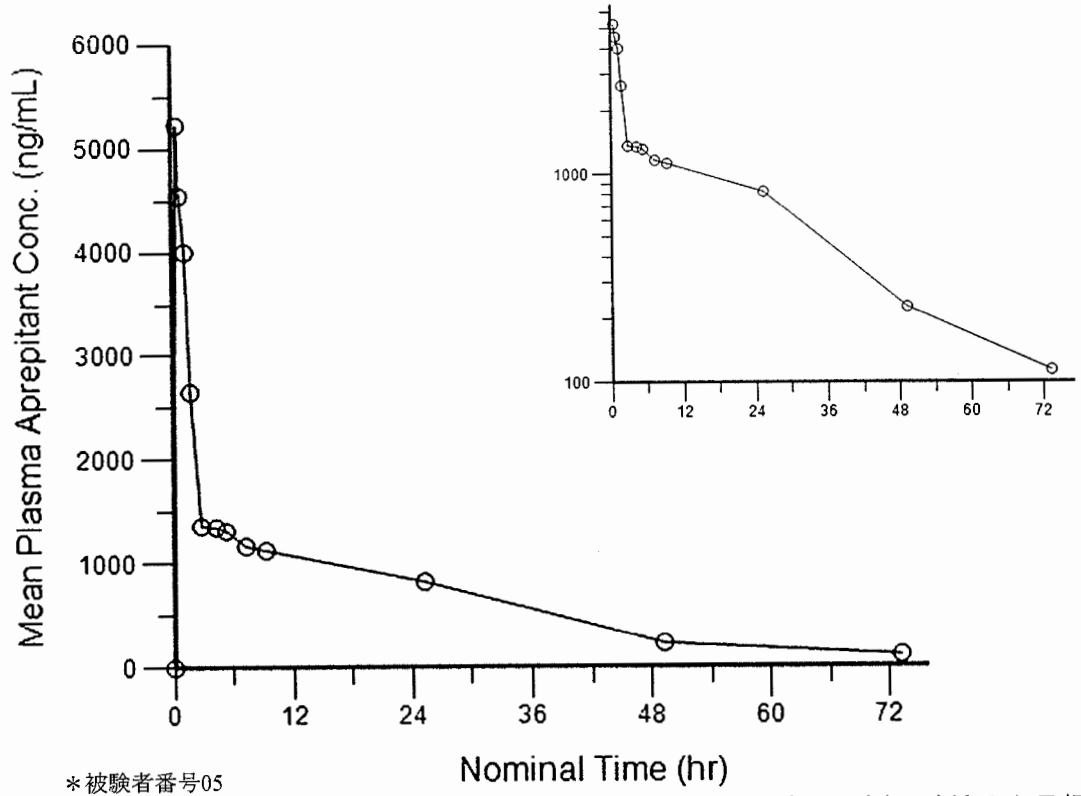
表 2.7.6.2-35　ホスアプレピタント 115 mg を静脈内投与（1 日目）及びアプレピタント 80 mg を経口投与（2～3 日目）したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：Part I Step A）

12 歳以上 17 以下歳の小児患者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL (mL/h)	AUC24h (ng・h/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
N	12	12	8	6	5	8	10	11
AM	3240	0.41	433	11.0	6310	19500	310	199
SD	1280	0.27	318	4.42	2750	8010	288	281
Min	1650	0.25	133	6.87	3140	9940	66.2	BLQ
Median	3080	0.25	407	10.2	7210	19300	171	84.9
Max	6210	1.00	1120	19.2	8880	33100	904	796
"CV%	39.4	65.9	73.6	40.2	43.6	41.1	93.1	141
HM	2840	0.31	284	9.84	5210	16700	151	--
Pseudo SD	1060	0.12	200	3.25	2830	7200	118	--
GM	3030	0.35	348	10.4	5760	18000	210	--
*CV%	39.4	57.81	80.0	37.7	52.9	44.4	117	--
成人（Protocol 012L1）						AUCinf		
AM	3267					31724		
SD	1159					14287		
GM	3095					29611		

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100x\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，S^2 は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期

Step B では 1 日目にホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与した．Step B での血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移を図 2.7.6.2-2 に示した．また，血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-36 に示した．12 歳以上 17 歳以下の小児患者でのアプレピタント濃度の Cmax 及び AUC24h の平均値は，成人を対象にホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与した試験（試験番号 165）の Cmax 及び AUC24h と比較した．

図 2.7.6.2-2　ホスアプレピタント 150 mg を単回静脈内投与（1 日目）したときの血漿中アプレピタント濃度（算術平均値）の推移（P134：Part I Step B）



＊被験者番号05

注: [redacted] の投与後 49.25 時間の濃度は，この被験者を除いた場合の消失相の傾きから予想される濃度に比較して 2 倍以上高いため，平均濃度時間曲線から除外した．この値は外れ値と考えられた（CLINICAL STUDY REPORT　Table 14-17 及び Figure 14-2）．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-36　ホスアプレピタント 150 mg 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の要約統計量（P134：Part I Step B）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
12 歳以上 17 歳以下の小児患者											
N	11	11	11	10	11	11	8	11	11	11	8
AM	5870	0.64	825	230	114	22.2	3750	30800	42300	46900	43600
SD	2770	0.30	321	324	186	19.8	1390	7020	11600	15900	11700
Min	2880	0.50	413	BLQ	BLQ	7.91	2630	17800	21300	21500	21700
Median	4960	0.50	742	112	14.5	12.1	3450	31000	42200	43700	43500
Max	12300	1.50	1360	1080	498	67.8	6920	42200	64200	83000	57000
"CV%	47.1	46.7	38.9	141	164	89.3	37.1	22.8	27.5	34.0	26.8
HM	4980	0.58	718	--	--	13.8	3440	29100	39100	42100	40000
Pseudo SD	1980	0.14	284	--	--	7.49	907	8250	13500	16700	16200
GM	5380	0.60	769	--	--	16.8	3570	30000	40800	44500	42000
*CV%	44.8	35.27	40.9	--	--	84.7	32.2	25.3	30.2	35.5	32.2
成人（Protocol 165）											
AM	4145							25105			
SD	1152							5778			

Pseudo SD = Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ = 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% = SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% = $100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期

血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax を表 2.7.6.2-37 に示した．ホスアプレピタント濃度は静脈内投与開始 30 分後には測定可能であったが，多くの患者では投与終了後 15 分以内にアプレピタントに変換された．

表 2.7.6.2-37　ホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与したときの血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax（P134：Part I Step B）

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)
N	11	11
AM	0.614	1310
SD	0.251	964
Min	0.500	26.6
Median	0.500	1020
Max	1.33	3300
"CV%	40.9	73.9
GM	0.583	851
*CV%	30.9	207

個々のパラメータや要約統計量は 3 桁表示であるが，要約統計量の算出には表示桁へ丸める前の値を用いた．
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AMAM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分

Part Ⅱ

Part Ⅱでは合計 37 名の小児悪性腫瘍患者（生後 6 カ月以上 12 歳未満）を対象に薬物動態を評価した．Step A では，1 日目にアプレピタントの成人 80 mg に相当する用量を単回経口投与した．Step B では，1 日目にアプレピタントの成人 125 mg に相当する用量を単回経口投与した．

2 歳以上 6 歳未満の患者にアプレピタントの成人 80 mg に相当する用量（47 mg/m^2，Step A）及び成人 125 mg に相当する用量（74 mg/m^2，Step B）を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 2.7.6.2-38 及び表 2.7.6.2-39 にそれぞれ示した．また，6 歳以上 12 歳未満の患者にアプレピタントの成人 80 mg に相当する用量（47 mg/m^2，Step A）及び成人 125 mg に相当する用量（74 mg/m^2，Step B）を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 2.7.6.2-40 及び表 2.7.6.2-41 にそれぞれ示した．

2 歳以上 12 歳未満のアプレピタント 47 mg/m^2 及び 74 mg/m^2 投与時の曝露量（AUC24h）は，各年齢層で概ね同様であった．

Step B の 2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の患者での AUC24h は，成人での値（試験番号 067）と同様であったが，Cmax は成人より高かった．

表 2.7.6.2-38　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48r (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
2 歳以上 6 歳未満の小児患者											
N	8	8	7	7	6	6	6	8	8	7	6
AM	1300	3.78	262	70.7	--↓	8.27	2040	16400	18900	20000	19200
SD	609	1.92	200	108	--↓	2.67	1050	8080	9650	11400	12700
Min	803	1.50	78.0	BLQ	BLQ	5.65	885	8080	9220	9220	8990
Median	948	3.58	215	14.3	BLQ	7.34	1820	13000	17300	15200	15100
Max	2280	8.00	678	262	246	13.0	3340	29700	39100	41800	42800
"CV%	46.7	50.8	76.5	153	--↓	32.3	51.5	49.1	51.0	57.3	66.3
HM	1100	3.09	169	--	--	7.68	1600	13500	15500	15600	14500
Pseudo SD	416	1.68	131	--	--	2.06	909	6120	7400	8000	7310
GM	1190	3.41	209	--	--	7.95	1810	14800	17000	17600	16400
*CV%	46.5	50.66	83.0	--	--	30.4	58.8	51.1	51.2	58.6	63.9

Pseudo SD = Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．

表 2.7.6.2-39　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（74 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
2 歳以上 6 歳未満の小児患者											
N	7	7	7	7	7	4	4	7	7	6	4
AM	2100	5.28	400	--↓	BLQ	6.06	1870	23000	26800	28600	29100
SD	1170	1.97	287	--↓	--↓	3.03	1150	8390	9070	8800	11100
Min	1350	2.98	56.5	BLQ	BLQ	3.60	1140	12200	12900	12900	12600
Median	1450	6.00	499	BLQ	BLQ	5.16	1380	25300	31100	32000	33500
Max	4360	7.95	822	114	BLQ	10.3	3580	33000	36700	36900	36900
"CV%	55.4	37.3	71.9	--↓	--↓	50.0	61.3	36.5	33.9	30.8	38.3
HM	1740	4.60	171	--	--	5.15	1530	20200	23400	25200	24000
Pseudo SD	624	1.95	243	--	--	2.13	576	8530	11200	14200	19100
GM	1890	4.94	279	--	--	5.56	1670	21600	25200	27100	26900
*CV%	49.7	41.91	140	--	--	49.5	55.8	40.9	41.3	40.7	54.2
成人（Protocol 067）											
AM	1574							19596			
SD	356							2510			
GM	1539							19455			

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満（<10.0 ng/mL）；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝100x$\sqrt{}$(exp(S^2)-1)，S^2 は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．

表 2.7.6.2-40　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
6 歳以上 12 歳未満の小児患者											
N	6	6	6	6	6	5	5	6	6	6	5
AM	1300	5.17	365	56.6	--↓	9.17	2890	16000	20200	21000	21700
SD	275	1.83	477	108	--↓	4.00	1160	4810	10200	11500	13200
Min	853	3.00	81.4	BLQ	BLQ	5.83	1430	8820	9790	9790	9520
Median	1310	5.00	171	13.3	BLQ	7.84	2710	15900	17800	17800	18100
Max	1700	8.00	1330	274	62.2	15.3	4310	23900	39900	43400	44300
"CV%	21.1	35.5	131	190	--↓	43.7	40.2	30.1	50.5	54.8	60.9
HM	1250	4.65	171	--	--	8.01	2480	14700	17100	17400	17100
Pseudo SD	327	1.71	126	--	--	2.98	1280	5610	7800	8230	9620
GM	1280	4.90	226	--	--	8.54	2690	15300	18500	18900	19100
*CV%	23.0	37.12	123	--	--	43.2	46.1	32.8	47.3	50.5	59.4

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない

表 2.7.6.2-41　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（74 mg/m^2）を経口投与したときのアプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
6 歳以上 12 歳未満の小児患者											
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
AM	1930	3.08	460	22.7	BLQ	6.89	4080	22000	25500	25700	25800
SD	873	0.95	301	15.5	--↓	1.35	1730	9440	11200	11300	11400
Min	640	1.42	57.1	BLQ	BLQ	4.54	2750	10800	11500	11500	11100
Median	2050	3.03	480	23.2	BLQ	6.96	3250	23600	27700	28000	28200
Max	3030	4.00	970	47.4	BLQ	8.73	6910	34400	40700	41000	41100
"CV%	45.3	30.7	65.4	68.4	--↓	19.6	42.5	42.9	44.0	44.0	44.4
HM	1480	2.73	213	--	--	6.63	3600	18100	20700	20800	20700
Pseudo SD	1250	1.48	561	--	--	1.69	1180	9980	12100	12300	12600
GM	1720	2.92	349	--	--	6.77	3810	20100	23100	23300	23300
*CV%	61.8	39.49	124	--	--	21.8	40.4	52.1	54.2	54.4	55.5
成人（Protocol 067）											
AM	1574							19596			
SD	356							2510			
GM	1539							19455			

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝100x$\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，S^2 は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者にアプレピタントの成人 80 mg に相当する用量（47 mg/m^2, Step A）及び成人 125 mg に相当する用量（1.3 mg/kg, Step B）を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 2.7.6.2-42 及び表 2.7.6.2-43 にそれぞれ示した．47 mg/m^2 投与の生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者では，他の年齢層に比べ AUC24h で約 20%，Cmax で 50%高くなった．47 mg/m^2 投与は成人の 80 mg 投与に相当すると予測していたが，その曝露量は成人に 125 mg 投与した試験（試験番号 067，AUC24h：19.4 μg･h/mL，Cmax：1.5 μg/mL）に近い値であった．1.3 mg/kg 投与した生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者での AUC 及び Cmax は，74 mg/m^2 投与の 2 歳以上 12 歳未満の患者のおおよそ 30%未満であった．

表 2.7.6.2-42　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 80 mg 当量（47 mg/m^2）を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の要約統計量（P134：Part Ⅱ Step A）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者											
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AM	1930	2.33	480	52.3	--↓	7.28	1200	20000	24500	25000	25100
SD	1000	1.16	253	63.8	--↓	1.47	1080	7890	9930	10200	10400
Min	731	1.50	41.0	BLQ	BLQ	5.22	590	6460	6950	6950	6770
Median	1840	1.58	533	38.3	BLQ	7.79	725	23400	28500	29400	29500
Max	3320	4.07	659	162	15.3	8.84	3120	26100	31200	31400	31700
"CV%	51.9	49.9	52.6	122	--↓	20.2	90.4	39.4	40.5	40.8	41.3
HM	1480	1.97	160	--	--	7.02	828	15300	17700	17900	17700
Pseudo SD	1120	0.76	803	--	--	1.65	341	16300	22700	23500	24200
GM	1710	2.13	345	--	--	7.16	952	18000	21700	22100	22000
*CV%	63.7	49.27	178	--	--	21.7	76.8	63.5	71.0	72.2	74.2

Pseudo SD = Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ = 定量下限未満（<10.0 ng/mL）；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% = SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% = 100x$\sqrt{}$(exp(S^2)-1)，S^2 は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．

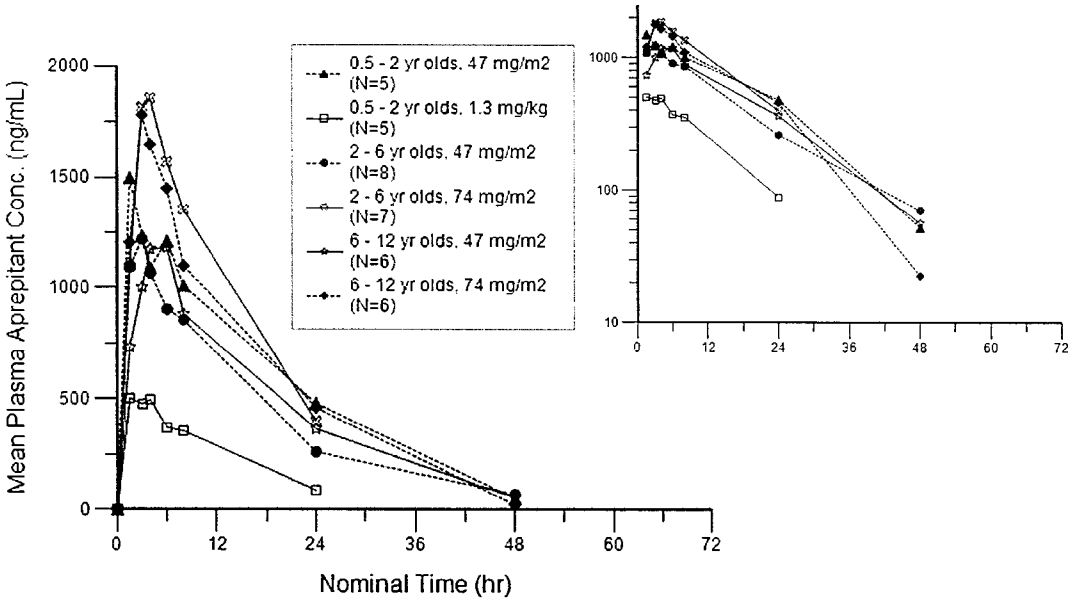
表 2.7.6.2-43　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの成人 125 mg 当量（1.3 mg/kg）を経口投与したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：Part Ⅱ Step B）

	Cmax (ng/mlL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者											
N	5	5	5	5	5	3	3	5	5	4	3
AM	659	3.45	89.2	--↓	BLQ	8.09	1680	6310	7270	8030	7770
SD	107	2.89	93.8	--↓	--↓	2.54	405	2040	3010	3310	4180
Min	508	1.50	BLQ	BLQ	BLQ	5.94	1220	4660	4820	5280	5210
Median	665	1.57	52.1	BLQ	BLQ	7.42	1870	5170	5630	7230	5500
Max	795	8.00	240	41.7	BLQ	10.9	1960	9240	11900	12400	12600
"CV%	16.2	83.8	105	--↓	--↓	31.5	24.1	32.3	41.4	41.3	53.9
HM	644	2.16	--	--	--	7.60	1610	5850	6470	7130	6620
Pseudo SD	114	1.21	--	--	--	2.23	492	1620	2150	2630	2510
GM	651	2.65	--	--	--	7.83	1650	6070	6830	7550	7120
*CV%	16.8	92.30	--	--	--	31.4	26.7	31.6	39.9	41.8	52.7
成人（Protocol 067）											
AM	1574							19596			
SD	356							2510			
GM	1539							19455			

Pseudo SD = Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ = 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% = SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% = $100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．

Step A 及び Step B での各年齢層における血漿中アプレピタント濃度の平均値の推移を図2.7.6.2-3 に示した.

図 2.7.6.2-3 PartⅡStep A 及び Step B における年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値）



注： 定量下限（LLOQ=10.0 ng/mL）以上の濃度を示す患者が 50%未満なので，投与後 72 時間の平均濃度（全年齢層）及び投与後 48 時間（生後 6 カ月以上 2 歳未満（1.3 mg/kg）及び 2 歳以上 6 歳未満（74 mg/m^2））の平均濃度は表示していない.

PartⅣ

PartⅣでは合計 19 名の生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に薬物動態を評価した．いずれの患者も 1 日目にアプレピタントとして 3.0 mg/kg，2 及び 3 日目にアプレピタントとして 2.0 mg/kg を経口投与した．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 歳未満の年齢層での血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.2-44，表 2.7.6.2-45 及び表 2.7.6.2-46 に示した.

すべての年齢層で AUC24h は概ね同様であり，Cmax の平均値もほぼ同じ値であった．これらの値は，成人の値（試験番号 067，AUC24h：19.6 μg･h/mL，Cmax：1.5 μg/mL）と同程度であった．また，すべての年齢層で，トラフ濃度の幾何平均値は成人に比べ低値を示した.

表 2.7.6.2-44　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）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要約統計量（P134：PartⅣ）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng･h/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者								
N	6	6	6	3	2	6	6	6
AM	1810	7.34	538	6.18	1910	21100	376	476
SD	925	8.28	490	4.12	962	11800	476	748
Min	550	2.52	53.7	3.09	1230	8170	BLQ	BLQ
Median	1700	4.50	465	4.59	1910	19500	158	73.2
Max	3230	24.00	1280	10.9	2600	40800	1180	1840
"CV%	51.0	113	91.1	66.7	50.2	56.0	126	157
HM	1330	4.13	145	4.73	1670	16100	--	--
Pseudo SD	1260	2.40	216	2.77	962	10200	--	--
GM	1590	5.13	301	5.36	1790	18400	--	--
*CV%	67.2	100.33	233	71.4	56.4	63.1	--	--
成人（Protocol 067）								
AM	1574					19596		
SD	356					2510		
GM	1539		554.1			19455	516	612.8

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期

表 2.7.6.2-45　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）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要約統計量（P134：PartⅣ）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng･h/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
2 歳以上 6 歳未満の小児患者								
N	6	6	6	5	4	6	6	6
AM	1840	4.92	279	9.21	2930	17300	124	120
SD	933	2.20	152	5.57	1390	5060	134	78.1
Min	1130	2.52	75.8	5.24	1760	10500	17.7	51.3
Median	1510	4.50	275	6.76	2660	17300	53.2	83.3
Max	3670	9.00	464	18.5	4620	24100	332	261
"CV%	50.7	44.6	54.4	60.4	47.5	29.3	108	65.1
HM	1590	4.26	191	7.39	2470	16000	45.0	90.9
Pseudo SD	517	1.83	198	3.12	1110	5380	49.8	47.3
GM	1690	4.57	237	8.15	2690	16600	71.5	103
*CV%	43.3	43.46	77.3	56.8	51.1	31.7	171	63.7
成人（Protocol 067）								
AM	1574					19596		
SD	356					2510		
GM	1539		554.1			19455	516	612.8

Pseudo SD = Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ = 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% = SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% = $100x\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，S^2 は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期

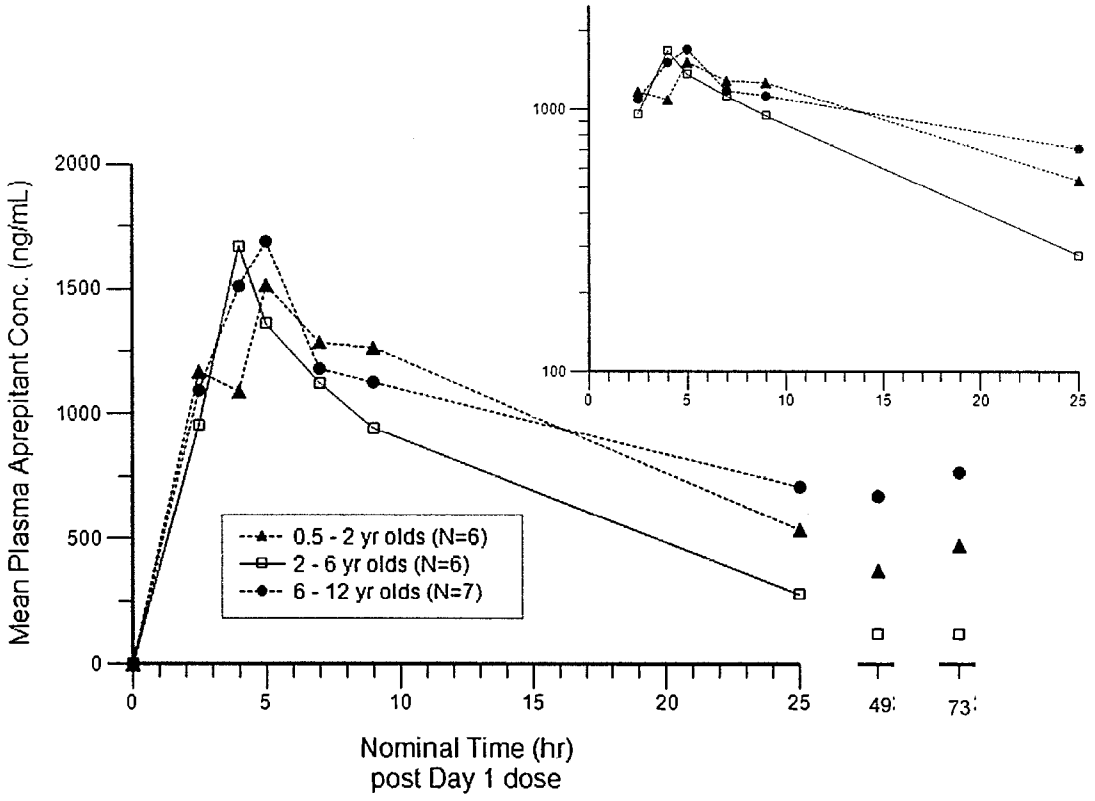
表 2.7.6.2-46　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にアプレピタントの 3 日間経口投与（3/2/2 mg/kg）したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：PartⅣ）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL/F (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)
6 歳以上 12 歳未満の小児患者								
N	7	7	6	4	2	6	6	7
AM	1800	6.42	711	10.8	3870	24400	673	768
SD	1610	7.84	636	4.27	553	15800	755	1110
Min	988	1.50	94.0	5.45	3480	11200	46.8	22.3
Median	1150	4.00	552	11.5	3870	18100	402	229
Max	5410	24.00	1700	14.7	4260	50900	2020	2730
"CV%	89.4	122	89.6	39.6	14.3	64.6	112	144
HM	1310	3.39	270	9.26	3830	18100	163	64.5
Pseudo SD	461	2.55	388	5.34	553	9330	362	91.8
GM	1470	4.32	451	10.1	3850	20800	342	201
*CV%	66.0	104.04	163	48.0	14.4	66.7	246	673
成人（Protocol 067）								
AM	1574					19596		
SD	356					2510		
GM	1539		554.1			19455	516	612.8

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
（見かけの）消失半減期

PartⅣでの各年齢層における血漿中アプレピタント濃度の平均値の推移を図 2.7.6.2-4 に示した.

図 2.7.6.2-4 PartⅣにおける年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値）



注：＊被験者番号06

- [redacted] の C24h 及び C48h は，それぞれ Day 2 及び Day 3 投与後に採血されたため，平均濃度-時間曲線から除外した.

PartⅤ

PartⅤでは合計 22 名の生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者を対象に薬物動態を評価した．いずれの患者も 1 日目にホスアプレピタントとして成人 150 mg 当量の 3 mg/kg を単回静脈内投与した.

血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax を年齢層別に表 2.7.6.2-47 に示した．静脈内投与開始後約 60 分の血漿中ホスアプレピタント濃度は測定可能であり，多くの患者ではその後 15～30 分以内にアプレピタントへ変換された.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-47 年齢層別の血漿中ホスアプレピタントの Tmax 及び Cmax の要約統計量 (P134 : PartV)

年齢層		Tmax (h)	Cmax (ng/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満	N	7	7
	AM	1.13	2756
	SD	0.175	3364
	Min	1.00	20.2
	Median	1.00	159
	Max	1.42	7260
	"CV%	15.4	122
	GM	1.12	494
	*CV%	15.0	2138
2 歳以上 6 歳未満	N	7	8
	AM	1.05	3034
	SD	0.089	1718
	Min	1.00	BLQ
	Median	1.02	3292
	Max	1.25	5237
	"CV%	8.5	56.6
	GM	1.05	NR
	*CV%	7.92	NR
6 歳以上 12 歳未満	N	8	8
	AM	1.04	1654
	SD	0.088	1995
	Min	1.00	357
	Median	1.00	910
	Max	1.25	6202
	"CV%	8.50	121
	GM	1.04	1009
	*CV%	7.91	133

個々のパラメータや要約統計量は 3 桁表示であるが，要約統計量の算出には表示桁へ丸める前の値を用いた．
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分

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 歳未満の年齢層でのホスアプレピタント単回静脈内投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.2-48，表 2.7.6.2-49 及び表 2.7.6.2-50 に示した．小児患者での Cmax は，一貫して成人（試験番号 165）の値（約 4.1 μg/mL）より低かったが，2 歳以上 12 歳未満の AUC24h は概ね成人の値（平均値は約 25.1 μg･h/mL）の範囲内であった．生後 6 カ月以上 2 歳以下の患者の値は，成人の値に比べ明らかに低く，低年齢層における適切な用量については更なる検討が必要である．

表 2.7.6.2-48　生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）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要約統計量（P134：PartV）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者											
N	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6
AM	1700	1.13	150	--↓	--↓	7.71	5010	11700	13300	13800	13800
SD	636	0.17	103	--↓	--↓	3.10	6270	6980	7770	7940	7980
Min	838	1.00	BLQ	BLQ	BLQ	2.76	1580	1810	1890	1890	1760
Median	1730	1.00	169	BLQ	BLQ	7.74	2280	11300	13900	14600	14800
Max	2470	1.42	282	50.8	19.8	12.4	17600	19800	21900	22100	22100
"CV%	37.4	15.4	69.0	--↓	--↓	40.3	125	59.7	58.3	57.7	57.8
HM	1460	1.11	--	--	--	6.24	2560	6120	6640	6750	6470
Pseudo SD	723	0.16	--	--	--	4.96	1370	12500	15100	15900	16600
GM	1580	1.12	--	--	--	7.05	3250	9170	10400	10700	10600
*CV%	44.8	15.01	--	--	--	53.6	113	110	116	118	123
成人（Protocol 165）											
AM	4145							25105			
SD	1152							5778			

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．
C24h，C48h，C72h はそれぞれ抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間，48 時間，72 時間の濃度（それぞれホスアプレピタント投与開始後 25.75 時間，49.75 時間，73.75 時間）

表 2.7.6.2-49　2 歳以上 6 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）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要約統計量（P134：PartV）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
2 歳以上 6 歳未満の小児患者											
N	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	6
AM	2430	1.41	184	--↓	--↓	6.44	3460	18300	20600	21100	23400
SD	1100	0.83	189	--↓	--↓	2.35	2680	11100	12900	13200	12800
Min	1260	1.00	BLQ	BLQ	BLQ	3.69	1370	6190	6890	6890	7350
Median	2570	1.03	182	BLQ	BLQ	5.94	1990	20600	22400	23200	25400
Max	3880	3.27	462	114	22.1	10.9	7000	36000	40000	40200	40200
"CV%	45.3	58.8	102	--↓	--↓	36.4	77.3	60.6	62.5	62.5	54.7
HM	1990	1.20	--	--	--	5.81	2270	12400	13400	13600	16100
Pseudo SD	972	0.34	--	--	--	2.00	1250	8950	9900	10200	13700
GM	2200	1.28	--	--	--	6.11	2730	15200	16800	17100	19800
*CV%	51.6	44.84	--	--	--	35.7	84.3	78.2	83.4	84.7	77.2
成人（Protocol 165）											
AM	4145							25105			
SD	1152							5778			

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．
C24h，C48h，C72h はそれぞれ抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間，48 時間，72 時間の濃度（それぞれホスアプレピタント投与開始後 25.75 時間，49.75 時間，73.75 時間）

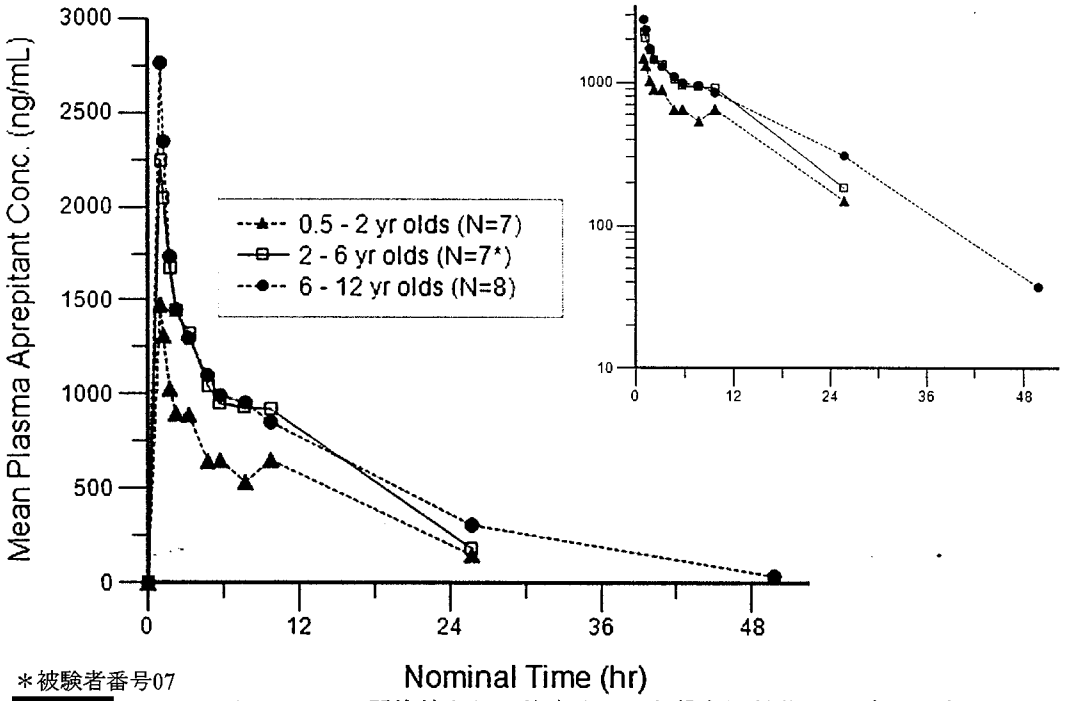
表 2.7.6.2-50　6 歳以上 12 歳未満の小児患者にホスアプレピタント単回静脈内投与（3 mg/kg）したときの血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの要約統計量（P134：PartV）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24h (ng/mL)	C48h (ng/mL)	C72h (ng/mL)	T1/2# (h)	CL (mL/h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUC48h (ng·h/mL)	AUC72h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
6 歳以上 12 歳未満の小児患者											
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
AM	2850	1.07	308	37.5	--↓	8.76	3590	19500	23100	24000	24100
SD	641	0.11	240	56.5	--↓	3.34	1880	6720	9660	10500	11100
Min	1800	1.00	100	BLQ	BLQ	5.73	1460	14000	15200	15300	15400
Median	2830	1.00	210	16.2	BLQ	7.49	3360	16300	19700	20500	20800
Max	3630	1.25	751	159	92.5	14.4	7670	34000	44700	47800	49500
"CV%	22.5	10.5	77.8	151	--↓	38.1	52.3	34.4	41.8	43.9	46.0
HM	2710	1.06	192	--	--	7.89	2900	18000	20700	21300	21300
Pseudo SD	730	0.10	128	--	--	2.40	1570	4580	6100	6450	6560
GM	2780	1.07	239	--	--	8.28	3220	18700	21700	22400	22500
*CV%	24.5	10.11	87.5	--	--	35.8	52.6	30.7	36.5	38.0	39.3
成人（Protocol 165）											
AM	4145							25105			
SD	1152							5778			

Pseudo SD＝Jackknife 法で算出した調和平均値の標準偏差
N：例数；AM：算術平均値；SD：標準偏差
BLQ＝ 定量下限未満 (<10.0 ng/mL)；BLQ のデータは 0（ゼロ）として要約統計量を算出
Min：最小値；Median：中央値；Max：最大値；GM：幾何平均値；HM：調和平均値
"CV%：算術変動係数，"CV% ＝SD/AM×100
*CV%：幾何変動係数，*CV% ＝$100\times\sqrt{(\exp(S^2)-1)}$，$S^2$ は自然対数変換した PK パラメータの分散成分
#（見かけの）消失半減期
↓定量下限（Lower Limit of Quantitation：LLOQ）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，示していない．
C24h，C48h，C72h はそれぞれ抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間，48 時間，72 時間の濃度（それぞれホスアプレピタント投与開始後 25.75 時間，49.75 時間，73.75 時間）

PartⅤでの各年齢層における血漿中アプレピタント濃度の平均値の推移を図 2.7.6.2-5 に示した.

図 2.7.6.2-5 PartⅤにおける年齢層別の血漿中アプレピタント濃度の推移（P134：算術平均値）



＊被験者番号07

* [redacted] の Cmax は，Cmax の平均値より 3 倍高く，また投与開始後 4.75 時間以降は評価が中止となった（理由不明）ため，AN10283 は平均濃度-時間曲線から除外した.

注： 定量下限（LLOQ=10.0 ng/mL）以上の濃度を示す患者が 50%未満のため，投与後 73.75 時間の平均濃度（全年齢層）及び投与後 49.75 時間（生後 6 カ月以上 2 歳未満及び 2 歳以上 6 歳未満）の平均濃度は表示していない.

Part Ⅰの統合解析

Part Ⅰで 2 用量のホスアプレピタントを静脈内投与された 12 歳以上 17 歳以下の小児患者を対象に算出した投与 1 日目のアプレピタントの薬物動態パラメータと用量の関係について線形回帰解析を行い，傾きと切片の推定値及び 95%信頼区間を推定し，傾きの p 値を求めた. また，各用量での薬物動態パラメータの平均値及びその 95%信頼区間を予測した．これらの統計解析結果を表 2.7.6.2-51 に示した．また，AUC24h，Cmax，C24h 及び CL/F について，個々の被験者のデータと回帰直線をそれぞれ図 2.7.6.2-6，図 2.7.6.2-7，図 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-9 に示した.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-51　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの 1 日目の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの統計解析（P134：Part I）

PK パラメータ	N	切片 †		傾き †			ホスアプレピタント 115 mg ‡		ホスアプレピタント 150 mg ‡	
		推定値	95%CI	推定値	95%CI	p-値	予測平均値	95%CI	予測平均値	95%CI
AUC24h† (ng·h/mL)	19	0.75	(-5.26, 6.76)	1.91	(0.68, 3.13)	0.004	18044.07	(14082.29, 23120.40)	29955.06	(24246.92, 37006.99)
Cmax† (ng/mL)	23	-2.22	(-8.64, 4.20)	2.16	(0.84, 3.47)	0.003	3030.86	(2379.46, 3860.58)	5376.34	(4175.67, 6922.24)
C24h† (ng/mL)	19	-8.29	(-18.11, 1.52)	2.98	(0.98, 4.98)	0.006	348.37	(232.38, 522.24)	769.21	(544.62, 1086.42)
CL/F† (mL/h)	14	15.25	(6.41, 24.09)	-1.41	(-3.21, 0.39)	0.114	5199.12	(3618.41, 7470.38)	3574.55	(2611.55, 4892.66)

† 推定値及び信頼区間は自然対数変換値を用いた線形回帰モデルから求めた.
‡ 逆変換した結果を表示した.
CI: 信頼区間
N: 1 日目にホスアプレピタント 115 mg 及び 150 mg を投与した Part I の全対象者数

図 2.7.6.2-6　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの AUC24h（P134：Part Ⅰ）

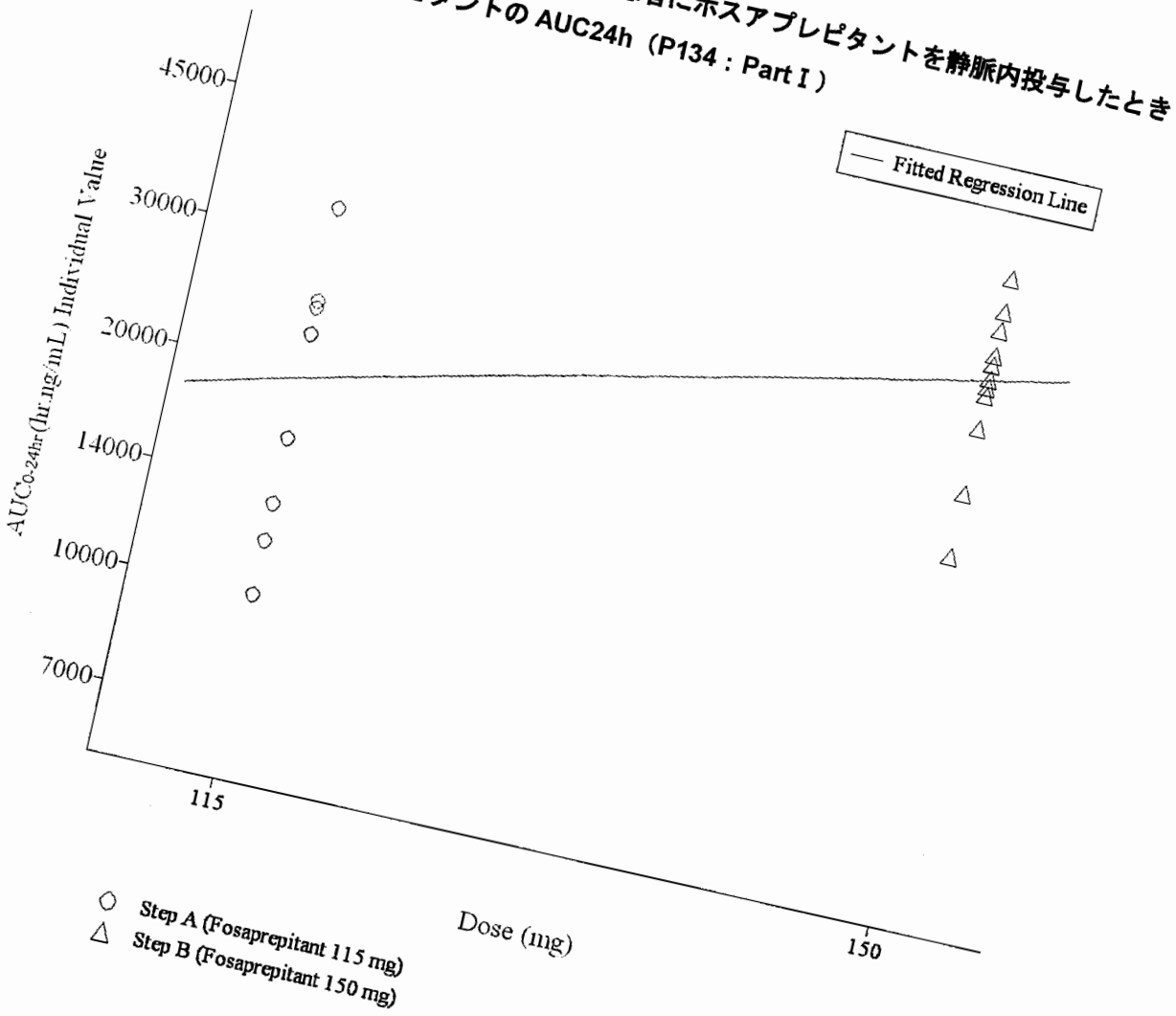


図 2.7.6.2-7　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの Cmax（P134：Part Ⅰ）

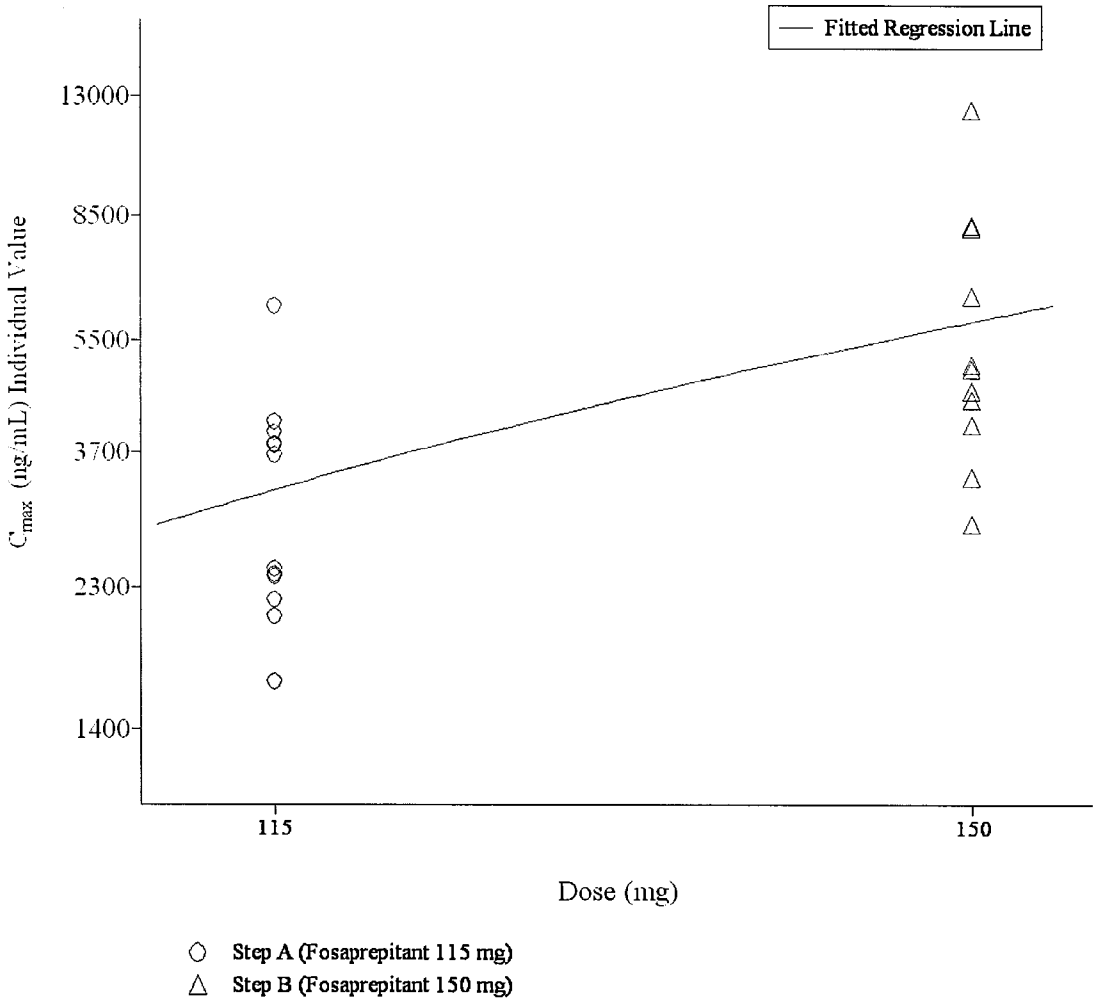


図 2.7.6.2-8　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの C24h（P134：Part I）

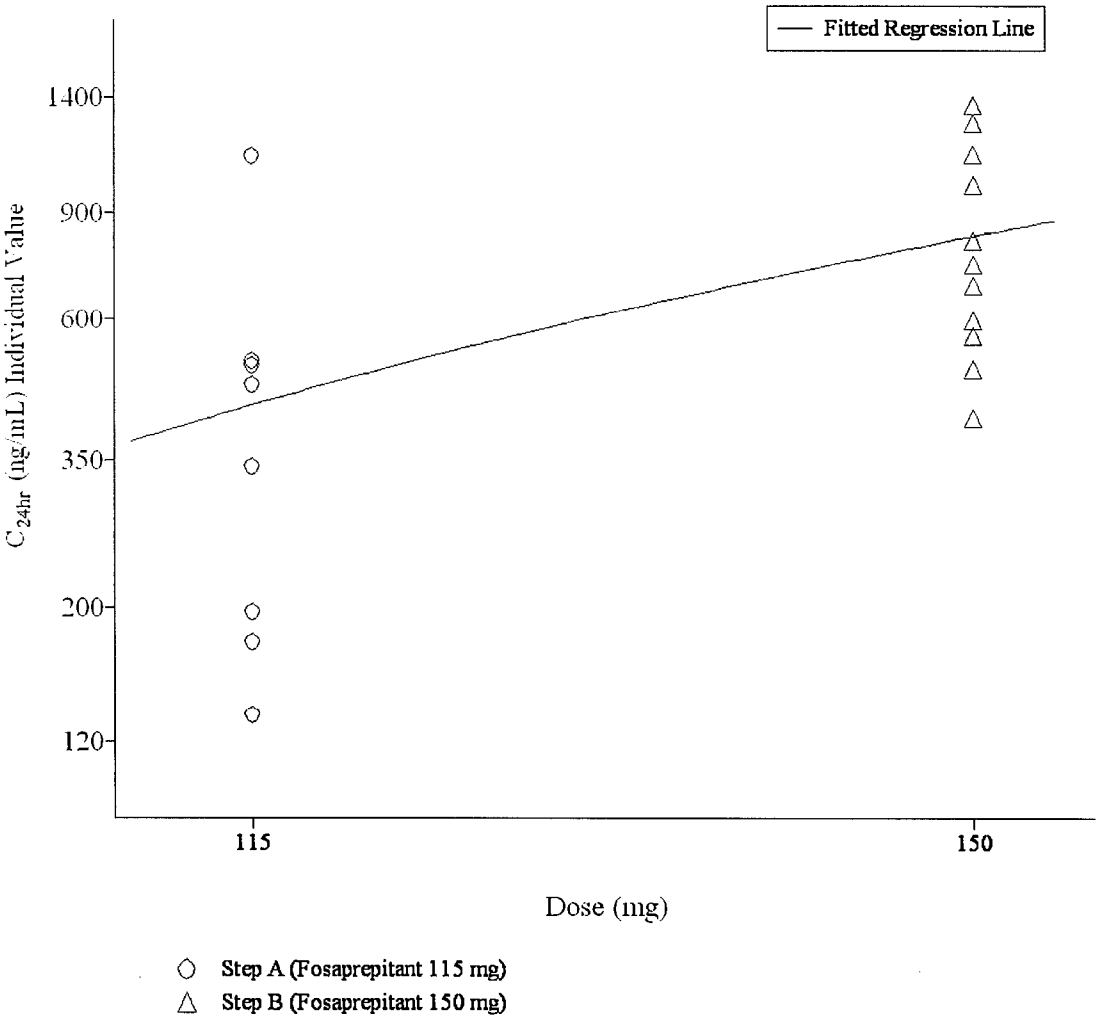
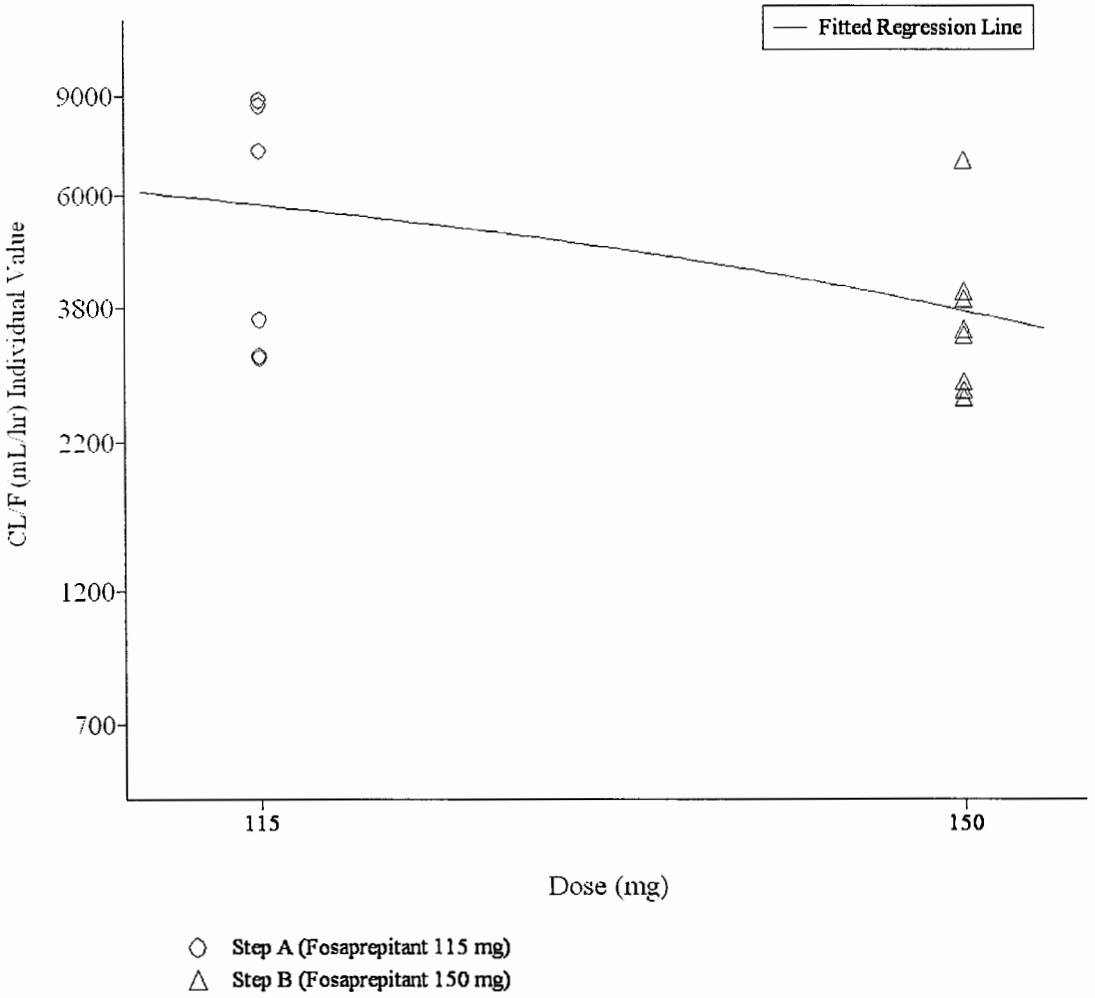


図 2.7.6.2-9　12 歳以上 17 歳以下の小児患者にホスアプレピタントを静脈内投与したときの個々例の血漿中アプレピタントの CL/F（P134：Part I）



2.7.6.2.6　　結論

中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤，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化学療法を受ける小児がん患者に対し，本試験から以下の結果を得た.

<u>薬物動態</u>

(1) 生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者にアプレピタント 74 mg/m^2 の単回経口投与，若しくはアプレピタント 3 日間経口投与（1 日目 3 mg/kg，2 日及び 3 日目 2 mg/kg）したときの血漿中アプレピタントの薬物動態，特に AUC24h 及び Cmax は，成人にアプレピタント 125 mg の単回経口投与又は 3 日間経口投与（1 日目 125 mg，2 日及び 3 日目

80 mg）した値と概ね同様であった．小児患者のトラフ濃度は，成人に比べ，概ね50%程度低かった．

(2) 12 歳以上 17 歳以下の患者にホスアプレピタントを 1 日目に 115 mg 静脈内投与後，2～3 日目にアプレピタント 80 mg を経口投与したとき，1 日目の血漿中アプレピタントの薬物動態は，成人にホスアプレピタント 115 mg を単回静脈内投与した値と概ね同様であった．

(3) 2 歳以上 17 歳以下の患者にホスアプレピタントを単回静脈内投与（成人 150 mg に相当する用量）したときの血漿中アプレピタントの薬物動態は，成人にホスアプレピタント 150 mg を静脈内投与した値と概ね同様であったが，生後 6 カ月以上 2 歳未満の患者では，成人の値と同様ではなかった．12 歳以上 17 歳以下の患者では，ホスアプレピタントの血漿中濃度は点滴終了 15 分後には定量下限未満となり，全量がアプレピタントに変換されたことが示唆された．生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者でも，点滴終了 15～30 分後に定量下限未満となることが確認された．

<u>安全性</u>

(1) 生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者では，オンダンセトロンの静脈内投与に加えアプレピタントの成人での 80 mg に相当又は 125 mg に相当する用量の単回経口投与，及び 3 日間のアプレピタント投与（1 日目に 125 mg 当量，2 及び 3 日目に 80 mg 当量）の忍容性は概ね良好であった．

(2) 12 歳以上 17 歳以下の患者では，オンダンセトロンの静脈内投与に加えホスアプレピタントの 1 日目 115 mg の静脈内投与，2～3 日目のアプレピタント 80 mg の経口投与の忍容性は概ね良好であった．

(3) 生後 6 カ月以上 17 歳以下の患者では，オンダンセトロンの静脈内投与に加えホスアプレピタントの（150 mg 又は 150 mg 当量）の単回静脈内投与の忍容性は概ね良好であった．

<u>有効性</u>

(1) オンダンセトロンに加えアプレピタント（80 mg 当量及び 125 mg 当量）の単回経口投与は，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児患者における急性期の嘔吐発現抑制に有効であった．アプレピタントの 3 日間投与（1 日目：成人の 125 mg 当量，2～3 日目：80 mg 当量）は，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児患者における急性期及び遅発期の嘔吐発現抑制に有効であったが，全期間では効果が劣った．

(2) オンダンセトロンの静脈内投与に加えホスアプレピタントの 1 日目 115 mg の静脈内投与，2～3 日目のアプレピタント 80 mg の経口投与は，12 歳以上 17 歳以下の小児患者

における急性期の嘔吐発現抑制に有効であったが，遅発期及び全期間には無効であった．

(3) オンダンセトロンに加えホスアプレピタント 150 mg 単回静脈内投与は，12 歳以上 17 歳以下の小児患者における急性期，遅発期及び全期間の嘔吐発現抑制に有効であった．生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児患者では，ホスアプレピタント（成人の 150 mg 当量）単回静脈内投与は，急性期の嘔吐発現抑制に有効であったが，遅発期及び全期間では無効であった．

2.7.6.3 小児悪性腫瘍患者の催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防を目的としたアプレピタントの有効性及び安全性を評価するため，施設内で盲検化して実施した第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照比較試験（P208）（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（P208）

治験の標題	小児悪性腫瘍患者の催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防を目的としたアプレピタントの有効性及び安全性を評価するため，施設内で盲検化して実施した第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照比較試験
治験実施計画書番号	P208
治験実施施設	本試験には 51 施設が参加した．このうち以下の 49 施設において 1 名以上の被験者が無作為化登録された． 韓国 2 施設，イスラエル 4 施設，ロシア 2 施設，トルコ 4 施設，イタリア 3 施設，スペイン 3 施設，英国 2 施設，クロアチア 1 施設，デンマーク 1 施設，ギリシャ 2 施設，ハンガリー2 施設，リトアニア 2 施設，オランダ 2 施設，ポーランド 3 施設，スロヴェニア 1 施設，スウェーデン 2 施設，アルゼンチン 1 施設，チリ 2 施設，コロンビア 2 施設，ドミニカ共和国 1 施設，エクアドル 2 施設，メキシコ 2 施設，ペルー1 施設，及び米国 2 施設
治験期間	2011 年 9 月 [redacted] 日～2013 年 8 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	1）主要目的 ・有効性 初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 25～120 時間（遅発期）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の有効性評価項目について，アプレピタント 3 日間経口投与療法（アプレピタント＋オンダンセトロン）とオンダンセトロン単剤投与療法（以下，標準治療）を比較する． 2）副次的目的 ・有効性 （1）初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～24 時間（急性期）における Complete Response の有効性評価項目について，アプレピタント 3 日間経口投与療法と標準治療を比較する． （2）初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における Complete Response の有効性評価項目について，アプレピタント 3 日間経口投与療法と標準治療を比較する． （3）初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における嘔吐なし（救済治療の有無は問わない）の有効性評価項目について，アプレピタント 3 日間経口投与療法と標準治療を比較する． ・安全性 初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤投与を受けている生後 6 カ月以上 17 歳以下の患者における，アプレピタント 3 日間経口投与療法の安全性及び忍容性を評価する． 3）探索的目的 ・有効性 以下の項目について，初回コースのアプレピタント 3 日間経口投与療法と標準治療を比較する． （1）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における嘔吐回数 （2）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における初回救済治療までの時間 （3）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における初回嘔吐発現までの時間

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208）（続き 1）

目的（続き）	（4）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始 0～120 時間（全期間）における救済治療なしの患者数 ・安全性 2～6 コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受けている小児悪性腫瘍患者に投与した場合のアプレピタント 3 日間経口投与療法の有害事象プロファイルを明らかにする.
試験デザイン	無作為化，二重盲検，実薬対照，施設内で盲検化
治験方法	本試験は，催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受ける生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児悪性腫瘍患者における CINV の予防に対してアプレピタントを経口投与したときの有効性及び安全性を評価するため，施設内で盲検化して実施した第Ⅲ相多施設共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間試験である. 無作為化に際しては，初回コースの抗悪性腫瘍剤の投与 1 日目に患者の年齢が 4 つの年齢層（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，又は 12 歳以上 17 歳以下）のいずれに該当するか，初回コースで最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を使用する予定の有無，初回コースで制吐剤としてデキサメタゾンを使用する予定の有無に基づいて層別化した．小児腫瘍グループ（COG）の「一般に使用されている抗悪性腫瘍剤の催吐性」の表を用い，抗悪性腫瘍剤の催吐性を判定した．選択基準をすべて満たした患者を，オンダンセトロンとアプレピタントを投与するアプレピタント群，あるいはオンダンセトロンのみを投与する標準治療群に 1：1 の割合で無作為化した．小児に対する標準治療に合わせ，制吐レジメンの任意の一環として，医師の判断で両投与群の患者に対しデキサメタゾンの投与を許可した. 本試験では，初回コースの後に治験担当医師の判断で，非盲検でアプレピタントを投与するその後のコース（2～6 コース）への組入れがなされた.
被験者数	下記の「被験者の内訳」の表は，初回コース終了時の被験者の内訳（「治験における内訳」）を示している．また，治験薬の投与を完了した被験者，中止した被験者，及び無作為化されたものの治験薬の投与を受けなかった被験者の人数を示した「治験薬投与の内訳」も提示する．治験薬の投与を中止した被験者は追跡来院に参加することで治験に残り，治験薬を中止したにもかかわらず，全体の「治験における内訳」では完了例としてカウントされている場合がある.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208）（続き 2）

被験者数（続き）

被験者の内訳
＜初回コース＞

	アプレピタント レジメン		標準治療 レジメン		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
集団の被験者	155		152		307	
治験における内訳						
完了	150	(96.8)	149	(98.0)	299	(97.4)
中止	5	(3.2)	3	(2.0)	8	(2.6)
有害事象	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
医師の判断	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
治験実施計画書の逸脱	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
被験者による離脱	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(1.0)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬投与の内訳						
完了	149	(96.1)	149	(98.0)	298	(97.1)
治験薬の投与を受けず	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
中止	3	(1.9)	1	(0.7)	4	(1.3)
有害事象	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
服薬遵守不良	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
被験者による離脱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

「治験における内訳」及び「治験薬投与の内訳」では，内訳に関するそれぞれの最新の記録に基づき，各被験者が 1 回だけカウントされている．
不明：報告の時点で内訳の記録のない被験者

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（P208）（続き 3）

被験者数（続き）

被験者の内訳
<2～6 コース>

	アプレピタントレジメン n	(%)
集団の被験者	171	
治験における内訳		
完了	46	(26.9)
中止	125	(73.1)
有害事象	2	(1.2)
抗悪性腫瘍剤レジメンの完了	51	(29.8)
追加の基準に合致せず	25	(14.6)
抗悪性腫瘍剤レジメンに無反応	4	(2.3)
有効性の欠如	1	(0.6)
追跡不能	1	(0.6)
医師の判断	19	(11.1)
治験実施計画書の逸脱	4	(2.3)
被験者による離脱	18	(10.5)

「治験における内訳」では，内訳に関するそれぞれの最新の記録に基づき，各被験者が 1 回だけカウントされている．

選択基準

初回コース

1) 生後 6 カ月以上 17 歳以下の患者（登録時）
2) 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．
3) 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予定の患者，又は以前の催吐性抗悪性腫瘍剤投与により忍容できない嘔吐が発現した患者
4) 制吐療法の一部としてオンダンセトロンを投与する予定の患者
5) 月経が始まった女性患者は割付け前の尿妊娠検査が陰性であること．妊娠の可能性がある女性患者は，少なくとも治験薬の投与開始 14 日前から治験薬の投与期間中，及び治験薬の最終投与から少なくとも 1 カ月間は禁欲する，又はバリア避妊法を使用することに同意すること．経口避妊薬を服用している女性は，バリア避妊法の追加に同意しなければならない．禁欲が許容可能な避妊法と考えられていない国では，現地で許容される避妊法を使用しなければならない．
6) 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．
7) 推定余命 3 カ月以上の患者

2～6 コース

初回コースの選択基準に加えて，以下の項目を満たしていること．

1) 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に署名した上で，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，試験手順に従う能力を含めて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．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208）（続き 4）

選択基準（続き）	2）治験担当医師により抗悪性腫瘍剤の次コースへ参加することが適切であると判断され，不当なリスクが生じない患者 3）前コースの抗悪性腫瘍剤投与及び試験手順が問題なく完了したと治験担当医師によってみなされた患者．試験コース中に嘔吐を経験した，又は救済治療を行った患者でも必要なすべての試験手順に従っていれば，次コースへの参加が認められる．
除外基準	初回コース 1）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 2）違法薬物を使用している患者，又は治験担当医師が DSM-IV 診断基準に基づきアルコール乱用の兆候があると判断した患者 3）催吐性抗悪性腫瘍剤と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける予定の患者 4）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 5）妊娠中又は授乳中の患者（妊娠の可能性のある女性は，試験前の尿妊娠検査が陰性であること） 6）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 7）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． 8）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＞年齢に応じた正常値上限の 5.0 倍 ・ALT 値＞年齢に応じた正常値上限の 5.0 倍 ・ビリルビン値＞年齢に応じた正常値上限の 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 9）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 10）治験結果に影響を与えるか，治験薬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 11）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． 12）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）． 13）ワルファリンを服用中の患者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208）（続き 5）

除外基準（続き）	14）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． 15）～18）その他の併用禁止薬 注：以下の表に示す CYP3A4 及び制吐剤がすべてではない．以下に記載のない CYP3A4 又は制吐剤を服用している場合は個別に治験依頼者に相談すること．

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（P208）（続き 6）

除外基準（続き）

	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	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		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
15) CYP3A4 誘導剤	フェニトイン，カルバマゼピン，バルビツール酸系薬剤，リファンピシン，リファブチン又はセントジョンズワート			
16) CYP3A4 基質		テルフェナジン，シサプリド，アステミゾール，ピモジド，アミフォスチン，マリノール		
17) CYP3A4 阻害剤[a]			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	
18) 制吐剤				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

[a]: 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 2.7.6.3-1 試験方法の概要（P208）（続き 7）

除外基準（続き）	2～6 コース 2～6 コースに参加する患者には，治療 1 日目の 24 時間前以降の嘔吐に関連する除外基準 1）と過去 4 週間以内のアプレピタントの使用に関連する除外基準 13）以外の初回コースの除外基準を適用する．
投与方法	【アプレピタント群】 12 歳以上 17 歳以下： 投与 1 日目：アプレピタント 125 mg 経口カプセル剤＋オンダンセトロン（Zofran™） 投与 2～3 日目：アプレピタント 80 mg 経口カプセル剤 生後 6 カ月以上 12 歳未満： 投与 1 日目：アプレピタント 3.0 mg/kg（上限 125 mg）経口懸濁液＋オンダンセトロン（Zofran™） 投与 2～3 日目：アプレピタント 2.0 mg/kg（上限 80 mg）経口懸濁液 【標準治療群】 12 歳以上 17 歳以下： 投与 1 日目：プラセボ経口カプセル剤＋オンダンセトロン（Zofran™） 投与 2～3 日目：プラセボ経口カプセル剤 生後 6 カ月以上 12 歳未満： 投与 1 日目：プラセボ 3.0 mg/kg（上限 125 mg）経口懸濁液＋オンダンセトロン（Zofran™） 投与 2～3 日目：プラセボ 2.0 mg/kg（上限 80 mg）経口懸濁液 注 1）オンダンセトロンの用量は，小児の添付文書又は各施設の推奨用量に従うこと．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． 注 2）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については，小児の設定用量の 50%で投与することとした．
評価基準	有効性 ・主要評価項目 催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 25～120 時間に Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）を示した患者の割合 ・副次的評価項目 1）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～24 時間に Complete Response を示した患者の割合 2）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～120 時間に Complete Response を示した患者の割合 3）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 120 時間において嘔吐なし（救済治療の有無は問わない）を示した患者割合 ・探索的評価項目 1）催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 120 時間における嘔吐回数 2）初回救済治療までの時間 3）初回嘔吐発現までの時間 4）救済治療なしの患者数 Complete Response 及び嘔吐なしを示した患者の割合は以下の期間で評価した． 急性期：催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～24 時間 遅発期：催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 25～120 時間 全期間：催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～120 時間 安全性 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象
治験スケジュール	表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 参照

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（P208）（続き 8）

統計的手法	**主要解析**：Complete Response（遅発期） 無作為化され治験薬の投与を受けた患者全員から成る Intent-to-Treat（ITT）集団を主要な解析対象集団とした．また，無作為化された患者の中で，抗悪性腫瘍剤及び治験薬の投与を受け，投与後 1 回以上有効性評価を受けた患者からなる Full Analysis Set（FAS）集団を副次的な解析対象集団とした．さらに，主要評価項目の結果に影響を与えるかもしれない重要なプロトコール逸脱をした患者を除いた Per-Protocol 集団も副次的な解析対象集団とした． Complete Response の患者割合の治療群間の比較は，年齢（2 歳未満，2 歳以上 17 歳以下），初回コースにおける制吐剤としてのデキサメタゾンの使用（あり，なし），及び初回コースにおける最高度催吐性抗悪性腫瘍剤の使用（あり，なし）によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて行った．優越性仮説は，片側 p 値と 0.025 を比較して評価し，p 値が 0.025 以下であれば有意とした． **副次的解析**：Complete Response（急性期及び全期間）及び嘔吐なし（全期間） 無作為化され治験薬の投与を受けた患者全員から成る Intent-to-Treat（ITT）集団を副次的有効性評価項目の解析対象集団とした．また，無作為化された患者の中で，抗悪性腫瘍剤及び治験薬の投与を受け，投与後 1 回以上有効性評価を受けた患者を Full Analysis Set（FAS）集団を副次的な解析対象集団とした． Complete Response 及び嘔吐なしの患者割合の治療群間の比較は，年齢（2 歳未満，2 歳以上 17 歳以下），初回コースにおける制吐剤としてのデキサメタゾンの使用（あり，なし），及び初回コースにおける最高度催吐性抗悪性腫瘍剤の使用（あり，なし）によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて行った． **副次的解析**：安全性及び忍容性 安全性データの解析には，無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者から成る All Patients as Treated（APaT）集団を用いた． あらゆる有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，及び投与中止の原因となった有害事象の発現割合を算出した．また，4 名以上に発現した有害事象の発現割合における治療群間差について，95%信頼区間（CI）を示す． 95%CI の算出には Miettinen and Nurminen 法を用いた．

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（P208：初回コース）

期間	スクリーニング	治療期										治療後来院	追跡調査／中止
時期	-28～1日目	催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始からの日数及び時間											
		1日目							2日目	3日目	4～6日目	6～8日目[A]	19～29日目，又は次コースの抗悪性腫瘍剤の投与開始直前[A]
項目		-2.5時間	-1.0時間	-0.5時間	0時間	1.5時間	2時間	3時間					
IVRSからスクリーニング番号取得	X												
文書での同意取得及びアセント同意取得（該当する場合）	X												
患者IDカード付与	X												
IVRSから割り付け番号及びID取得		X											
既往歴調査	X	X											
選択／除外基準の確認[B]	X	X											
理学的検査	X												X[C]
体重・身長[D]	X												X
バイタルサイン	X	X						X				X	X
12誘導心電図	X	X[E]				X----------X[F]						X	
臨床検査[G]	X	X[E]										X	X
臨床検査結果確認	X	X											X
妊娠尿検査[H]	X	X[E]											X
前治療薬調査	X	X											
併用薬調査		X										X	X
アプレピタント又はプラセボ投与			X						X	X			

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（P208：初回コース）（続き 1）

期間	スクリーニング	治療期										治療後来院	追跡調査／中止
時期	-28～1 日目	催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始からの日数及び時間											
		1 日目							2 日目	3 日目	4～6 日目	6～8 日目 [A]	19～29 日目，又は次コースの抗悪性腫瘍剤の投与開始直前 [A]
項目		-2.5 時間	-1.0 時間	-0.5 時間	0 時間	1.5 時間	2 時間	3 時間					
オンダンセトロン投与			X----------X[I]										
デキサメタゾン投与（該当する場合）[J]				X									
抗悪性腫瘍剤の投与					X								
救済治療（必要な場合）					X----------X								
症状日誌記入		X			X				X	X	X		
電話調査（既定の質問項目）									X	X	X[K]		
症状日誌の確認												X	
服薬順守の評価												X	
有害事象の観察	X----------X												

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（P208：初回コース）（続き 2）

[A] 当該期間内に一度来院．抗悪性腫瘍剤の投与を継続の場合は，次コースの抗悪性腫瘍剤の投与実施が前回コースの1日目から29日以内であれば，追跡調査の来院日を次コース開始直前に実施する．
[B] Karnofsky-Lansky Performance Status Scale Evaluationを含む．
[C] 追跡調査来院時の理学的検査は簡易検査の場合あり．
[D] 身長測定はスクリーニング時のみ．
[E] ECG，臨床検査，妊娠尿検査は治験薬投与開始から7日以内に完了する．
[F] ベースライン時のカリウム及びマグネシウムの値がその年齢における基準値下限を下回った患者のみ，オンダンセトロン投与後2時間に12誘導心電図を実施する．
[G] 採血量は24時間間隔では全血液量の3%以内，1カ月間隔では全血液量の10%以内とする．
[H] 妊娠可能な女性患者の妊娠尿検査のみ．
[I] オンダンセトロン投与の時期は当該地域の標準治療に基づく．ただし，初回投与は抗悪性腫瘍剤の投与開始前30分以内に実施する．
[J] デキサメタゾン静脈内投与は当該地域の標準治療に基づく制吐療法の一部として実施する．アプレピタントを投与する場合，1～4日目のデキサメタゾンは小児で確立された投与量の50%を静脈内投与する．投与量の減量は，デキサメタゾンの予防的使用及び救済治療のいずれの場合も行う（1～4日目）．
[K] 投与1日目以降に退院した患者に対しては毎日電話連絡をする．投与6日目に治療後来院する場合，電話連絡は必要ない．

表 2.7.6.3-3　治験スケジュール（P208：2～6 コース）

期間	スクリーニング[A]	治療期									追跡調査／中止
時期	投与前	催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始からの日数及び時間									
		1 日目						2 日目	3 日目	4～6 日目	19～29 日目，又は次コースの抗悪性腫瘍剤の投与開始直前[B]
項目		-2.5 時間	-1.0 時間	-0.5 時間	0 時間	2 時間	3 時間				
文書での同意取得及びアセント同意取得（該当する場合）	X										
IVRS から ID 取得		X									
選択／除外基準の確認[C]	X										
既往歴調査	X										
体重	X										X
バイタルサイン	X	X					X				X
理学的検査	X										X[D]
臨床検査[E]	X	X[F]									X
臨床検査結果確認	X	X									X
妊娠尿検査[G]	X	X[F]									X
併用薬調査		X									X
アプレピタント投与			X					X	X		
オンダンセトロン投与			X----------X[H]								
デキサメタゾン投与（該当する場合）[I]				X							
抗悪性腫瘍剤の投与					X						
救済治療（必要な場合）					X----------X						
有害事象の観察	X----------X										

表 2.7.6.3-3　治験スケジュール（P208：2～6 コース）（続き）

[A] 追跡調査の評価を，追加コースに移行する際のベースライン値とする．
[B] 当該期間内に一度来院．抗悪性腫瘍剤の投与を継続の場合は，次コースの抗悪性腫瘍剤の投与実施が前回コースの1日目から29日以内であれば，追跡調査の来院日を次コース開始直前に実施する．
[C] Karnofsky-Lansky Performance Status Scale Evaluationを含む．
[D] 追跡調査来院時の理学的検査は簡易検査の場合あり．
[E] 採血量は24時間間隔では全血液量の3%以内，1カ月間隔では全血液量の10%以内とする．
[F] 臨床検査，妊娠尿検査は治験薬投与開始から7日以内に完了する．
[G] 妊娠可能な女性患者の妊娠尿検査のみ．
[H] オンダンセトロン投与の時期は当該地域の標準治療に基づく．ただし，初回投与は抗悪性腫瘍剤の投与開始前30分以内に実施する．
[I] デキサメタゾン静脈内投与は当該地域の標準治療に基づく制吐療法の一部として実施する．アプレピタントを投与する場合，デキサメタゾンは小児で確立された投与量の50%を静脈内投与する．投与量の減量は，デキサメタゾンの予防的使用及び救済治療のいずれの場合も行う（1～4日目）．

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示した．本試験に組み入れるためスクリーニングした被験者 342 名のうち，35 名はスクリーニング中に除外され，無作為化されなかった．初回コースに無作為化された 307 名の内訳はアプレピタント群が 155 名，標準治療群が 152 名であった．アプレピタント群の 96.8%（150/155 名）及び標準治療群 98.0%（149/152 名）が初回コースを完了した．試験を完了した被験者の割合において，群間に臨床的に有意な差は認められなかった．初回コース後，被験者 171 名が任意のコース（2～6 コース）への参加を決定した．このうちの 1 名を除く全員が，コース 2 で治験薬の投与を受けた．コース 2 を開始した被験者のうち 1 名は，このコースの治験薬の投与を受ける前に試験を中止した．この患者は，その後の有効性と安全性の解析から除外された．

表 2.7.6.3-4 被験者の内訳（P208：初回コース）

	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.

表 2.7.6.3-5　被験者の内訳（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	171	
Trial Disposition		
Completed	46	(26.9)
Discontinued	125	(73.1)
Adverse Event	2	(1.2)
Completed Chemotherapy Regimen	51	(29.8)
Did Not Meet Additional Criteria	25	(14.6)
Did Not Respond To Chemotherapy Regimen	4	(2.3)
Lack Of Efficacy	1	(0.6)
Lost To Follow-Up	1	(0.6)
Physician Decision	19	(11.1)
Protocol Violation	4	(2.3)
Withdrawal By Subject	18	(10.5)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.		

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に登録した被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-6 に示した．

無作為化された患者は男性が 54.0%（163/302 名）及び女性が 46.0%（139/302 名）で，群間の男女比は同様であった．各年齢層における患者の分布は生後 6 カ月以上 2 歳未満が 11.6%（35/302 名），2 歳以上 6 歳未満が 29.1%（88/302 名），6 歳以上 12 歳未満が 27.8%（84/302 名），12 歳以上 17 歳以下が 31.5%（95/302 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満を除いてほぼ同様であった．人種については，白人が 75.8%（229/302 名）で多数を占めたが，各人種の患者割合は群間で同様であった．最も多かった原発性悪性腫瘍は，ユーイング肉腫及び骨肉腫がいずれも 10.9%（33/302 名）であり，次いで横紋筋肉腫が 8.3%（25/302 名），神経芽腫が 7.9%（24/302 名），髄芽腫及び急性リンパ性白血病が 7.0%（21/302 名）であった．

初回コースで制吐レジメンの一環としてデキサメタゾンが投与された患者割合は 28.5%（86/302 名）であり，投与されなかった患者割合は 71.5%（216/302 名）であった．初回コースでデキサメタゾンが投与された患者割合はアプレピタント群が 28.9%（44/152 名），標準治療群が 28.0%（42/150 名）であり，群間で同様であった．

初回コース 1 日目に催吐性リスクが最高度の抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者割合は，アプレピタント群が 65.1%（99/152 名）及び標準治療群が 67.3%（101/150 名）であった．

表 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（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)

3)　治験薬の投与状況

・初回コース

初回コースのアプレピタントの曝露の程度を表 2.7.6.3-7 に示した．アプレピタント群に割り付けられた被験者には，以下のようにアプレピタントが投与された．

・12 歳以上 17 歳以下の被験者

1 日目：アプレピタント 125 mg カプセル剤

2～3 日目：アプレピタント 80 mg カプセル剤

・生後 6 カ月以上 12 歳未満の被験者：

1 日目：アプレピタント懸濁液用粉末（PFS）3.0 mg/kg（上限 125 mg）

2～3 日目：アプレピタント PFS 2.0 mg/kg（上限 80 mg）

表 2.7.6.3-7　アプレピタントの曝露の程度（P208：初回コース）

Aprepitant	1 Day	2 Days	3 Days	> 3 Days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	2	1	149	0	152	1 to 3 days	3.0 days
10 to 20.0 mg	1	16	1	0	18	1 to 3 days	2.0 days
20.1 to 30.0 mg	16	25	0	0	41	1 to 2 days	1.6 days
30.1 to 40.0 mg	16	25	0	0	41	1 to 2 days	1.6 days
40.1 to 50.0 mg	22	10	0	0	32	1 to 2 days	1.3 days
50.1 to 65.0 mg	21	16	0	0	37	1 to 2 days	1.4 days
65.1 to 80.0 mg	10	55	0	0	65	1 to 2 days	1.8 days
80.1 to 125 mg	68	0	0	0	68	1 to 1 days	1.0 days
Each subject could be counted for different dosage categories row.							

・2～6 コース

2～6 コースのアプレピタントの曝露の程度を表 2.7.6.3-8 に示した．任意の 2～6 コースでは，すべての被験者が 1～3 日目に非盲検でアプレピタントが投与される以外，初回コースと同様の治験デザインとした．オンダンセトロンと抗悪性腫瘍剤はアプレピタント投与 1 日目に投与することとし，デキサメタゾン静脈内注射剤は任意で，医師の判断で投与された．その際，用量は 50%減量した．

表 2.7.6.3-8　アプレピタントの曝露の程度（P208：2～6 コース）

Aprepitant	1-3 Days	4-6 Days	7-9 Days	10-12 Days	13-15 Days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	44	35	20	24	47	170	1 to 15 days	8.8 days
10.1 to 20.0 mg	4	10	2	1	0	17	2 to 10 days	4.8 days
20.1 to 30.0 mg	18	19	4	7	0	48	1 to 10 days	4.6 days
30.1 to 40.0 mg	24	16	0	6	0	46	1 to 10 days	3.9 days
40.1 to 50.0 mg	14	16	2	7	0	39	1 to 10 days	4.9 days
50.1 to 65.0 mg	23	13	5	3	0	44	1 to 10 days	3.8 days
65.1 to 80.0 mg	33	26	10	14	0	83	1 to 10 days	5.0 days
80.1 to 125 mg	58	30	0	0	0	88	1 to 6 days	2.7 days
> 125 mg	1	0	0	0	0	1	1 to 1 days	1.0 days
Each subject could be counted for different dosage categories row.								

2.7.6.3.3 有効性の結果

有効性評価は初回コースのみ行い，2～6 コースでは有効性評価を行わなかった．

1） Complete Response

本試験の主要評価項目である遅発期（25～120 時間）の Complete Response は，「初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 25～120 時間における嘔吐なし，かつ救済薬の使用なし」と定義した．急性期（0～24 時間）及び全期間（0～120 時間）の Complete Response は副次評価項目とした．

ITT 患者集団において遅発期，急性期及び全期間の Complete Response を示した患者割合を表 2.7.6.3-9 に示した．遅発期で Complete Response を示した患者割合は，アプレピタント群が 50.7%（77/152 名）及び標準治療群が 26.0%（39/150 名）であり，アプレピタント群が標準治療群と比較して有意に高かった（$p<0.0001$）．急性期で Complete Response を示した患者割合は，アプレピタント群が 66.4%（101/152 名）及び標準治療群が 52.0%（78/150 名）（nominal $p=0.0135$）であり，全期間で Complete Response を示した患者割合は，アプレピタント群が 40.1%（61/152 名）及び標準治療群が 20.0%（30/150 名）（nominal $p=0.0002$）であった．

表 2.7.6.3-9 Complete Response の患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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.

2） 嘔吐なし

全期間における嘔吐なしは，「救済治療の有無は問わず，初回コースにおける催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～120 時間において嘔吐（空嘔吐）が認められない」と定義した．ITT 患者集団における全期間，急性期及び遅発期の嘔吐なしの患者割合を表 2.7.6.3-10 に示した．全期間で嘔吐なしを示した患者割合は，アプレピタント群が 46.7%（71/152 名）及び

標準治療群が 21.3%（32/150 名）であり，アプレピタント群が標準治療群と比較して有意に高かった（nominal p＜0.0001）．急性期で嘔吐なしを示した患者割合は，アプレピタント群が 71.1%（108/152 名）及び標準治療群が 53.3%（80/150 名）であり（nominal p＝0.0023），遅発期で嘔吐なしを示した患者割合は，アプレピタント群が 55.3%（84/152 名）及び標準治療群が 28.0%（42/150 名）であった（nominal p＜0.0001）．

表 2.7.6.3-10　嘔吐なしの患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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.

3)　嘔吐の頻度

ITT 対象集団における急性期及び遅発期における嘔吐の頻度別患者割合（救済治療の有無は問わない）を表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-12 に示した．概して，嘔吐のコントロールはアプレピタント群が標準治療群と比較して良好であった．

表 2.7.6.3-11　急性期における嘔吐の頻度別患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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 2.7.6.3-12　遅発期における嘔吐の頻度別患者割合（ITT）（P208：初回コース）

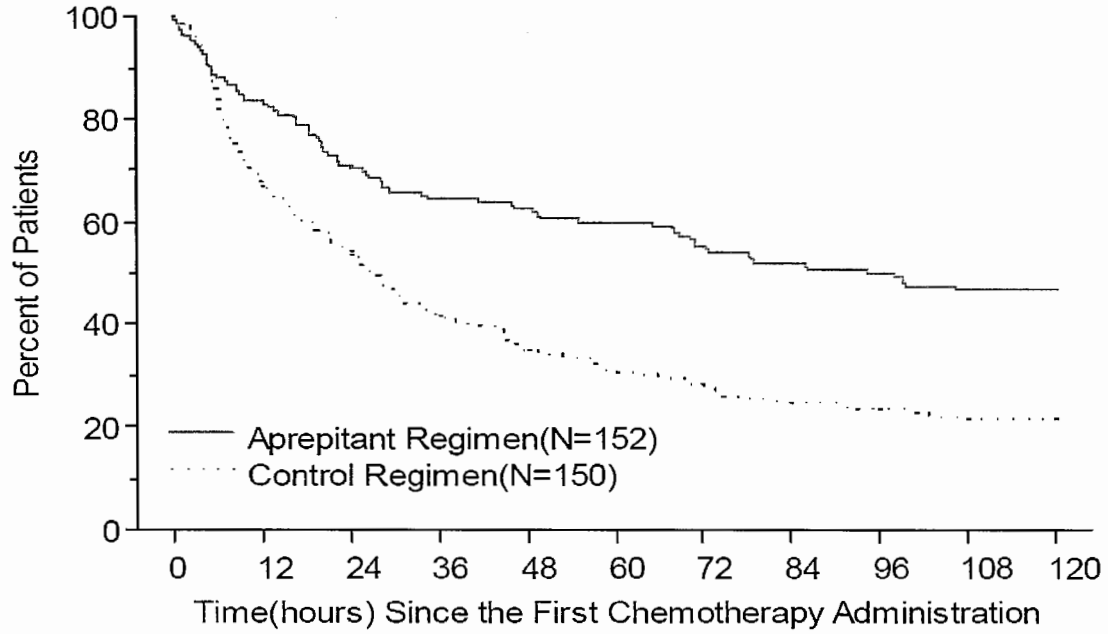
	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
No vomiting	84/152 (55.3)	42/150 (28.0)
1 episode of vomiting	18/152 (11.8)	17/150 (11.3)
2 episodes of vomiting	9/152 (5.9)	16/150 (10.7)
3 episodes of vomiting	11/152 (7.2)	12/150 (8.0)
>3 episodes of vomiting	30/152 (19.7)	62/150 (41.3)

[†] 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.

4）　初回嘔吐までの時間（全期間）

ITT 集団における全期間の初回嘔吐（救済治療の有無は問わない）までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-1 に示した．初回嘔吐までの時間（中央値）はアプレピタント群が 94.5 時間，標準治療群が 26.0 時間であった．全期間における初回嘔吐まで時間は，アプレピタント群が標準治療群と比較して有意に長かった（nominal $p<0.0001$，log-rank 検定）．

図 2.7.6.3-1　Kaplan-Meier 法による全期間の初回嘔吐までの時間の推移（ITT）（P208：初回コース）



5) 救済治療なし

ITT 集団における救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.3-13 に示した．全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても，救済治療なしの患者割合はアプレピタント群が標準治療群と比較して高かった．

表 2.7.6.3-13 救済治療なしの患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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.

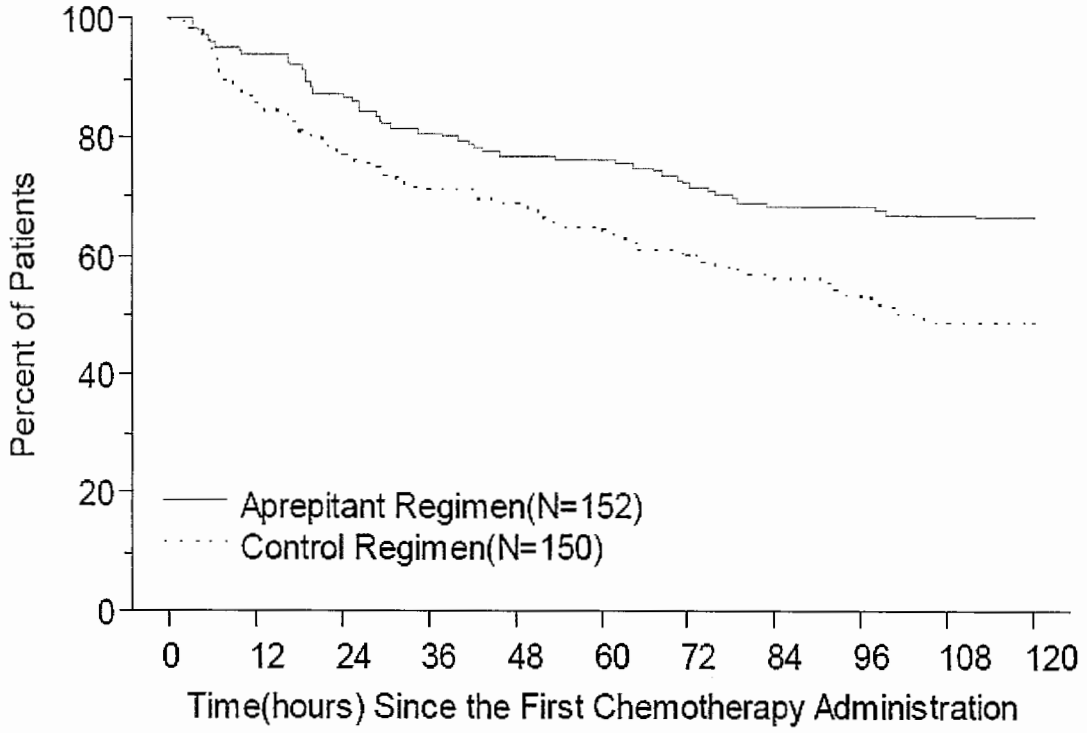
6) 初回の救済治療までの時間

ITT 集団における全期間の初回の救済治療までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．推定される中央値は生存解析における一般的な要約統計量であるが，50%未満しかイベントが発生しておらず，かつ最大の観察期間を持つ被験者が打ち切られている場合には中央値を推定することはできない．アプレピタント群における初回の救済治療までの時間はこれに当てはまった．したがって，今回は代わりに約 98 時間後までの期間に救済治療を実施していない割合を用いた．

約 98 時間後までの期間に救済治療が実施されなかった患者割合は，アプレピタント群が 68%及び標準治療群が 52%であった．

全期間において初回の救済治療までの時間は，アプレピタント群が標準治療群と比較して有意に長かった（nominal p＝0.0024，log-rank 検定）．

図 2.7.6.3-2 Kaplan-Meier 法による全期間の初回救済治療までの時間の推移（ITT）（P208：初回コース）



7） Complete Response のサブグループ解析

ITT 対象集団における初回コースのサブグループごとの Complete Response（全期間，急性期及び遅発期）を示した患者割合を表 2.7.6.3-14～表 2.7.6.3-16 に示した．年齢，性別，デキサメタゾン使用の有無，最高度催吐性抗悪性腫瘍剤使用の有無，及び抗悪性腫瘍剤の投与期間にかかわらず，全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても Complete Response を示した患者割合は，アプレピタント群が標準治療群と比較して高かった．

表 2.7.6.3-14　サブグループごとの全期間における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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)
Gender Group		
Male	39/84 (46.4)	15/79 (19.0)
Female	22/68 (32.4)	15/71 (21.1)
Race Group		
White	47/119 (39.5)	24/110 (21.8)
Black	0/0	0/2 (0.0)
Asian	1/11 (9.1)	2/16 (12.5)
Multi-Racial	12/20 (60.0)	4/22 (18.2)
Other	1/2 (50.0)	0/0
Use of Dexamethasone as an Antiemetic in Cycle 1		
Yes	15/44 (34.1)	7/42 (16.7)
No	46/108 (42.6)	23/108 (21.3)
Receipt of a Very High Risk Emetogenic Chemotherapy Agent in Cycle 1		
Yes	35/99 (35.4)	14/101 (13.9)
No	26/53 (49.1)	16/49 (32.7)
Chemotherapy Duration in Cycle 1		
One Day of Chemotherapy	15/26 (57.7)	2/16 (12.5)
More Than 1 Day of Chemotherapy	46/126 (36.5)	28/134 (20.9)

† Complete Response = No vomiting or retching and no use of rescue medication.
‡ Overall Phase: 0 to 120 hours following initiation of chemotherapy.
n/m = Number of patients with desired response/number of patients included in time point

表 2.7.6.3-15　サブグループごとの急性期における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen n/m (%)	Control Regimen n/m (%)
Age Group		
6 months to <2 years	16/19 (84.2)	10/16 (62.5)
2 years to <6 years	36/45 (80.0)	33/43 (76.7)
6 years to <12 years	23/41 (56.1)	17/43 (39.5)
12 years to 17 years	26/47 (55.3)	18/48 (37.5)
Gender Group		
Male	59/84 (70.2)	42/79 (53.2)
Female	42/68 (61.8)	36/71 (50.7)
Race Group		
White	81/119 (68.1)	58/110 (52.7)
Black	0/0	2/2 (100.0)
Asian	5/11 (45.5)	8/16 (50.0)
Multi-Racial	14/20 (70.0)	10/22 (45.5)
Other	1/2 (50.0)	0/0
Use of Dexamethasone as an Antiemetic in Cycle 1		
Yes	31/44 (70.5)	19/42 (45.2)
No	70/108 (64.8)	59/108 (54.6)
Receipt of a Very High Risk Emetogenic Chemotherapy Agent in Cycle 1		
Yes	64/99 (64.6)	51/101 (50.5)
No	37/53 (69.8)	27/49 (55.1)
Chemotherapy Duration in Cycle 1		
One Day of Chemotherapy	19/26 (73.1)	5/16 (31.3)
More Than 1 Day of Chemotherapy	82/126 (65.1)	73/134 (54.5)

† Complete Response = No vomiting or retching and no use of rescue medication.
‡ 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 2.7.6.3-16 サブグループごとの遅発期における Complete Response を示した患者割合（ITT）（P208：初回コース）

	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	25/45 (55.6)	16/43 (37.2)
6 years to <12 years	19/41 (46.3)	14/43 (32.6)
12 years to 17 years	24/47 (51.1)	5/48 (10.4)
Gender Group		
Male	47/84 (56.0)	19/79 (24.1)
Female	30/68 (44.1)	20/71 (28.2)
Race Group		
White	59/119 (49.6)	32/110 (29.1)
Black	0/0	0/2 (0.0)
Asian	2/11 (18.2)	2/16 (12.5)
Multi-Racial	14/20 (70.0)	5/22 (22.7)
Other	2/2 (100.0)	0/0
Use of Dexamethasone as an Antiemetic in Cycle 1		
Yes	16/44 (36.4)	9/42 (21.4)
No	61/108 (56.5)	30/108 (27.8)
Receipt of a Very High Risk Emetogenic Chemotherapy Agent in Cycle 1		
Yes	42/99 (42.4)	20/101 (19.8)
No	35/53 (66.0)	19/49 (38.8)
Chemotherapy Duration in Cycle 1		
One Day of Chemotherapy	21/26 (80.8)	5/16 (31.3)
More Than 1 Day of Chemotherapy	56/126 (44.4)	34/134 (25.4)

† Complete Response = No vomiting or retching and no use of rescue medication.
‡ 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

2.7.6.3.4 安全性の結果

1） 有害事象

（1） 有害事象の要約

・ 初回コース

有害事象の要約を表 2.7.6.3-17 に示した．有害事象の発現率は，アプレピタント群で 78.9%（120/152 名）及び標準治療群で 77.3%（116/150 名）であり，両群の発現率は同様であった．有害事象のプロファイルは，概して催吐性抗悪性腫瘍剤投与時に見られる典型的なものであった．

年齢別の有害事象の要約を表 2.7.6.3-18 に示した．重篤な有害事象について，投与群間及び年齢群間で発現率にばらつきが認められたものがあったが，特定の年齢群若しくは特定の有害事象で一貫した傾向は認められなかった．その他の項目では，両群で大きな差はなかった．

表 2.7.6.3-17　有害事象の要約（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Difference in % vs Control Regimen
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population	152		150		
with one or more adverse events	120	(78.9)	116	(77.3)	1.6 (-7.8, 11.0)
with no adverse events	32	(21.1)	34	(22.7)	
with drug-related[‡] adverse events	5	(3.3)	3	(2.0)	1.3 (-2.8, 5.7)
with serious adverse events	46	(30.3)	41	(27.3)	2.9 (-7.3, 13.1)
with serious drug-related adverse events	2	(1.3)	0	(0.0)	1.3 (-1.2, 4.7)
who died	1	(0.7)	0	(0.0)	
discontinued[§] due to an adverse event	2	(1.3)	0	(0.0)	1.3 (-1.2, 4.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	
discontinued due to a serious adverse event	2	(1.3)	0	(0.0)	
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-18　年齢別の有害事象の要約（P208：初回コース）

	6 Months To <2 Years				2 To <6 Years				6 To <12 Years				12 To 17 Years			
	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		16		45		43		41		43		47		48	
with one or more adverse events	13	(68.4)	13	(81.3)	37	(82.2)	31	(72.1)	34	(82.9)	34	(79.1)	36	(76.6)	38	(79.2)
with no adverse event	6	(31.6)	3	(18.8)	8	(17.8)	12	(27.9)	7	(17.1)	9	(20.9)	11	(23.4)	10	(20.8)
with drug-related† adverse events	1	(5.3)	1	(6.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(6.4)	1	(2.1)
with serious adverse events	4	(21.1)	7	(43.8)	18	(40.0)	11	(25.6)	9	(22.0)	15	(34.9)	15	(31.9)	8	(16.7)
with serious drug-related adverse events	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.
‡Study medication withdrawn.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-9（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-18　年齢別の有害事象の要約（P208：初回コース）（続き）

	6 Months To <2 Years				2 To <6 Years				6 To <12 Years				12 To 17 Years			
	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen		Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.
‡Study medication withdrawn.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-9（5.3.5.1-1）]

・ 2～6 コース

有害事象の要約を表 2.7.6.3-19 に示した．2～6 コースで安全性解析対象集団に組み入れられた被験者の 87.6%（149/170 名）に有害事象が認められた．

年齢別の有害事象の要約を表 2.7.6.3-20 に示した．全体として，年齢群間で有害事象の発現率は同様であった．

非盲検である 2～6 コースの有害事象プロファイルは，初回コースで観察された有害事象プロファイルと概ね同様であり，新たな安全性のシグナルは特定されなかった．

表 2.7.6.3-19　有害事象の要約（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	170	
with one or more adverse events	149	(87.6)
with no adverse event	21	(12.4)
with drug-related† adverse events	7	(4.1)
with serious adverse events	84	(49.4)
with serious drug-related adverse events	1	(0.6)
who died	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(2.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(1.2)
discontinued due to a serious adverse event	2	(1.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(0.6)

†Determined by the investigator to be related to the drug.
‡Study medication withdrawn.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-10（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-20　年齢別の有害事象の要約（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen							
	6 Months To <2 Years		2 To <6 Years		6 To <12 Years		12 To 17 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		44		53		52	
with one or more adverse events	18	(85.7)	39	(88.6)	47	(88.7)	45	(86.5)
with no adverse event	3	(14.3)	5	(11.4)	6	(11.3)	7	(13.5)
with drug-related† adverse events	1	(4.8)	1	(2.3)	3	(5.7)	2	(3.8)
with serious adverse events	11	(52.4)	24	(54.5)	28	(52.8)	21	(40.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(5.7)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(1.9)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.
‡Study medication withdrawn.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-11（5.3.5.1-1）]

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象

初回コースの有害事象（臨床所見及び臨床検査値）を表 2.7.6.3-21 に示した.

全体で発現率が高かった有害事象は，器官別大分類で血液及びリンパ系障害に分類される貧血［アプレピタント群：17.1%（26/152 名），標準治療群：25.3%（38/150 名）］，発熱性好中球減少症［アプレピタント群：15.8%（24/152 名），標準治療群：16.0%（24/150 名）］，好中球減少症［アプレピタント群：13.8%（21/152 名），標準治療群：12.0%（18/150 名）］及び胃腸障害に分類される嘔吐［アプレピタント群：15.1%（23/152 名），標準治療群：15.3%（23/150 名）］であった．嘔吐は，有効性評価期間外に発現した場合，あるいは重篤な有害事象の基準に合致した場合に限り，有害事象として集計した．アプレピタント群と比較して標準治療群で発現率が高かった貧血を除き，有害事象の発現率において両群間で差はなかった．全体で認められた有害事象プロファイルは，催吐性抗悪性腫瘍剤投与時に見られるものと類似していた．いずれかの投与群で 4 名以上に認められた有害事象で，標準治療群と比較してアプレピタント群で発現率が高いものはなかった.

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150	
with one or more adverse events	120	(78.9)	116	(77.3)
with no adverse events	32	(21.1)	34	(22.7)
血液およびリンパ系障害	60	(39.5)	64	(42.7)
貧血	26	(17.1)	38	(25.3)
骨髄機能不全	1	(0.7)	1	(0.7)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱性好中球減少症	24	(15.8)	24	(16.0)
白血球減少症	8	(5.3)	10	(6.7)
リンパ球減少症	0	(0.0)	2	(1.3)
好中球減少症	21	(13.8)	18	(12.0)
汎血球減少症	4	(2.6)	6	(4.0)
血小板減少症	15	(9.9)	16	(10.7)
心臓障害	1	(0.7)	1	(0.7)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)
頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(1.3)	2	(1.3)
耳痛	1	(0.7)	0	(0.0)
外耳の炎症	0	(0.0)	1	(0.7)
中耳滲出液	1	(0.7)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.7)
眼障害	5	(3.3)	1	(0.7)
結膜炎	2	(1.3)	0	(0.0)
眼刺激	1	(0.7)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	1	(0.7)	1	(0.7)
角膜炎	1	(0.7)	0	(0.0)
霧視	1	(0.7)	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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）（続き 1）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	53	(34.9)	49	(32.7)
腹痛	11	(7.2)	10	(6.7)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.7)
盲腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)
便秘	3	(2.0)	6	(4.0)
下痢	8	(5.3)	8	(5.3)
消化不良	1	(0.7)	1	(0.7)
胃腸の炎症	0	(0.0)	1	(0.7)
消化器痛	0	(0.0)	1	(0.7)
口腔内潰瘍形成	1	(0.7)	1	(0.7)
悪心	13	(8.6)	17	(11.3)
嚥下痛	2	(1.3)	2	(1.3)
口腔粘膜水疱形成	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔内痛	0	(0.0)	3	(2.0)
肛門周囲紅斑	1	(0.7)	0	(0.0)
肛門周囲痛	2	(1.3)	2	(1.3)
レッチング	0	(0.0)	1	(0.7)
口内炎	6	(3.9)	4	(2.7)
舌粘膜剥脱	0	(0.0)	1	(0.7)
歯痛	2	(1.3)	0	(0.0)
嘔吐	23	(15.1)	23	(15.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(15.1)	25	(16.7)
無力症	2	(1.3)	0	(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.7)
胸部不快感	1	(0.7)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.7)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.7)	0	(0.0)
溢出	1	(0.7)	0	(0.0)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.7)
疲労	4	(2.6)	3	(2.0)
冷感	1	(0.7)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.7)
粘膜の炎症	3	(2.0)	7	(4.7)
末梢性浮腫	2	(1.3)	0	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱	8	(5.3)	12	(8.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)
肝毒性	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(2.0)	2	(1.3)
アナフィラキシーショック	1	(0.7)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.7)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.7)	2	(1.3)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）（続き 2）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	23	(15.1)	23	(15.3)
バシラス感染	0	(0.0)	1	(0.7)
気管支炎	1	(0.7)	1	(0.7)
カンジダ症	2	(1.3)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.7)	0	(0.0)
医療機器関連感染	2	(1.3)	2	(1.3)
腸球菌感染	1	(0.7)	0	(0.0)
ブドウ球菌性眼感染	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)
ロタウイルス胃腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.7)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻咽頭炎	2	(1.3)	4	(2.7)
口腔カンジダ症	2	(1.3)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.7)
急性中耳炎	1	(0.7)	0	(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	1	(0.7)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.3)
偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻炎	1	(0.7)	4	(2.7)
ライノウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	1	(0.7)	0	(0.0)
ブドウ球菌感染	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道感染	2	(1.3)	1	(0.7)
尿路感染	5	(3.3)	5	(3.3)
水痘	1	(0.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7	(4.6)	5	(3.3)
偶発的過量投与	1	(0.7)	4	(2.7)
アレルギー性輸血反応	0	(0.0)	2	(1.3)
挫傷	1	(0.7)	0	(0.0)
顔面損傷	1	(0.7)	0	(0.0)
処置後分泌物	1	(0.7)	0	(0.0)
熱傷	1	(0.7)	0	(0.0)
輸血反応	2	(1.3)	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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）（続き 3）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	41	(27.0)	39	(26.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.6)	7	(4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.6)	6	(4.0)
細菌検査陽性	0	(0.0)	1	(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.7)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.7)
血中カルシウム減少	1	(0.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.7)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.7)
血中リン減少	1	(0.7)	0	(0.0)
血中カリウム減少	3	(2.0)	0	(0.0)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.7)
クロストリジウム検査陽性	1	(0.7)	1	(0.7)
薬物クリアランス減少	1	(0.7)	0	(0.0)
心電図QT延長	0	(0.0)	1	(0.7)
心電図T波逆転	1	(0.7)	1	(0.7)
好酸球数増加	2	(1.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)
顆粒球数減少	0	(0.0)	1	(0.7)
ヘマトクリット減少	3	(2.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	8	(5.3)	6	(4.0)
肝酵素上昇	1	(0.7)	0	(0.0)
リンパ球数減少	2	(1.3)	1	(0.7)
リンパ球数増加	1	(0.7)	0	(0.0)
単球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)
単球数増加	1	(0.7)	0	(0.0)
好中球数減少	13	(8.6)	19	(12.7)
血小板数減少	12	(7.9)	15	(10.0)
プロテインC増加	0	(0.0)	1	(0.7)
QRS軸異常	0	(0.0)	1	(0.7)
赤血球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)
血清フェリチン増加	0	(0.0)	1	(0.7)
トランスアミナーゼ上昇	3	(2.0)	2	(1.3)
尿量減少	0	(0.0)	1	(0.7)
白血球数減少	6	(3.9)	6	(4.0)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）（続き 4）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	12	(7.9)	16	(10.7)
アシドーシス	1	(0.7)	0	(0.0)
食欲減退	4	(2.6)	4	(2.7)
脱水	0	(0.0)	3	(2.0)
電解質失調	0	(0.0)	1	(0.7)
体液貯留	1	(0.7)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.7)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(0.7)	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	(0.0)	2	(1.3)
低クロール血症	1	(0.7)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.7)	7	(4.7)
低マグネシウム血症	3	(2.0)	4	(2.7)
低ナトリウム血症	2	(1.3)	3	(2.0)
低リン酸血症	2	(1.3)	4	(2.7)
筋骨格系および結合組織障害	8	(5.3)	2	(1.3)
背部痛	1	(0.7)	1	(0.7)
骨痛	2	(1.3)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格痛	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢痛	3	(2.0)	1	(0.7)
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	(0.7)	0	(0.0)
神経芽腫	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	16	(10.5)	13	(8.7)
痙攣	0	(0.0)	1	(0.7)
浮動性めまい	4	(2.6)	1	(0.7)
異常感覚	1	(0.7)	0	(0.0)
味覚異常	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	11	(7.2)	7	(4.7)
筋緊張亢進	0	(0.0)	1	(0.7)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.7)
嗜眠	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.7)
多発ニューロパチー	1	(0.7)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.7)
精神障害	2	(1.3)	1	(0.7)
激越	1	(0.7)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.7)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.7)	0	(0.0)
神経過敏	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	3	(2.0)	0	(0.0)
糖尿	2	(1.3)	0	(0.0)
血尿	1	(0.7)	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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-21　有害事象（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）（続き 5）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(11.2)	11	(7.3)
咳嗽	9	(5.9)	5	(3.3)
呼吸困難	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻出血	3	(2.0)	3	(2.0)
しゃっくり	2	(1.3)	0	(0.0)
上気道分泌増加	1	(0.7)	0	(0.0)
肺浸潤	0	(0.0)	1	(0.7)
口腔咽頭痛	1	(0.7)	1	(0.7)
鼻痛	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻漏	2	(1.3)	1	(0.7)
くしゃみ	1	(0.7)	1	(0.7)
上気道性喘鳴	1	(0.7)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	9	(5.9)	8	(5.3)
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	2	(1.3)	1	(0.7)
接触性皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	(0.0)	1	(0.7)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.7)
丘疹	0	(0.0)	1	(0.7)
紫斑	1	(0.7)	0	(0.0)
発疹	2	(1.3)	2	(1.3)
紅斑性皮疹	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.7)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.7)
血管障害	3	(2.0)	2	(1.3)
潮紅	1	(0.7)	0	(0.0)
出血	0	(0.0)	1	(0.7)
高血圧	1	(0.7)	0	(0.0)
低血圧	1	(0.7)	1	(0.7)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-8（5.3.5.1-1）]

b)　有害事象のグレード分類

・ 初回コース

発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度を表 2.7.6.3-22 に示した．全体で高い発現率で認められた重度の有害事象（グレード 3 又は 4）は，発熱性好中球減少症 14.6%（44/302 名），貧血 13.2%（40/302 名），好中球減少症 9.6%（29/302 名）及び好中球数減少 9.3%（28/302 名）であった．

抗悪性腫瘍剤の毒性を反映する既知の有害事象である発熱性好中球減少症の発現率は，アプレピタント群と標準治療群で同様であり，事象の多くはグレード 3 に分類された．

グレード 3 の貧血の発現率は，アプレピタント群と比較して標準治療群でやや高かった［アプレピタント群：7.9%（12/152 名），標準治療群：16.7%（25/150 名）］．グレード 4 に分類された貧血の発現率は，両レジメン群で同等であった．

好中球減少症の発現率はグレード 3 及びグレード 4 において，両群間で同様であった．

グレード 3 の好中球数減少の発現率は両群間で同様であったが，グレード 4 の好中球数減少の発現率はアプレピタント群と比較して標準治療群で高かった［アプレピタント群：5.3%（8/152 名），標準治療群：9.3%（14/150 名）］．

表 2.7.6.3-22　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150		302	
with one or more adverse events	120	(78.9)	116	(77.3)	236	(78.1)
with no adverse events	32	(21.1)	34	(22.7)	66	(21.9)
血液およびリンパ系障害	60	(39.5)	64	(42.7)	124	(41.1)
貧血	26	(17.1)	38	(25.3)	64	(21.2)
Grade 1	4	(2.6)	4	(2.7)	8	(2.6)
Grade 2	6	(3.9)	8	(5.3)	14	(4.6)
Grade 3	12	(7.9)	25	(16.7)	37	(12.3)
Grade 4	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
Unknown	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
発熱性好中球減少症	24	(15.8)	24	(16.0)	48	(15.9)
Grade 1	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Grade 2	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Grade 3	19	(12.5)	17	(11.3)	36	(11.9)
Grade 4	4	(2.6)	4	(2.7)	8	(2.6)
白血球減少症	8	(5.3)	10	(6.7)	18	(6.0)
Grade 1	7	(4.6)	4	(2.7)	11	(3.6)
Grade 3	1	(0.7)	5	(3.3)	6	(2.0)
Grade 4	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
好中球減少症	21	(13.8)	18	(12.0)	39	(12.9)
Grade 1	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
Grade 2	4	(2.6)	2	(1.3)	6	(2.0)
Grade 3	7	(4.6)	7	(4.7)	14	(4.6)
Grade 4	7	(4.6)	8	(5.3)	15	(5.0)
Unknown	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
血小板減少症	15	(9.9)	16	(10.7)	31	(10.3)
Grade 1	7	(4.6)	2	(1.3)	9	(3.0)
Grade 2	4	(2.6)	1	(0.7)	5	(1.7)
Grade 3	3	(2.0)	7	(4.7)	10	(3.3)
Grade 4	1	(0.7)	6	(4.0)	7	(2.3)
胃腸障害	53	(34.9)	49	(32.7)	102	(33.8)
腹痛	11	(7.2)	10	(6.7)	21	(7.0)
Grade 1	9	(5.9)	4	(2.7)	13	(4.3)
Grade 2	2	(1.3)	5	(3.3)	7	(2.3)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
下痢	8	(5.3)	8	(5.3)	16	(5.3)
Grade 1	7	(4.6)	5	(3.3)	12	(4.0)
Grade 2	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Grade 4	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-13（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-22　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：初回コース）

（続き）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	13	(8.6)	17	(11.3)	30	(9.9)
Grade 1	6	(3.9)	10	(6.7)	16	(5.3)
Grade 2	6	(3.9)	6	(4.0)	12	(4.0)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Grade 4	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐	23	(15.1)	23	(15.3)	46	(15.2)
Grade 1	15	(9.9)	11	(7.3)	26	(8.6)
Grade 2	4	(2.6)	7	(4.7)	11	(3.6)
Grade 3	3	(2.0)	4	(2.7)	7	(2.3)
Grade 4	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(15.1)	25	(16.7)	48	(15.9)
発熱	8	(5.3)	12	(8.0)	20	(6.6)
Grade 1	6	(3.9)	11	(7.3)	17	(5.6)
Grade 2	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	23	(15.1)	23	(15.3)	46	(15.2)
臨床検査	41	(27.0)	39	(26.0)	80	(26.5)
ヘモグロビン減少	8	(5.3)	6	(4.0)	14	(4.6)
Grade 1	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Grade 3	6	(3.9)	6	(4.0)	12	(4.0)
好中球数減少	13	(8.6)	19	(12.7)	32	(10.6)
Grade 1	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Grade 2	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Grade 3	3	(2.0)	3	(2.0)	6	(2.0)
Grade 4	8	(5.3)	14	(9.3)	22	(7.3)
血小板数減少	12	(7.9)	15	(10.0)	27	(8.9)
Grade 1	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.7)
Grade 2	2	(1.3)	3	(2.0)	5	(1.7)
Grade 3	6	(3.9)	5	(3.3)	11	(3.6)
Grade 4	4	(2.6)	5	(3.3)	9	(3.0)
代謝および栄養障害	12	(7.9)	16	(10.7)	28	(9.3)
筋骨格系および結合組織障害	8	(5.3)	2	(1.3)	10	(3.3)
神経系障害	16	(10.5)	13	(8.7)	29	(9.6)
頭痛	11	(7.2)	7	(4.7)	18	(6.0)
Grade 1	9	(5.9)	6	(4.0)	15	(5.0)
Grade 2	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(11.2)	11	(7.3)	28	(9.3)
咳嗽	9	(5.9)	5	(3.3)	14	(4.6)
Grade 1	6	(3.9)	5	(3.3)	11	(3.6)
Grade 2	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	9	(5.9)	8	(5.3)	17	(5.6)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-13（5.3.5.1-1）]

・ 2～6 コース

2～6 コースにおいて発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度を表 2.7.6.3-23 に示した．グレード別有害事象の発現率は，初回コースと同様であった．最も発現頻度の高かった重度の有害事象（グレード 3 又は 4）は，発熱性好中球減少症及び貧血であった．

表 2.7.6.3-23　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	170	
with one or more adverse events	149	(87.6)
with no adverse events	21	(12.4)
血液およびリンパ系障害	112	(65.9)
貧血	71	(41.8)
Grade 1	7	(4.1)
Grade 2	15	(8.8)
Grade 3	42	(24.7)
Grade 4	7	(4.1)
発熱性好中球減少症	55	(32.4)
Grade 1	2	(1.2)
Grade 2	4	(2.4)
Grade 3	39	(22.9)
Grade 4	10	(5.9)
白血球減少症	15	(8.8)
Grade 1	2	(1.2)
Grade 2	1	(0.6)
Grade 3	4	(2.4)
Grade 4	8	(4.7)
好中球減少症	42	(24.7)
Grade 1	1	(0.6)
Grade 2	2	(1.2)
Grade 3	16	(9.4)
Grade 4	23	(13.5)
血小板減少症	41	(24.1)
Grade 1	4	(2.4)
Grade 2	6	(3.5)
Grade 3	16	(9.4)
Grade 4	15	(8.8)
眼障害	9	(5.3)

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
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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-12（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-23　発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：2～6 コース）

（続き 1）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
胃腸障害	92	(54.1)
腹痛	17	(10.0)
Grade 1	11	(6.5)
Grade 2	6	(3.5)
上腹部痛	10	(5.9)
Grade 1	6	(3.5)
Grade 2	4	(2.4)
便秘	12	(7.1)
Grade 1	9	(5.3)
Grade 2	3	(1.8)
下痢	16	(9.4)
Grade 1	6	(3.5)
Grade 2	7	(4.1)
Grade 3	3	(1.8)
悪心	42	(24.7)
Grade 1	22	(12.9)
Grade 2	16	(9.4)
Grade 3	4	(2.4)
口内炎	13	(7.6)
Grade 1	5	(2.9)
Grade 2	4	(2.4)
Grade 3	3	(1.8)
Grade 4	1	(0.6)
嘔吐	62	(36.5)
Grade 1	25	(14.7)
Grade 2	26	(15.3)
Grade 3	11	(6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	46	(27.1)
粘膜の炎症	13	(7.6)
Grade 1	5	(2.9)
Grade 2	4	(2.4)
Grade 3	4	(2.4)
発熱	28	(16.5)
Grade 1	16	(9.4)
Grade 2	6	(3.5)
Grade 3	5	(2.9)
Unknown	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	59	(34.7)
傷害、中毒および処置合併症	23	(13.5)

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
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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-12（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-23 発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：2～6 コース）

（続き 2）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
臨床検査	64	(37.6)
ヘモグロビン減少	14	(8.2)
Grade 1	1	(0.6)
Grade 2	4	(2.4)
Grade 3	8	(4.7)
Grade 4	1	(0.6)
好中球数減少	34	(20.0)
Grade 1	2	(1.2)
Grade 2	1	(0.6)
Grade 3	7	(4.1)
Grade 4	24	(14.1)
血小板数減少	26	(15.3)
Grade 1	1	(0.6)
Grade 2	2	(1.2)
Grade 3	3	(1.8)
Grade 4	20	(11.8)
白血球数減少	12	(7.1)
Grade 1	2	(1.2)
Grade 2	5	(2.9)
Grade 3	4	(2.4)
Grade 4	1	(0.6)
代謝および栄養障害	33	(19.4)
低カリウム血症	9	(5.3)
Grade 1	6	(3.5)
Grade 2	1	(0.6)
Grade 3	1	(0.6)
Grade 4	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	13	(7.6)
神経系障害	30	(17.6)
頭痛	15	(8.8)
Grade 1	14	(8.2)
Grade 2	1	(0.6)
腎および尿路障害	11	(6.5)

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
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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 14-12（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-23 発現率が 5%以上の有害事象のグレード別発現頻度（P208：2～6 コース）（続き 3）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	(22.4)
咳嗽	18	(10.6)
Grade 1	12	(7.1)
Grade 2	6	(3.5)
鼻出血	10	(5.9)
Grade 1	6	(3.5)
Grade 2	1	(0.6)
Grade 3	3	(1.8)
鼻漏	11	(6.5)
Grade 1	7	(4.1)
Grade 2	4	(2.4)
皮膚および皮下組織障害	21	(12.4)

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
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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 14-12（5.3.5.1-1）]

c） 副作用

・ 初回コース

初回コースの副作用（臨床所見及び臨床検査値）を表 2.7.6.3-24 に示した．副作用の発現率は，アプレピタント群が 3.3%（5/152 名）及び標準治療群が 2.0%（3/150 名）であった．

表 2.7.6.3-24　副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P208：初回コース）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150	
with one or more adverse events	5	(3.3)	3	(2.0)
with no adverse events	147	(96.7)	147	(98.0)
胃腸障害	2	(1.3)	1	(0.7)
便秘	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(0.7)
嘔吐	1	(0.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.7)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	2	(1.3)	2	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.3)
血中カルシウム減少	1	(0.7)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.7)	0	(0.0)
心電図T波逆転	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.7)	0	(0.0)
しゃっくり	1	(0.7)	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.
Determined by the investigator to be related to a study drug (aprepitant/placebo and/or ondansetron).

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-14（5.3.5.1-1）]

・ 2～6 コース

2～6 コースの副作用（臨床所見及び臨床検査値）を表 2.7.6.3-25 に示した．副作用の発現率は 4.1%（7/170 名）であった．

表 2.7.6.3-25　副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P208：2～6 コース）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	170	
with one or more adverse events	7	(4.1)
with no adverse events	163	(95.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.2)
疲労	2	(1.2)
免疫系障害	1	(0.6)
アナフィラキシーショック	1	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)
各種物質毒性	1	(0.6)
臨床検査	4	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.6)
血中ビリルビン増加	1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)
血中カリウム減少	1	(0.6)
神経系障害	2	(1.2)
頭痛	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)
精神障害	1	(0.6)
落ち着きのなさ	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)
しゃっくり	1	(0.6)

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.
Determined by the investigator to be related to a study drug (aprepitant and/or ondansetron).

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-15（5.3.5.1-1）]

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.3-26 に示した．初回コースのアプレピタント群で 1 名の死亡が認められた．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 日間投与における最終投与日の翌日に痙攣発作を発現したが，発現後 30 秒以内に消失した．本事象は「神経芽腫の悪化」と診断され，治験担当医師により本剤と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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

2〜6 コースで死亡例は認められなかった.

表 2.7.6.3-26　死亡例一覧表（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=00[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.								

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-18（5.3.5.1-1）]

(2) その他の重篤な有害事象

・ 初回コース

初回コースにおける重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-27 に示した．初回コースにおいて，重篤な有害事象はアプレピタント群で 30.3%（46/152 名）及び標準治療群で 27.3%（41/150 名）に認められた．最も発現率の高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症であり，発現率は両群間でほぼ同様であった［アプレピタント群：15.1%（23/152 名），標準治療群：14.7%（22/150 名）］．全体的に重篤な有害事象の発現率は両群間で同様であり，抗悪性腫瘍剤が投与される患者集団に典型的なプロファイルであった．

表 2.7.6.3-27　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（初回コース）（P208）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152		150	
with one or more serious adverse events	46	(30.3)	41	(27.3)
with no serious adverse events	106	(69.7)	109	(72.7)
血液およびリンパ系障害	29	(19.1)	31	(20.7)
貧血	2	(1.3)	3	(2.0)
骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱性好中球減少症	23	(15.1)	22	(14.7)
好中球減少症	4	(2.6)	0	(0.0)
汎血球減少症	3	(2.0)	6	(4.0)
血小板減少症	0	(0.0)	2	(1.3)
胃腸障害	5	(3.3)	3	(2.0)
腹痛	1	(0.7)	1	(0.7)
盲腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.3)	3	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.3)	4	(2.7)
粘膜の炎症	2	(1.3)	2	(1.3)
発熱	0	(0.0)	2	(1.3)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)
肝毒性	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(2.0)	0	(0.0)
アナフィラキシーショック	1	(0.7)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.7)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(4.6)	5	(3.3)
バシラス感染	0	(0.0)	1	(0.7)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.7)	0	(0.0)
医療機器関連感染	2	(1.3)	0	(0.0)
急性中耳炎	1	(0.7)	0	(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	1	(0.7)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	1	(0.7)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.3)
水痘	1	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	4	(2.6)	2	(1.3)
薬物クリアランス減少	1	(0.7)	0	(0.0)
心電図T波逆転	1	(0.7)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.7)	2	(1.3)
血小板数減少	2	(1.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(0.7)	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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-16（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-27 重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（初回コース）（P208）（続き）

	Aprepitant Regimen		Control Regimen	
	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(1.3)
脱水	0	(0.0)	1	(0.7)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)
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	(0.7)	0	(0.0)
神経芽腫	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.7)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.7)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 12-16（5.3.5.1-1）]

・ 2～6 コース

2～6 コースにおける重篤な有害事象を表 2.7.6.3-28 に示した．2～6 コースにおいて，重篤な有害事象は 49.4%（84/170 名）に認められた．なお，表 2.7.6.3-28 に示す重篤な有害事象には，治療中（2～6 コース）に発現したすべての重篤な有害事象と，治験薬の最終投与から 14 日以内に発現した重篤な有害事象が含まれている．

最も発現率の高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症であり，発現率は 31.2%（53/170 名）であった．重篤な有害事象のプロファイルは抗悪性腫瘍剤が複数コース投与される患者集団に典型的なものであった．

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（2～6 コース）（P208）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
Subjects in population	170	
with one or more adverse events	84	(49.4)
with no adverse events	86	(50.6)
血液およびリンパ系障害	63	(37.1)
無顆粒球症	1	(0.6)
貧血	9	(5.3)
骨髄機能不全	1	(0.6)
発熱性好中球減少症	53	(31.2)
白血球減少症	2	(1.2)
好中球減少症	4	(2.4)
汎血球減少症	4	(2.4)
血小板減少症	3	(1.8)
胃腸障害	12	(7.1)
十二指腸炎	1	(0.6)
びらん性胃炎	1	(0.6)
血便排泄	1	(0.6)
腸閉塞	1	(0.6)
食道炎	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
嘔吐	8	(4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.6)
カテーテル留置部位疼痛	1	(0.6)
悪寒	1	(0.6)
粘膜の炎症	3	(1.8)
疼痛	1	(0.6)
発熱	8	(4.7)
医療機器関連の血栓症	1	(0.6)
免疫系障害	1	(0.6)
アナフィラキシーショック	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	15	(8.8)
感染性亀頭包皮炎	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)
膀胱炎	1	(0.6)
蟯虫症	1	(0.6)
腸球菌性敗血症	1	(0.6)
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(0.6)
消化管感染	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)
術後創感染	1	(0.6)
敗血症	1	(0.6)
上気道感染	1	(0.6)
尿路感染	3	(1.8)
ウイルス感染	1	(0.6)
創傷感染	2	(1.2)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-17（5.3.5.1-1）]

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（2～6 コース）（P208）（続き）

	Aprepitant Regimen	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.9)
術後創合併症	1	(0.6)
各種物質毒性	2	(1.2)
創離開	2	(1.2)
臨床検査	5	(2.9)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
好中球数減少	4	(2.4)
血小板数減少	1	(0.6)
代謝および栄養障害	8	(4.7)
食欲減退	3	(1.8)
脱水	4	(2.4)
低カリウム血症	1	(0.6)
低マグネシウム血症	1	(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(1.8)
類上皮肉腫	1	(0.6)
再発骨肉腫	1	(0.6)
腫瘍出血	1	(0.6)
神経系障害	2	(1.2)
痙攣	1	(0.6)
頭痛	1	(0.6)
腎および尿路障害	3	(1.8)
血尿	1	(0.6)
急性腎不全	1	(0.6)
腎尿細管障害	1	(0.6)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)
月経過多	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.2)
肺水腫	1	(0.6)
気管の炎症	1	(0.6)
血管障害	1	(0.6)
低血圧	1	(0.6)

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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-16（5.3.5.1-1）]

(3)　他の重要な有害事象

・ 初回コース

初回コースにおける投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.3-29 に示した．初回コースにおいて，投与中止に至った有害事象はアプレピタント群で 2 名に認められ，標準治療群では認められなかった．

表 2.7.6.3-29　投与中止に至った有害事象一覧（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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-19（5.3.5.1-1）]

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

・ 2～6 コース

2～6 コースにおける投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.3-30 に示した．2～6 コースにおいて，投与中止に至った有害事象が認められたのは 4 名であった．

表 2.7.6.3-30　投与中止に至った有害事象一覧（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.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-20（5.3.5.1-1）]

3) 臨床検査値

抗悪性腫瘍剤による骨髄や肝機能への影響から想定される臨床検査値のベースラインからの変動が散見された．治験開始 6～8 日目に変動がよくみられた臨床検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び血小板数減少であった．アプレピタント群と標準治療群の両群間で ALT 及び AST の平均変化量にわずかな差が認められ，ベースラインから治験薬投与後の変化量は標準治療群と比較してアプレピタント群で大きかった．血小板数減少の平均変化量は両群間で概ね同様であった．ALT，AST 及び血小板数の変化は，治験開始 19～29 日目の来院までには安定した．また，ほとんどの臨床検査項目は，この来院時点までにベースライン値近く，あるいはベースライン値まで回復した．

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

バイタルサイン（血圧，脈拍，及び呼吸数）の治験開始 6～8 日目及び治験開始 19～29 日目におけるベースラインからの平均変化量について，アプレピタント群及び標準治療群のいずれにおいても，わずかな変化が同様に認められた．

12 誘導心電図における顕著な所見は認められなかった．

2.7.6.3.5 結論

有効性の結論

催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される生後 6 カ月以上 17 歳以下の小児がん患者において，3 日間経口アプレピタントレジメンは：

- 初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 25～120 時間（遅発期）に Complete Response が認められた患者割合によって示されたように，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防において，標準治療群と比較して有効であった．
- 催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～24 時間（急性期）及び 0～120 時間（全期間）に Complete Response が認められた患者割合によって示されたように，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防において，標準治療群と比較して有効であった．
- 初回コースの催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～120 時間（全期間）に「嘔吐なし」が認められた患者割合によって示されたように，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防において，標準治療群と比較して有効であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

安全性の結論

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に関して，催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される小児患者における 3 日間経口アプレピタントレジメンの忍容性は概ね良好であった．アプレピタント群と標準治療群で有害事象の傾向は類似しており，抗悪性腫瘍剤が投与される患者で見られるものと一致していた．

2.7.6.4 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-7847-01）（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（ONO-7847-01）

治験の標題	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験
治験実施計画書番号	ONO-7847-01
治験実施施設	68 施設（日本）
治験期間	2009 年 8 月 [redacted] 日～2009 年 12 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する ONO-7847 の有効性と安全性について，プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する． 有効性の主要評価項目を全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合として，150 mg 群の標準治療群に対する優越性を検証する．
試験デザイン	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本治験は，シスプラチン 70 mg/m^2 以上を含む癌化学療法で治療する悪性腫瘍患者を対象に，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防について 150 mg 群の標準治療群に対する優越性を検証するための多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験である． 選択基準をすべて満たし，かつ除外基準に抵触しない被験者を，性別，シスプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無，施設を調整因子とする最小化法を用いて 150 mg 群，標準治療群のいずれかに割付けた．
被験者数	計画時：1 群 170 例　計 340 例 安全性解析対象集団採用例数：344 例 FAS 採用例数：340 例 PPS 採用例数：311 例 【症例数の設定根拠】 本治験は，シスプラチン 70 mg/m^2 以上を含む癌化学療法で治療する悪性腫瘍患者を対象に，全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合を主要評価項目として，150 mg 群の標準治療群に対する優越性を検証することを目的とする．目標症例数の設定には，アプレピタントを用いた国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）及び海外第Ⅲ相試験 2 試験（P052，P054）の結果を用い，本薬 150 mg 群の全期間における Complete Response の患者割合を 68.3%，プラセボ群を 50.3%と推定した．これらの結果を用いて，有意水準を両側 5%，検出力 90%とし，全期間における Complete Response の患者割合について χ^2 検定により有意差を検証できる症例数を算出したところ，必要症例数は 1 群 155 例となった．目標症例数は，必要症例数に対して，本治験の中止・脱落率を約 10%と想定して，1 群 170 例，計 340 例とした．
対象	悪性腫瘍患者
選択基準	1）20 歳以上（同意取得時） 2）入院患者（治験薬投与開始時） 3）シスプラチン 70 mg/m^2 以上を 3 時間以内で単回静脈内投与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） 4）Performance Status（ECOG）が 0～2 の患者 5）3 カ月以上の生存が期待される患者 6）症状日誌を正確に記載できる患者

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（ONO-7847-01）（続き 1）

選択基準（続き）	7）下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者 －白血球数が 3,000/mm^3 以上かつ好中球数が 1,500/mm^3 以上 －血小板数が 100,000/mm^3 以上 －AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設正常値上限の 2.5 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	1）シスプラチン癌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 2）シスプラチンの投与経験がある場合，シスプラチン投与時に嘔吐（空嘔吐を含む）の既往がない患者 3）治験開始 6 日前～治験開始 6 日目に中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤及びパクリタキセルを投与した患者又は投与する予定の患者 －ただし，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤は，シスプラチンと同一日のみ併用可能とした． 4）治験開始 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（シスプラチンを含む）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$_3$ 受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等） －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，ペルフェナジン等） －ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等） －ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等） －ドパミン受容体拮抗剤（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等） －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$_1$ 受容体拮抗剤（アプレピタント） 5）治験開始 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（シスプラチンを含む）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の使用を開始した患者 －ただし，超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）は使用可能とした． －ただし，治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始の 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した． 6）治験開始 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（シスプラチンを含む）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（シスプラチンを含む）の開始の 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み入れることができることとした． 7）治験開始 6 日前～治験開始 6 日目に腹部（横隔膜以下とする）又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 －ただし，骨転移に対する骨部分に限局した放射線治療（腰椎等）は併用可能とした． 8）治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始前 24 時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者 9）症候性の脳転移のある患者 10）以下の薬剤を治験開始前 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 11）以下の薬剤を治験開始前 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

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7847-01）（続き 2）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>12）妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，治験期間中に妊娠を希望している患者又は経口避妊薬を服薬している患者
13）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
14）全身性の感染症，コントロール不能の糖尿病など，リン酸デキサメタゾンの 3 日間投与が不可能な随伴疾患のある患者
15）グラニセトロン又はリン酸デキサメタゾンに過敏症の既往を有する患者
16）過去に ONO-7847 又はアプレピタントを投与したことのある患者
17）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
18）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</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>1）ONO-7847 又は ONO-7847 プラセボ
治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始 1 時間前に 20～30 分かけて単回静脈内投与することとした．ONO-7847 は 1 mg/mL となるよう調製して投与することとした．本治験は，ONO-7847 ポリソルベート 80 0.05%製剤を用いた．
2）リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液
・治験開始 1 日目 ：最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）の開始 30 分前に 10 アンプル全量を 30 分以内で静脈内投与することとした．
・治験開始 2～3 日目：午前中（午前 8 時～10 時を目安）に 4 アンプル全量を静脈内投与することとした．
3）グラニセトロン塩酸塩注射液
治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始 30 分前に 40 μg/kg の用量を 30 分以内で静脈内投与することとした．
<table>
<tr><th>治療群</th><th>1 日目</th><th>2 日目</th><th>3 日目</th></tr>
<tr><td>150 mg 群</td><td>ONO-7847（150 mg）
リン酸デキサメタゾン（10 mg）
グラニセトロン（40 μg/kg）</td><td>リン酸デキサメタゾン（4 mg）</td><td>リン酸デキサメタゾン（8 mg）</td></tr>
<tr><td>標準治療群</td><td>ONO-7847（プラセボ）
リン酸デキサメタゾン（20 mg）
グラニセトロン（40 μg/kg）</td><td>リン酸デキサメタゾン（8 mg）</td><td>リン酸デキサメタゾン（8 mg）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>1）制吐薬
治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始前 48 時間以内から治験開始 6 日目午前中まで併用禁止とした．ただし，これらの薬剤（NK_1 受容体拮抗剤を除く）は発現した悪心・嘔吐に対する救済治療として使用可能とした．
－5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等）
－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，ペルフェナジン等）
－ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等）
－ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等）
－ドパミン受容体拮抗剤（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等）
－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 受容体拮抗剤（アプレピタント等）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7847-01）（続き 3）

併用療法（続き）	2）全身性コルチコステロイド 治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始前 72 時間以内から治験開始 6 日目午前中まで併用禁止とした．ただし，以下の場合は使用可能とした． －治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始の 72 時間より前からプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の全身性コルチコステロイドを同じ用法・用量にて継続使用 －発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としての使用 －局所作用を目的とした外用剤の使用 3）ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤 治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始前 48 時間以内から治験開始 6 日目午前中まで併用禁止とした．ただし，以下の場合は使用可能とした． －超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む） －治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始の 48 時間より前から同じ用法・用量にて継続使用 －発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としてのベンゾジアゼピン製剤の使用 4）CYP3A4 の基質，阻害剤，誘導剤 ONO-7847 の活性本体であるアプレピタントとの薬物相互作用の可能性のある薬剤は，下記の期間併用禁止とした． －治験開始前 7 日間以内から治験期間中まで禁止される薬剤（CYP3A4 基質，阻害剤） ピモジド，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール －治験開始前 4 週間以内から治験開始 6 日目午前中まで禁止される薬剤（CYP3A4 誘導剤） バルビツール酸系製剤，リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン 5）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又は治験分担医師が処方した薬剤による処置と定義した．ただし，悪心の救済治療は，下記の基準を目安として実施を検討することとした． 救済基準：高度の悪心（食物，水分ともに摂取不能）が発現した場合 なお，使用可能な救済治療薬を以下に示した． －5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等） －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，ペルフェナジン等） －ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等） －ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等） －ドパミン受容体拮抗剤（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等） －コルチコステロイド（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン等） －ベンゾジアゼピン系製剤（ジアゼパム，ニトラゼパム，トリアゾラム等） －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）

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（ONO-7847-01）（続き 4）

評価基準	有効性： 治験開始 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（シスプラチンを含む）の開始を 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． 1）主要評価項目 ・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 2）副次評価項目 ・急性期及び遅発期における Complete Response の患者割合 ・全期間，急性期，及び遅発期における Complete Protection（嘔吐なし，救済治療なし，かつ最大悪心が軽度以下）の患者割合 ・全期間，急性期，及び遅発期における Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし）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 ・全期間，急性期，及び遅発期における悪心なしの患者割合 ・全期間，急性期，及び遅発期における有意な悪心なし（最大悪心が軽度以下）の患者割合 ・初回嘔吐発現までの時間 ・初回救済治療までの時間 ・嘔吐の頻度 ・悪心の程度 安全性： 1）有害事象 2）副作用 3）一般臨床検査 4）体重 5）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温） 6）12 誘導心電図 7）注射部位反応（疼痛，紅斑，硬結，血栓性静脈炎）
治験スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計的手法	1）解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．また，主要評価項目である全期間における Complete Response 及び副次評価項目である急性期及び遅発期における Complete Response については，副次的に Per Protocol Set（PPS）での解析も行った． 安全性評価項目における解析対象集団は，安全性解析対象集団とした．ただし，安全性情報の報告は，治験薬が投与されたすべての症例について行った． なお，GCP 不遵守例は FAS，PPS の対象外とした． 2）有効性の主たる解析 150 mg 群と標準治療群における Complete Response の割合の比較は，投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定で行った． 3）安全性の解析 （1）有害事象，副作用の発現率を算出し，群間比較を行った． （2）有害事象（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）は，因果関係別，程度別，器官別分類，項目別などの集計を行った． （3）臨床検査値について，評価時期，投与群ごとに連続量の項目は要約統計量

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7847-01）（続き 5）

統計的手法（続き）	を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．更に，臨床検査の異常値の割合，異常変動の割合について集計した． (4) バイタルサイン及び体重について，評価時期，投与群ごとに要約統計量を算出した． (5) 心電図について，評価時期，投与群ごとに正常，異常及び異常変動の割合を算出した． (6) 注射部位反応（疼痛，紅斑，硬結，血栓性静脈炎を含む注入部位及び注入部位の血管にて発現した有害事象）について，投与群ごとに発現率を算出し，群間比較を行った．また，それぞれの注射部位反応について，因果関係別，程度別などの集計を行った．

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（ONO-7847-01）

時期 / 項目	治験開始前 (4週間以内)	1日目			2日目	3日目	6日目 または 投与中止時 (+2日)	15日目[8] (+7日)	治験中止時
		治験薬投与前	治験薬投与	治験薬投与後					
文書同意取得	○								
患者背景	○								
体重	○[4]							○	○
12誘導心電図	○[5]							○	○
一般臨床検査（採血，採尿）[1]	○[6]						○	○	○
被験者登録	○								
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ (血圧, 脈拍数, 体温)		○					○	○	○
ONO-7847の投与			○[7]						
グラニセトロンの投与			○						
リン酸デキサメタゾンの投与			○[7]		○	○			
中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）の投与				○					
入退院の記録[2]		◄	―	―	―	―	―	―	►
症状日誌[3]				◄	―	―	►		○[9]
併用療法		◄	―	―	―	―	―	―	►
有害事象（注射部位評価を含む）			◄	―	―	―	―	―	►

[1] 一般臨床検査のための採血は，可能な限り食前の空腹時に実施する．
[2] 6日目の観察が終了するまで入院とし，外泊は原則として禁止する．
[3] 治験開始6日目の午前中まで記載する（治験薬の投与を途中終了した場合も可能な限り実施）．
[4] 治験開始前7日間以内，かつハイドレーションを含む治療の開始前に実施する．
[5] 治験開始前4週間以内に実施する．
[6] 治験開始前7日間以内に実施する．
[7] 投与開始時刻と終了時刻を記載する．
[8] 治験薬の投与を途中終了した場合においても実施する．
[9] 治験開始6日目の午前中までに治験を中止した場合に実施する．

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した．登録症例数は計 347 例であり，標準治療群 173 例，150 mg 群 174 例であった．安全性解析対象集団採用例数は治験薬の未投与例 3 例を除く計 344 例（標準治療群 170 例，150 mg 群 174 例），FAS 採用例数は計 340 例（標準治療群 167 例，150 mg 群 173 例），PPS 採用例数は計 311 例（標準治療群 149 例，150 mg 群 162 例）であった．

安全性解析対象集団から除外された未投与例 3 例（標準治療群 3 例，150 mg 群 0 例）は，登録症例のうち，治験薬を未投与のまま治験を中止した患者であった．

FAS から除外された不適格例 4 例（標準治療群 3 例，150 mg 群 1 例）は，シスプラチンを 70 mg/m^2 以上投与されなかった患者であった． また，上記不適格例のうち 1 例（標準治療群）は有効性評価項目未観察例及びグラニセトロン若しくはリン酸デキサメタゾン未投与例であった．

PPS から除外された不適格例 1 例（標準治療群 0 例，150 mg 群 1 例）は，治験開始前 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（シスプラチンを含む）の開始前 48 時間以内に麻薬製剤であるオキシコドン塩酸塩徐放錠を同じ用法・用量で継続しなかった患者であった．PPS から除外された処置違反例 28 例（標準治療群 18 例，150 mg 群 10 例）は，リン酸デキサメタゾンが規定された用量で投与されなかった患者（投与量不足）4 例（標準治療群 4 例，150 mg 群 0 例），グラニセトロン塩酸塩が規定された用量で投与されなかった患者（過量投与及び投与量不足）2 例（標準治療群 1 例，150 mg 群 1 例），ONO-7847 150 mg 若しくはプラセボが規定された投与時間で投与されなかった患者（投与時間が 30 分間を超えた）4 例（標準治療群 2 例，150 mg 群 2 例），制吐剤を使用した患者 5 例（標準治療群 3 例，150 mg 群 2 例），全身性コルチコステロイドを使用した患者 5 例（標準治療群 2 例，150 mg 群 3 例），ベンゾジアゼピン製剤若しくは麻薬製剤を使用した患者 8 例（標準治療群 7 例，150 mg 群 1 例），CYP3A4 の基質であり阻害剤であるクラリスロマイシンを使用した患者 1 例（標準治療群 1 例，150 mg 群 0 例）及び CYP3A4 誘導剤を使用した患者 2 例（標準治療群 1 例，150 mg 群 1 例）であった．なお，上記処置違反例のうち標準治療群 1 例は，リン酸デキサメタゾンが規定された用量で投与されなかった患者，全身性コルチコステロイドを使用した患者，ベンゾジアゼピン製剤若しくは麻薬製剤を使用した患者及び CYP3A4 誘導剤を使用した患者であった．

図 2.7.6.4-1　症例の内訳（ONO-7847-01）



a）ONO-7847 若しくは ONO-7847 プラセボ未投与例
b）選択基準の 3）に該当していない場合は除く
c）悪心・嘔吐発現の際に，救済治療で使用される場合は除く
各解析対象集団からの除外理由について，1 症例が複数の除外理由に該当する場合がある．

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 に示した．

性別は，男性が多く，標準治療群で 74.0%（128/173 例），150 mg 群で 74.1%（129/174 例）であった．平均年齢は標準治療群で 63.6 歳，150 mg 群で 62.2 歳であった．癌腫は呼吸器系の癌の割合が最も高く，標準治療群で 70.5%（122/173 例），150 mg 群で 70.7%（123/174 例）であり，その他の癌腫はいずれも 10%未満であった．シスプラチンの平均投与量は，標準治療群で 76.170 mg/m^2，150 mg 群で 76.152 mg/mm^2 であり，シスプラチンの投与経験のない患者は，標準治療群で 79.8%（138/173 例），150 mg 群で 79.3%（138/174 例）であった．

表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7847-01）
解析対象集団：登録症例

投与群		標準治療		150 mg	
全例		173		174	
性別	男性	128	(74.0)	129	(74.1)
	女性	45	(26.0)	45	(25.9)
年齢①（歳）	<40	5	(2.9)	4	(2.3)
	40 - <55	12	(6.9)	27	(15.5)
	55 - <65	72	(41.6)	73	(42.0)
	65 - <75	72	(41.6)	55	(31.6)
	>=75	12	(6.9)	15	(8.6)
	平均値 ± 標準偏差	63.6 ± 8.9		62.2 ± 9.6	
	中央値	63.0		62.0	
	最小値 ～ 最大値	25 ～ 85		26 ～ 86	
年齢②（歳）	<65	89	(51.4)	104	(59.8)
	>=65	84	(48.6)	70	(40.2)
身長（cm）	<150.0	18	(10.4)	12	(6.9)
	150.0 - <160.0	36	(20.8)	41	(23.6)
	160.0 - <170.0	78	(45.1)	86	(49.4)
	170.0 - <180.0	37	(21.4)	35	(20.1)
	>=180.0	4	(2.3)	0	(0.0)
	平均値 ± 標準偏差	163.18 ± 9.14		163.19 ± 7.69	
	中央値	164.20		164.10	
	最小値 ～ 最大値	137.2 ～ 184.5		140.0 ～ 177.0	
体重（kg）	<40.0	8	(4.6)	2	(1.1)
	40.0 - <50.0	28	(16.2)	34	(19.5)
	50.0 - <60.0	57	(32.9)	67	(38.5)
	60.0 - <70.0	43	(24.9)	47	(27.0)
	>=70.0	37	(21.4)	24	(13.8)
	平均値 ± 標準偏差	59.63 ± 11.37		58.16 ± 9.62	
	中央値	58.90		57.10	
	最小値 ～ 最大値	36.0 ～ 91.0		33.5 ～ 86.0	
入退院の記録	入院	122	(70.5)	107	(61.5)
	入院→退院	51	(29.5)	67	(38.5)
	その他	0	(0.0)	0	(0.0)

() 内は%を示す.
a) 喫煙歴がある患者を対象とする.
b) 飲酒歴がある患者を対象とする.
c) のべ例数
d) 癌化学療法（シスプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする.
e) 妊娠の経験がある女性を対象とする.

表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7847-01）（続き 1）
解析対象集団：登録症例

投与群		標準治療		150 mg	
Performance Status	0	106	(61.3)	114	(65.5)
	1	63	(36.4)	55	(31.6)
	2	4	(2.3)	5	(2.9)
	>=3	0	(0.0)	0	(0.0)
喫煙歴	吸わない	151	(87.3)	149	(85.6)
	5 本/日未満	2	(1.2)	3	(1.7)
	5 本/日以上 20 本/日未満	8	(4.6)	6	(3.4)
	20 本/日以上	12	(6.9)	16	(9.2)
過去の喫煙歴	有	143	(82.7)	129	(74.1)
	無	30	(17.3)	45	(25.9)
喫煙年数（年）[a]	0 - <20	2	(9.1)	0	(0.0)
	20 - <40	9	(40.9)	9	(36.0)
	>=40	11	(50.0)	16	(64.0)
飲酒歴	飲まない	111	(64.2)	87	(50.0)
	月に数回	8	(4.6)	15	(8.6)
	週に 3～4 回	7	(4.0)	13	(7.5)
	ほぼ毎日	47	(27.2)	59	(33.9)
飲酒年数（年）[b]	0 - <20	4	(6.5)	8	(9.3)
	20 - <40	18	(29.0)	31	(36.0)
	>=40	40	(64.5)	47	(54.7)
	欠測			1	
飲酒単位（／週）	飲まない	111	(64.2)	87	(50.0)
	<5	17	(9.8)	31	(17.8)
	>=5	45	(26.0)	56	(32.2)
癌腫[c]	呼吸器系	122	(70.5)	123	(70.7)
	泌尿生殖器系	16	(9.2)	17	(9.8)
	眼，耳，鼻，及び咽喉系	11	(6.4)	13	(7.5)
	消化器系	16	(9.2)	15	(8.6)
	その他	9	(5.2)	6	(3.4)
シスプラチン投与のコース回数（回）	1	139	(80.3)	141	(81.0)
	2	14	(8.1)	10	(5.7)
	3	9	(5.2)	10	(5.7)
	4	4	(2.3)	8	(4.6)
	>=5	7	(4.0)	5	(2.9)

() 内は%を示す.
a) 喫煙歴がある患者を対象とする.
b) 飲酒歴がある患者を対象とする.
c) のべ例数
d) 癌化学療法（シスプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする.
e) 妊娠の経験がある女性を対象とする.

表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7847-01）（続き 2）
解析対象集団：登録症例

投与群		標準治療		150 mg	
合併症	有	166	(96.0)	169	(97.1)
	無	7	(4.0)	5	(2.9)
既往歴	有	143	(82.7)	137	(78.7)
	無	30	(17.3)	37	(21.3)
癌化学療法（シスプラチン以外）の投与経験	有	29	(16.8)	28	(16.1)
	無	144	(83.2)	146	(83.9)
癌化学療法（シスプラチン以外）誘発嘔吐の既往 [d]	有	5	(17.2)	8	(28.6)
	無	24	(82.8)	20	(71.4)
シスプラチンの投与経験	有	35	(20.2)	36	(20.7)
	無	138	(79.8)	138	(79.3)
乗り物酔い	有	17	(9.8)	27	(15.5)
	無	156	(90.2)	147	(84.5)
妊娠に関連した嘔吐 [e]	有	18	(45.0)	17	(41.5)
	無	22	(55.0)	24	(58.5)
シスプラチンの投与量（mg/m^2）	<70	2	(1.2)	1	(0.6)
	70 - <80	127	(75.1)	135	(77.6)
	80 - <90	39	(23.1)	37	(21.3)
	90 - <100	0	(0.0)	0	(0.0)
	>=100	1	(0.6)	1	(0.6)
	欠測	4			
	平均値 ± 標準偏差	76.170 ± 4.680		76.152 ± 5.599	
	中央値	75.400		75.950	
	最小値 ～ 最大値	67.90 ～ 103.40		58.00 ～ 126.00	
シスプラチンと併用する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤	有	5	(3.0)	10	(5.7)
	無	164	(97.0)	164	(94.3)
	欠測	4			

() 内は%を示す.
a) 喫煙歴がある患者を対象とする.
b) 飲酒歴がある患者を対象とする.
c) のべ例数
d) 癌化学療法（シスプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする.
e) 妊娠の経験がある女性を対象とする.

2.7.6.4.3　有効性の結果

a) 主要評価項目

全期間（0～120 時間）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合を表 2.7.6.4-4 に示した．Complete Response（全期間）の患者割合は，標準治療群 47.3%（79/167 例），150 mg 群 64.2%（111/173 例）であり，150 mg 群の標準治療群に対する優越性が検証された（Mantel-Haenszel 検定：p=0.0015）．

表 2.7.6.4-4　全期間における Complete Response の患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	Complete Response の患者割合（%）	差及び差の 95% 信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	79 / 167 (47.3)	17.1 [6.2 , 27.9]	p=0.0015 *
	150 mg	111 / 173 (64.2)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．
b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群
c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．
d) *：p<0.05，N.S.：p≧0.05
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間

b)　副次評価項目

急性期（0～24 時間）及び遅発期（24<～120 時間）における Complete Response の患者割合を表 2.7.6.4-5 に示した．急性期，遅発期のいずれにおいても，Complete Response の患者割合は 150 mg 群が標準治療群に比べて有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：それぞれ p=0.0006，p=0.0025）．

表 2.7.6.4-5　急性期及び遅発期における Complete Response の患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	Complete Response の患者割合（%）	差及び差の 95% 信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
急性期	標準治療	135 / 167 (80.8)	12.6 [5.3 , 19.9]	p=0.0006 *
	150 mg	162 / 173 (93.6)		
遅発期	標準治療	81 / 166 (48.8)	16.1 [5.4 , 26.9]	p=0.0025 *
	150 mg	112 / 173 (64.7)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．
b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群
c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．
d) *：p<0.05，N.S.：p≧0.05
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

副次評価項目である Complete Protection（嘔吐なし，救済治療なし，かつ有意な悪心なし），Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし），嘔吐なし，有意な悪心なし，悪心なし，救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.4-6～表 2.7.6.4-11 に示した．Complete Protection（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，救済治療なし（急性期）の患者割合においても 150 mg 群は標準治療群と

比較して有意に高かった．一方，Total Control（全期間及び遅発期）の患者割合，有意な悪心なし（全期間，急性期及び遅発期）の患者割合，悪心なし（全期間及び遅発期）の患者割合，救済治療なし（全期間及び遅発期）の患者割合では有意差は認められなかったが，150 mg 群は標準治療群と比較していずれも数値的に上回った．

表 2.7.6.4-6　Complete Protection の患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象 期間	投与群	Complete Protection の患者割合（%）	差及び差の 95% 信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	74 / 167 (44.3)	13.5 [2.6 , 24.3]	p=0.0127 *
	150 mg	100 / 173 (57.8)		
急性期	標準治療	129 / 167 (77.2)	12.3 [4.0 , 20.6]	p=0.0025 *
	150 mg	155 / 173 (89.6)		
遅発期	標準治療	76 / 166 (45.8)	12.6 [1.7 , 23.4]	p=0.0201 *
	150 mg	101 / 173 (58.4)		

a）投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．
b）差＝150 mg 投与群－標準治療群
c）投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．
d）*：p<0.05，N.S.：p≧0.05
Complete Protection：嘔吐なし，救済治療なし，かつ有意な悪心なし（最大悪心が軽度以下）
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

表 2.7.6.4-7　Total Control の患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象 期間	投与群	Total Control の患者割合（%）	差及び差の 95% 信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	37 / 167 (22.2)	6.4 [-3.0 , 15.8]	p=0.1749 N.S.
	150 mg	51 / 173 (29.5)		
急性期	標準治療	111 / 167 (66.5)	1.4 [-8.8 , 11.6]	p=0.7853 N.S.
	150 mg	117 / 173 (67.6)		
遅発期	標準治療	38 / 166 (22.9)	6.3 [-3.2 , 15.7]	p=0.1902 N.S.
	150 mg	52 / 173 (30.1)		

a）投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．
b）差＝150 mg 投与群－標準治療群
c）投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．
d）*：p<0.05，N.S.：p≧0.05
Total Control：嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

表 2.7.6.4-8 嘔吐なしの患者割合（ONO-7847-01）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	嘔吐なしの患者割合（%）	差及び差の 95%信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	82 / 167 (49.1)	18.8 [8.0 , 29.6]	p=0.0004 *
	150 mg	117 / 173 (67.6)		
急性期	標準治療	135 / 167 (80.8)	12.6 [5.3 , 19.9]	p=0.0006 *
	150 mg	162 / 173 (93.6)		
遅発期	標準治療	84 / 166 (50.6)	18.5 [7.7 , 29.3]	p=0.0005 *
	150 mg	119 / 173 (68.8)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．

b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群

c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．

d) * : $p<0.05$，N.S. : $p \geqq 0.05$

全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間

急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間

遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

表 2.7.6.4-9 有意な悪心なしの患者割合（ONO-7847-01）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	有意な悪心なしの患者割合（%）	差及び差の 95%信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	97 / 166 (58.4)	7.1 [-3.3 , 17.6]	p=0.1750 N.S.
	150 mg	113 / 173 (65.3)		
急性期	標準治療	141 / 166 (84.9)	5.2 [-2.1 , 12.6]	p=0.1470 N.S.
	150 mg	156 / 173 (90.2)		
遅発期	標準治療	97 / 166 (58.4)	8.3 [-2.2 , 18.7]	p=0.1149 N.S.
	150 mg	115 / 173 (66.5)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した．

b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群

c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した．

d) * : $p<0.05$，N.S. : $p \geqq 0.05$

全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間

急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間

遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

表 2.7.6.4-10 悪心なしの患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	悪心なしの患者割合（%）	差及び差の 95%信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	40 / 166 (24.1)	5.1 [-4.5 , 14.7]	p=0.2919 N.S.
	150 mg	52 / 173 (30.1)		
急性期	標準治療	112 / 166 (67.5)	0.3 [-9.8 , 10.5]	p=0.9502 N.S.
	150 mg	117 / 173 (67.6)		
遅発期	標準治療	41 / 166 (24.7)	5.1 [-4.6 , 14.7]	p=0.2951 N.S.
	150 mg	53 / 173 (30.6)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した.
b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群
c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した.
d) *：p<0.05，N.S.：p≧0.05
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

表 2.7.6.4-11 救済治療なしの患者割合（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	救済治療なしの患者割合（%）	差及び差の 95%信頼区間 a) b)	Mantel-Haenszel 検定 c) d)
全期間	標準治療	124 / 167 (74.3)	3.8 [-5.2 , 12.9]	p=0.4001 N.S.
	150 mg	136 / 173 (78.6)		
急性期	標準治療	160 / 167 (95.8)	4.3 [1.4 , 7.1]	p=0.0064 *
	150 mg	173 / 173 (100.0)		
遅発期	標準治療	124 / 167 (74.3)	3.8 [-5.2 , 12.9]	p=0.4001 N.S.
	150 mg	136 / 173 (78.6)		

a) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量により算出した.
b) 差＝150 mg 投与群－標準治療群
c) 投与群，性別，シスプラチンと併用する中等度以上催吐性抗悪性腫瘍剤の有無，シスプラチン投与経験の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定により算出した.
d) *：p<0.05，N.S.：p≧0.05
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

嘔吐の頻度を表 2.7.6.4-12 に示した．嘔吐の頻度（全期間，急性期及び遅発期）において，150 mg 群は標準治療群と比較して有意に低かった（Wilcoxon 順位和検定 p=0.0002，p=0.0003 及び p=0.0004）．

表 2.7.6.4-12　嘔吐の頻度（ONO-7847-01）
解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	嘔吐の頻度（回） 0		1		2		3		>3		例数	Wilcoxon 順位和検定 a) b)
全期間	標準治療	82	(49.1)	14	(8.4)	9	(5.4)	11	(6.6)	51	(30.5)	167	p=0.0002 *
	150 mg	117	(67.6)	15	(8.7)	9	(5.2)	3	(1.7)	29	(16.8)	173	
急性期	標準治療	135	(80.8)	13	(7.8)	8	(4.8)	4	(2.4)	7	(4.2)	167	p=0.0003 *
	150 mg	162	(93.6)	6	(3.5)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	173	
遅発期	標準治療	84	(50.6)	14	(8.4)	9	(5.4)	13	(7.8)	46	(27.7)	166	p=0.0004 *
	150 mg	119	(68.8)	14	(8.1)	8	(4.6)	4	(2.3)	28	(16.2)	173	

() 内は%を示す.
a) 両側検定，有意水準 5%
b) *：$p<0.05$，N.S.：$p \geqq 0.05$
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間
急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間
遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

悪心の程度を表 2.7.6.4-13 に示した．悪心の程度（全期間，急性期及び遅発期）において，150 mg 群は標準治療群に比べて有意差は認められなかったが，中等度以上の悪心を発現した患者割合（全期間，急性期及び遅発期）は，標準治療群と比較して 150 mg 群が数値的に低かった．

表 2.7.6.4-13　悪心の程度（ONO-7847-01）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	悪心の程度（期間内で程度が最大） なし	軽度	中等度	高度	例数	Wilcoxon 順位和検定 a) b)
全期間	標準治療	40 (24.1)	57 (34.3)	25 (15.1)	44 (26.5)	166	p=0.1571　N.S.
	150 mg	52 (30.1)	61 (35.3)	21 (12.1)	39 (22.5)	173	
急性期	標準治療	112 (67.5)	29 (17.5)	12 (7.2)	13 (7.8)	166	p=0.6761　N.S.
	150 mg	117 (67.6)	39 (22.5)	12 (6.9)	5 (2.9)	173	
遅発期	標準治療	41 (24.7)	56 (33.7)	25 (15.1)	44 (26.5)	166	p=0.1237　N.S.
	150 mg	53 (30.6)	62 (35.8)	20 (11.6)	38 (22.0)	173	

() 内は%を示す.

a) 両側検定，有意水準 5%

b) *：$p<0.05$，N.S.：$p \geqq 0.05$

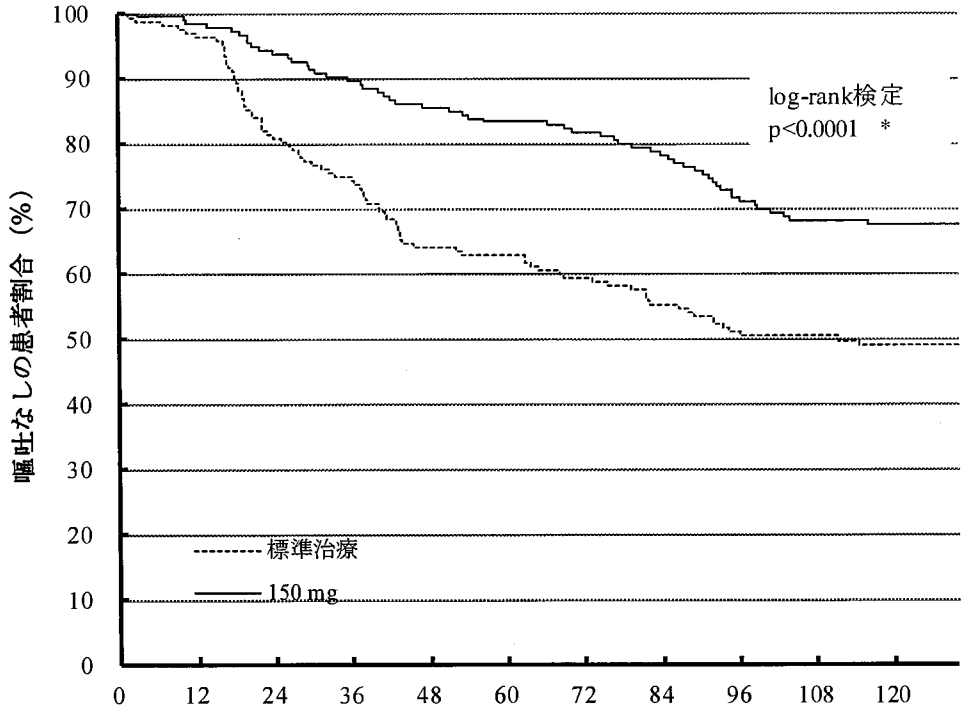
全期間：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～120 時間

急性期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 0～24 時間

遅発期：中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤（シスプラチンを含む）投与開始後 24<～120 時間

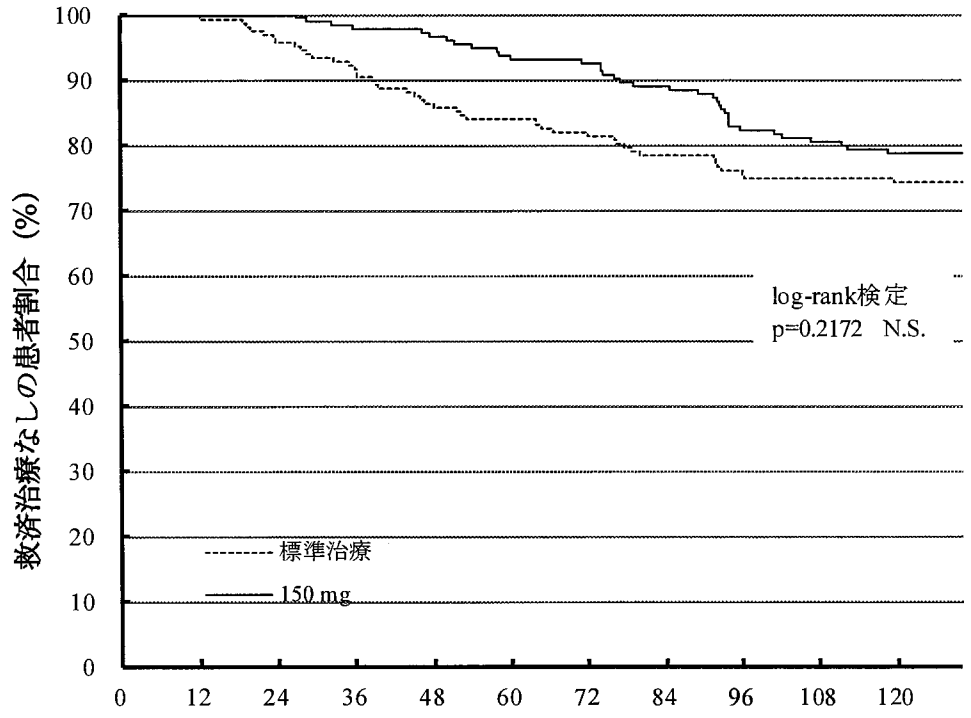
初回嘔吐発現までの時間，及び初回救済治療までの時間について，Kaplan-Meier 法による患者割合の推移を図 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-3 に示した．嘔吐なしの患者割合の推移は，150 mg 群が標準治療群に比べて有意に高く推移した．一方，救済治療なしの患者割合の推移では，有意差は認められなかったが，150 mg 群は標準治療群と比較して数値的に高く推移した．

図 2.7.6.4-2　初回嘔吐発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ONO-7847-01）



対象例数	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間
標準治療	135	107	99	85	82
150 mg	162	148	141	124	117

図 2.7.6.4-3　初回救済治療までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（ONO-7847-01）



対象例数	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間
標準治療	160	144	137	127	124
150 mg	173	167	160	142	136

2.7.6.4.4　安全性の結果

1）　有害事象

（1）　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-14 に示した.

有害事象の発現率は標準治療群 100.0%（170/170 例），150 mg 群 99.4%（173/174 例）であり，投与群間に有意差は認められなかった．また，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）の発現率は標準治療群 27.6%（47/170 例），150 mg 群 26.4%（46/174 例）であり，投与群間に有意差は認められなかった．なお，有害事象及び副作用の Grade 分類による分布においても投与群間で大きな差異はなかった.

表 2.7.6.4-14　有害事象の要約（ONO-7847-01）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療		150 mg	
対象例数	170		174	
有害事象発現例	170	(100.0)	173	(99.4)
重篤な有害事象発現例	18	(10.6)	16	(9.2)
有害事象による投与中止例	1	(0.6)	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現例 a)	47	(27.6)	46	(26.4)
重篤な副作用発現例 a)	1	(0.6)	1	(0.6)
副作用による投与中止例 a)	1	(0.6)	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止例 a)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)	0	(0.0)

a）治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義する．
引用：[総括報告書　表 12.2.1-1（5.3.5.1-2）]

(2)　有害事象の分析

有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.4-15 及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.4-16 に示した．

150 mg 群で最も発現率が高かった有害事象は，白血球数減少であった．その他，発現率が 20%以上であった有害事象は，食欲減退，好中球数減少，悪心，便秘，血小板数減少，しゃっくり，倦怠感，ヘモグロビン減少，血中尿素増加，ヘマトクリット減少及び赤血球数減少であった．これらの有害事象のうち，標準治療群と比較して 150 mg 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は，便秘（39.7%（69/174 例）），ヘマトクリット減少（20.7%（36/174 例））及び白血球数減少（59.2%（103/174 例））であった．

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
有害事象が発現した症例数	170 / 170	(100.0)	1518	173 / 174	(99.4)	1588
血液およびリンパ系障害	13 / 170	(7.6)	15	6 / 174	(3.4)	6
貧血	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
播種性血管内凝固	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
発熱性好中球減少症	6 / 170	(3.5)	6	3 / 174	(1.7)	3
白血球減少症	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
好中球減少症	4 / 170	(2.4)	4	0 / 174	(0.0)	0
脾臓梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
血小板減少症	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
心臓障害	3 / 170	(1.8)	4	6 / 174	(3.4)	6
急性心筋梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
心房細動	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
徐脈	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
うっ血性心不全	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
心筋梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
動悸	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
心室性不整脈	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
心室性期外収縮	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
耳および迷路障害	2 / 170	(1.2)	2	3 / 174	(1.7)	3
難聴	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
耳鳴	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
回転性めまい	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
眼障害	1 / 170	(0.6)	1	3 / 174	(1.7)	3
結膜炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
光視症	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
視力障害	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
眼球乾燥	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
胃腸障害	130 / 170	(76.5)	288	130 / 174	(74.7)	284
腹部不快感	13 / 170	(7.6)	13	12 / 174	(6.9)	12
腹部膨満	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
腹痛	1 / 170	(0.6)	1	3 / 174	(1.7)	4
上腹部痛	9 / 170	(5.3)	11	5 / 174	(2.9)	5

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 1）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
胃腸障害	130 / 170	(76.5)	288	130 / 174	(74.7)	284
肛門潰瘍	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
アフタ性口内炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
口唇炎	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
大腸炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
便秘	56 / 170	(32.9)	62	69 / 174	(39.7)	69
下痢	35 / 170	(20.6)	37	33 / 174	(19.0)	35
口内乾燥	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
十二指腸潰瘍	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
十二指腸炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
消化不良	4 / 170	(2.4)	4	6 / 174	(3.4)	6
嚥下障害	3 / 170	(1.8)	3	1 / 174	(0.6)	1
おくび	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
胃潰瘍	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
胃炎	2 / 170	(1.2)	2	2 / 174	(1.1)	2
胃腸出血	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
舌炎	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
イレウス	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
口唇乾燥	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
悪心	75 / 170	(44.1)	79	76 / 174	(43.7)	80
嚥下痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
食道炎	6 / 170	(3.5)	6	5 / 174	(2.9)	5
肛門周囲痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
レッチング	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
口内炎	20 / 170	(11.8)	21	16 / 174	(9.2)	16
舌苔	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
舌変色	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
歯痛	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
嘔吐	32 / 170	(18.8)	39	28 / 174	(16.1)	34
口の感覚鈍麻	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	2
全身障害および投与局所様態	76 / 170	(44.7)	120	91 / 174	(52.3)	149
胸痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 2）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 (%)	発現 件数
全身障害および投与局所様態	76 / 170	(44.7)	120	91 / 174	(52.3)	149
顔面浮腫	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
疲労	4 / 170	(2.4)	4	3 / 174	(1.7)	3
異常感	2 / 170	(1.2)	2	2 / 174	(1.1)	3
滴下投与部位痛	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
倦怠感	46 / 170	(27.1)	47	51 / 174	(29.3)	51
浮腫	17 / 170	(10.0)	18	12 / 174	(6.9)	12
末梢性浮腫	2 / 170	(1.2)	2	3 / 174	(1.7)	3
疼痛	4 / 170	(2.4)	4	5 / 174	(2.9)	6
発熱	8 / 170	(4.7)	8	12 / 174	(6.9)	12
腫脹	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
口渇	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
注入部位紅斑	7 / 170	(4.1)	8	8 / 174	(4.6)	8
注入部位硬結	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
注入部位疼痛	11 / 170	(6.5)	12	24 / 174	(13.8)	27
注入部位腫脹	5 / 170	(2.9)	5	6 / 174	(3.4)	6
注入部位静脈炎	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	2
注入部位そう痒感	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注入部位反応	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
滴下投与部位紅斑	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
注入部位血管外漏出	0 / 170	(0.0)	0	3 / 174	(1.7)	3
注入部位変色	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
穿刺部位疼痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注射部位血管炎	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
肝胆道系障害	3 / 170	(1.8)	3	0 / 174	(0.0)	0
高ビリルビン血症	3 / 170	(1.8)	3	0 / 174	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	10 / 170	(5.9)	12	12 / 174	(6.9)	12
気管支炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
カンジダ症	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
膀胱炎	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
胃腸炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
帯状疱疹	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15 有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 3）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数
感染症および寄生虫症	10 / 170	(5.9)	12	12 / 174	(6.9)	12
感染	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
インフルエンザ	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
鼻咽頭炎	2 / 170	(1.2)	2	4 / 174	(2.3)	4
口腔カンジダ症	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
急性腎盂腎炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
膿胸	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
敗血症	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
尿道炎	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
尿路感染	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
白癬感染	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
細菌感染	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 / 170	(4.7)	9	3 / 174	(1.7)	3
転倒・転落	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
前腕骨折	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
肋骨骨折	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
眼の擦過傷	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
放射線性食道炎	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
擦過傷	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
筋挫傷	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
熱傷	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
放射線皮膚損傷	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
臨床検査	147 / 170	(86.5)	766	157 / 174	(90.2)	818
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	26 / 170	(15.3)	26	28 / 174	(16.1)	28
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 / 170	(9.4)	16	22 / 174	(12.6)	22
好塩基球数増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中アルブミン減少	15 / 170	(8.8)	15	13 / 174	(7.5)	13
血中アミラーゼ増加	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
血中ビリルビン増加	15 / 170	(8.8)	15	10 / 174	(5.7)	10
血中カルシウム減少	7 / 170	(4.1)	8	5 / 174	(2.9)	5
血中クロール減少	17 / 170	(10.0)	17	15 / 174	(8.6)	15
血中コレステロール減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15 有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 4）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数
臨床検査	147 / 170	(86.5)	766	157 / 174	(90.2)	818
血中コレステロール増加	1 / 170	(0.6)	1	4 / 174	(2.3)	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
血中クレアチニン増加	31 / 170	(18.2)	31	31 / 174	(17.8)	32
血中ブドウ糖減少	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	2
血中ブドウ糖増加	14 / 170	(8.2)	14	17 / 174	(9.8)	19
血中乳酸脱水素酵素増加	3 / 170	(1.8)	3	4 / 174	(2.3)	4
血中カリウム減少	8 / 170	(4.7)	8	2 / 174	(1.1)	2
血中カリウム増加	7 / 170	(4.1)	7	8 / 174	(4.6)	8
血圧低下	1 / 170	(0.6)	1	3 / 174	(1.7)	4
血圧上昇	2 / 170	(1.2)	3	0 / 174	(0.0)	0
血中ナトリウム減少	21 / 170	(12.4)	21	20 / 174	(11.5)	20
血中尿素増加	33 / 170	(19.4)	33	39 / 174	(22.4)	41
Ｃ－反応性蛋白増加	8 / 170	(4.7)	8	6 / 174	(3.4)	6
好酸球数減少	3 / 170	(1.8)	3	1 / 174	(0.6)	1
好酸球数増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
フルクトサミン増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 / 170	(10.6)	18	19 / 174	(10.9)	19
尿中ブドウ糖陽性	12 / 170	(7.1)	12	16 / 174	(9.2)	16
顆粒球数減少	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
ヘマトクリット減少	26 / 170	(15.3)	26	36 / 174	(20.7)	36
尿中血陽性	8 / 170	(4.7)	8	4 / 174	(2.3)	4
ヘモグロビン減少	43 / 170	(25.3)	43	42 / 174	(24.1)	42
リンパ球数減少	41 / 170	(24.1)	45	34 / 174	(19.5)	41
リンパ球数増加	3 / 170	(1.8)	3	4 / 174	(2.3)	4
単球数減少	15 / 170	(8.8)	15	10 / 174	(5.7)	10
単球数増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
好中球数減少	86 / 170	(50.6)	90	87 / 174	(50.0)	90
好中球数増加	13 / 170	(7.6)	14	19 / 174	(10.9)	20
好中球過分葉核存在	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血小板数減少	61 / 170	(35.9)	61	58 / 174	(33.3)	58
尿蛋白	5 / 170	(2.9)	5	11 / 174	(6.3)	11

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 5）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数
臨床検査	147 / 170	(86.5)	766	157 / 174	(90.2)	818
赤血球数減少	27 / 170	(15.9)	27	35 / 174	(20.1)	35
尿円柱	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
体重減少	20 / 170	(11.8)	20	20 / 174	(11.5)	20
体重増加	7 / 170	(4.1)	7	3 / 174	(1.7)	3
白血球数減少	92 / 170	(54.1)	94	103 / 174	(59.2)	107
白血球数増加	19 / 170	(11.2)	19	26 / 174	(14.9)	27
尿中白血球陽性	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
ヘマトクリット異常	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中リン減少	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
血中リン増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
杆状核好中球数増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
好中球百分率減少	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
好中球百分率増加	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
単球百分率減少	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	2
尿中蛋白陽性	9 / 170	(5.3)	9	14 / 174	(8.0)	14
好中球百分率異常	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 / 170	(1.8)	3	4 / 174	(2.3)	4
尿量減少	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
単球百分率異常	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	4 / 170	(2.4)	4	3 / 174	(1.7)	3
代謝および栄養障害	91 / 170	(53.5)	100	97 / 174	(55.7)	117
脱水	2 / 170	(1.2)	2	6 / 174	(3.4)	6
高血糖	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
高カリウム血症	3 / 170	(1.8)	3	1 / 174	(0.6)	1
低アルブミン血症	3 / 170	(1.8)	3	0 / 174	(0.0)	0
低カルシウム血症	1 / 170	(0.6)	1	3 / 174	(1.7)	3
低クロール血症	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
低血糖症	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
低カリウム血症	3 / 170	(1.8)	3	3 / 174	(1.7)	3
低ナトリウム血症	4 / 170	(2.4)	4	10 / 174	(5.7)	10
代謝性アシドーシス	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 6）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
代謝および栄養障害	91 / 170	(53.5)	100	97 / 174	(55.7)	117
食欲減退	81 / 170	(47.6)	81	90 / 174	(51.7)	90
高脂血症	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 / 170	(2.4)	4	7 / 174	(4.0)	9
関節痛	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
背部痛	3 / 170	(1.8)	3	3 / 174	(1.7)	3
関節腫脹	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
筋骨格痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
筋肉痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
四肢痛	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
関節熱感	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	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）	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	3
悪性胸水	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
肝転移	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
転移性骨癌	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
癌疼痛	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
神経系障害	26 / 170	(15.3)	31	34 / 174	(19.5)	40
意識変容状態	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
灼熱感	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
脳梗塞	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
痙攣	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
意識レベルの低下	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
浮動性めまい	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	2
体位性めまい	4 / 170	(2.4)	4	0 / 174	(0.0)	0
味覚異常	5 / 170	(2.9)	5	11 / 174	(6.3)	11
頭痛	11 / 170	(6.5)	13	14 / 174	(8.0)	16
感覚鈍麻	0 / 170	(0.0)	0	3 / 174	(1.7)	3
味覚減退	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
単麻痺	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
末梢性ニューロパチー	2 / 170	(1.2)	2	2 / 174	(1.1)	2
失神寸前の状態	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 7）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 (%)	発現 件数
精神障害	24 / 170	(14.1)	26	21 / 174	(12.1)	23
不安	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
譫妄	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
不快気分	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
不眠症	22 / 170	(12.9)	23	17 / 174	(9.8)	17
落ち着きのなさ	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
睡眠障害	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	3
腎および尿路障害	7 / 170	(4.1)	7	11 / 174	(6.3)	14
頻尿	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
蛋白尿	7 / 170	(4.1)	7	5 / 174	(2.9)	5
腎梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
尿失禁	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
尿閉	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
腎機能障害	0 / 170	(0.0)	0	4 / 174	(2.3)	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 / 170	(41.2)	78	68 / 174	(39.1)	75
咳嗽	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
発声障害	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
呼吸困難	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
鼻出血	2 / 170	(1.2)	2	5 / 174	(2.9)	5
喀血	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
しゃっくり	59 / 170	(34.7)	62	55 / 174	(31.6)	55
気胸	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
呼吸不全	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
鼻漏	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
喀痰増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
咽喉刺激感	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
上気道の炎症	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
咽頭紅斑	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
口腔咽頭不快感	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
口腔咽頭痛	6 / 170	(3.5)	6	5 / 174	(2.9)	5
皮膚および皮下組織障害	38 / 170	(22.4)	40	17 / 174	(9.8)	17
ざ瘡	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-15　有害事象の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 8）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
皮膚および皮下組織障害	38 / 170	(22.4)	40	17 / 174	(9.8)	17
脱毛症	10 / 170	(5.9)	10	2 / 174	(1.1)	2
褥瘡性潰瘍	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
皮膚炎	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
接触性皮膚炎	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
薬疹	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
皮膚乾燥	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
湿疹	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
皮脂欠乏性湿疹	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
紅斑	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
そう痒症	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
発疹	14 / 170	(8.2)	15	8 / 174	(4.6)	8
皮膚病変	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
皮膚潰瘍	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
蕁麻疹	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
色素沈着障害	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
血管障害	7 / 170	(4.1)	9	6 / 174	(3.4)	6
潮紅	5 / 170	(2.9)	7	3 / 174	(1.7)	3
高血圧	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
低血圧	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
起立性低血圧	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
ほてり	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-3（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-16　副作用の項目別発現頻度（ONO-7847-01）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
副作用項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
副作用が発現した症例数	47 / 170	(27.6)	91	46 / 174	(26.4)	100
心臓障害	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
急性心筋梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
胃腸障害	12 / 170	(7.1)	16	18 / 174	(10.3)	20
腹部不快感	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
腹痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
上腹部痛	1 / 170	(0.6)	3	0 / 174	(0.0)	0
便秘	8 / 170	(4.7)	8	16 / 174	(9.2)	16
下痢	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
消化不良	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
悪心	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
口内炎	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
嘔吐	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
全身障害および投与局所様態	3 / 170	(1.8)	3	14 / 174	(8.0)	20
滴下投与部位痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
倦怠感	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
浮腫	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注入部位紅斑	0 / 170	(0.0)	0	4 / 174	(2.3)	4
注入部位硬結	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注入部位疼痛	0 / 170	(0.0)	0	8 / 174	(4.6)	8
注入部位腫脹	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
注入部位静脈炎	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
注入部位そう痒感	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
肝胆道系障害	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
高ビリルビン血症	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
臨床検査	21 / 170	(12.4)	49	21 / 174	(12.1)	40
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 / 170	(5.3)	9	12 / 174	(6.9)	12
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 / 170	(4.1)	7	8 / 174	(4.6)	8
血中ビリルビン増加	5 / 170	(2.9)	5	3 / 174	(1.7)	3
血中クロール減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中コレステロール増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中クレアチニン増加	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義する．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-4（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-16　副作用の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 1）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
副作用項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
臨床検査	21 / 170	(12.4)	49	21 / 174	(12.1)	40
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
血中ナトリウム減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血中尿素増加	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 / 170	(3.5)	6	6 / 174	(3.4)	6
尿中ブドウ糖陽性	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
ヘマトクリット減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
ヘモグロビン減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
リンパ球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
リンパ球数増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
単球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
好中球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
好中球数増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
血小板数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
尿蛋白	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
赤血球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
体重増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
白血球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
白血球数増加	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
尿中蛋白陽性	0 / 170	(0.0)	0	5 / 174	(2.9)	5
血中アルカリホスファターゼ増加	1 / 170	(0.6)	1	3 / 174	(1.7)	3
代謝および栄養障害	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
低ナトリウム血症	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
背部痛	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
神経系障害	4 / 170	(2.4)	5	3 / 174	(1.7)	3
灼熱感	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
脳梗塞	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
味覚異常	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
頭痛	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義する．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-4（5.3.5.1-2）]

表 2.7.6.4-16 副作用の項目別発現頻度（ONO-7847-01）（続き 2）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
副作用項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
腎および尿路障害	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
蛋白尿	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 / 170	(6.5)	11	11 / 174	(6.3)	13
咳嗽	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
鼻出血	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
しゃっくり	11 / 170	(6.5)	11	10 / 174	(5.7)	10
鼻漏	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
紅斑	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
発疹	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
血管障害	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
潮紅	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義する．
引用：[総括報告書　表 14.3.1-4（5.3.5.1-2）]

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

死亡例は認められなかった．

(2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4-17 に示した．重篤な有害事象の発現率は，標準治療群 10.6%（18/170 例），150 mg 群 9.2%（16/174 例）であった．150 mg 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，好中球数減少（6 例），白血球数減少（5 例），発熱性好中球減少症（2 例），敗血症（2 例），食欲減退（2 例）であった．

表 2.7.6.4-17　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-7847-01）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
重篤な有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 対象 例数 例数	発現率 （%）	発現 件数
重篤な有害事象が発現した症例数	18 / 170	(10.6)	34	16 / 174	(9.2)	24
血液およびリンパ系障害	6 / 170	(3.5)	6	2 / 174	(1.1)	2
発熱性好中球減少症	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	2
好中球減少症	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
血小板減少症	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
心臓障害	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
急性心筋梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
心筋梗塞	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
胃腸障害	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
イレウス	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
悪心	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2
膿胸	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
敗血症	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
臨床検査	11 / 170	(6.5)	23	7 / 174	(4.0)	13
血中ナトリウム減少	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
ヘマトクリット減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
ヘモグロビン減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
リンパ球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
好中球数減少	11 / 170	(6.5)	11	6 / 174	(3.4)	6
血小板数減少	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
赤血球数減少	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
白血球数減少	6 / 170	(3.5)	6	5 / 174	(2.9)	5
代謝および栄養障害	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
食欲減退	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
神経系障害	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
脳梗塞	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
意識レベルの低下	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 / 170	(1.2)	2	0 / 174	(0.0)	0
気胸	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0
呼吸不全	1 / 170	(0.6)	1	0 / 174	(0.0)	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
引用：[総括報告書　表 12.3.1-1（5.3.5.1-2）]

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による投与中止例は，標準治療群に 1 例認められ，150 mg 群には認められなかった．

注射部位反応の発現頻度を表 2.7.6.4-18 に示した．注射部位反応（有害事象）の発現率は，標準治療群 12.4%（21/170 例），150 mg 群 23.6%（41/174 例）であり，150 mg 群は標準治療群に比べて有意に高かった（χ^2 検定：p=0.0068）．なお，注射部位反応の程度別の発現頻度において，高度の事象は認められず，中等度の事象は標準治療群 1.8%（3/170 例），150 mg 群 3.4%（6/174 例）であり，その他はすべて軽度であった．注射部位反応（副作用）の発現率は，標準治療群 1.2%（2/170 例），150 mg 群 6.9%（12/174 例）であった．注

射部位反応（副作用）のうち，中等度の事象は注入部位静脈炎 2 件及び注入部位疼痛 1 件であり，その他はすべて軽度であった．

表 2.7.6.4-18　注射部位反応の発現頻度（ONO-7847-01）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療			150 mg		
注射部位反応項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数	発現 対象例数 例数	発現率（%）	発現件数
注射部位での有害事象が発現した症例数	21 / 170	(12.4)	34	41 / 174	(23.6)	56
全身障害および投与局所様態	21 / 170	(12.4)	34	41 / 174	(23.6)	56
滴下投与部位痛	0 / 170	(0.0)	0	2 / 174	(1.1)	2
注入部位紅斑	7 / 170	(4.1)	8	8 / 174	(4.6)	8
注入部位硬結	1 / 170	(0.6)	1	1 / 174	(0.6)	1
注入部位疼痛	11 / 170	(6.5)	12	24 / 174	(13.8)	27
注入部位腫脹	5 / 170	(2.9)	5	6 / 174	(3.4)	6
注入部位静脈炎	3 / 170	(1.8)	3	2 / 174	(1.1)	2
注入部位そう痒感	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注入部位反応	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
滴下投与部位紅斑	2 / 170	(1.2)	2	1 / 174	(0.6)	1
注入部位血管外漏出	0 / 170	(0.0)	0	3 / 174	(1.7)	3
注入部位変色	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
穿刺部位疼痛	0 / 170	(0.0)	0	1 / 174	(0.6)	1
注射部位血管炎	1 / 170	(0.6)	1	2 / 174	(1.1)	2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 12.1 を用いて読み替えた．
治験実施計画書で規定した「注入部位疼痛」，「注入部位紅斑」，「注入部位硬結」，及び「血栓性静脈炎」に加えて，注入部位及び注入部位の血管にて発現した有害事象を示す．
引用：[総括報告書　表 12.3.1.3-1（5.3.5.1-2）]

3）　臨床検査値

臨床検査項目のうち，白血球数，好中球，BUN，ヘマトクリット値，赤血球数，Na，尿蛋白，ALT（GPT），AST（GOT），γ-GTP，尿糖，血糖値，AL-P，LDH 及び総コレステロールについては，標準治療群に比べて 150 mg 群で異常変動発現率が高かったが，要約統計量による投与前後の推移やグレード分類による分布ではいずれも投与群間で大きな差異はなかった．

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

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前後の推移（治験開始前に対する投与開始 6 日目及び投与開始 15 日目の推移）において，投与群間で差異はなかった．また，脈拍数，体温及び体重の投与前後の推移においても，投与群間で差異はなかった．

心電図で異常所見が認められた患者割合において，投与群間で差異はなかった．また，心電図所見で異常変動ありと判定された患者割合において，標準治療群 1.8%（3/170 例），150 mg 群 2.3%（4/174 例）であり，投与群間で差異はなかった．

2.7.6.4.5 結論

原疾患である悪性腫瘍に対し，シスプラチン 70 mg/m^2 以上を含む癌化学療法で治療する被験者において，

(1) 主要評価項目である Complete Response（全期間）の患者割合における 150 mg 群の標準治療群に対する優越性が検証され，ONO-7847 は標準治療（5-HT$_3$ 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）との併用において，遅発期の悪心・嘔吐を含め CINV の予防に有効であることが示された．

(2) 注射部位反応（有害事象）の発現率は標準治療群と比較して 150 mg 群で高かったが，忍容性に問題となる事象はなかった．また，その他の有害事象の発現率及びその程度に投与群間で大きな差異はなく，ONO-7847 の忍容性が確認された．

2.7.6.5 シスプラチンを含む癌化学療法剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防における MK-0517 の単回静脈内投与の安全性，忍容性及び有効性の評価を目的とした第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験（P017L1）（参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（P017L1）

治験の標題	シスプラチンを含む癌化学療法剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防における MK-0517 の単回静脈内投与の安全性，忍容性及び有効性の評価を目的とした第Ⅲ相二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験
治験実施計画書番号	P017L1
治験実施施設	27 カ国（米国，メキシコ，パナマ，カナダ，グアテマラ，コロンビア，ベネズエラ，ペルー，ブラジル，チリ，リトアニア，イタリア，ポルトガル，ドイツ，オランダ，デンマーク，スペイン，ハンガリー，ルーマニア，スウェーデン，ポーランド，ロシア，香港，インド，ニュージーランド，韓国，南アフリカ）
治験期間	2008 年 2 月 [redacted] 日～2009 年 6 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的 1）シスプラチンを含む高度催吐性癌化学療法 の初回コースにおけるホスアプレピタントの単回投与レジメンとアプレピタントレジメンの有効性を比較する． 2）CINV に対するホスアプレピタントの単回投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する． 副次的目的 1）ホスアプレピタントの単回投与レジメンとアプレピタントレジメンの遅発期（シスプラチン投与後 25～120 時間）の complete response（嘔吐なし，救済治療なし）の患者割合を比較する． 2）ホスアプレピタントの単回投与レジメンとアプレピタントレジメンの全期間（シスプラチン投与後 120 時間）の嘔吐なしの患者の割合を比較する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本治験は，シスプラチンによる癌化学療法の経験がなく，シスプラチン 70 mg/m^2 以上を含む癌化学療法を受ける予定の患者を対象として，ホスアプレピタント 150 mg 静脈内単回投与の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防に対する安全性，忍容性及び有効性の評価を目的とした国際・多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験である． 本治験の投与群を下記に示した． ホスアプレピタント群：1 日目にホスアプレピタント 150 mg IV，オンダンセトロン 32 mg IV，デキサメタゾン 12 mg PO，2 日目にデキサメタゾン 8 mg PO，3 及び 4 日目にデキサメタゾン 16 mg PO アプレピタント群：1 日目にアプレピタント 125 mg PO，オンダンセトロン 32 mg IV，デキサメタゾン 12 mg PO，2 及び 3 日目にアプレピタント 80 mg PO，デキサメタゾン 8 mg PO，4 日目にデキサメタゾン 8 mg PO IV：静脈内投与 PO：経口投与

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（P017L1）（続き 1）

被験者数	<table><tr><th></th><th>Fosaprepitant Regimen n</th><th>(%)</th><th>Aprepitant Regimen n</th><th>(%)</th><th>Total n</th><th>(%)</th></tr><tr><td>SCREENING FAILURES:</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>163</td><td></td></tr><tr><td>RANDOMIZED:</td><td>1147</td><td></td><td>1175</td><td></td><td>2322</td><td></td></tr><tr><td>Male (age range)</td><td>722 (19-83)</td><td>62.9</td><td>748 (19-82)</td><td>63.7</td><td>1470 (19-83)</td><td>63.3</td></tr><tr><td>Female (age range)</td><td>425 (20-86)</td><td>37.1</td><td>427 (20-79)</td><td>36.3</td><td>852 (20-86)</td><td>36.7</td></tr><tr><td>COMPLETED:</td><td>1080</td><td>94.2</td><td>1094</td><td>93.1</td><td>2174</td><td>93.6</td></tr><tr><td>DISCONTINUED:</td><td>67</td><td>5.8</td><td>81</td><td>6.9</td><td>148</td><td>6.4</td></tr><tr><td>Clinical adverse experience</td><td>32</td><td>2.8</td><td>36</td><td>3.1</td><td>68</td><td>2.9</td></tr><tr><td>Laboratory adverse experience</td><td>0</td><td>0.0</td><td>0</td><td>0.0</td><td>0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>Other</td><td>35</td><td>3.1</td><td>45</td><td>3.8</td><td>80</td><td>3.4</td></tr></table>
対象	年齢 18 歳以上の男性又は女性で，確定診断された固形癌に対し，70 mg/m^2 以上のシスプラチン癌化学療法の初回コースを最大 3 時間かけて投与する予定の患者.
選択基準	1）年齢 18 歳以上の男性又は女性患者 2）確定診断された固形癌に対し，70 mg/m^2 以上のシスプラチン癌化学療法の初回コースを予定している患者 3）治験の手順を理解し，文書により治験への参加に同意できる患者 4）推定余命 3 カ月以上の患者 5）Karnofsky スコアが 60 以上の患者 6）閉経前女性患者では，試験前検査の尿妊娠検査が陰性（中央検査室が支給したキットを使用）であり，少なくとも試験開始の 14 日前から治験薬最終投与の 1 カ月後まで，二重のバリア避妊法を使用することに同意した患者．尿妊娠検査が陰性の場合は登録してもよい．しかし，尿妊娠検査が陽性の場合は，次の血清妊娠検査が陰性の場合にのみ登録してもよい．経口避妊薬を服用している女性もバリア避妊法の併用に同意しなければならない．禁欲も避妊法として許容できると考えられる．禁欲が受け入れられない地域では，許容される避妊法を 2 種類使用しなければならない． （注：妊娠の可能性のない女性は，避妊法を使用していなくても適格とする．妊娠の可能性のない女性とは，（1）自然閉経を迎えた女性（血清 FSH が検査室で決定した閉経後標準値に上昇し 6 カ月間無月経，又は 12 カ月間無月経），（2）子宮摘出術の有無にかかわらず卵巣摘出後 6 週間の女性，又は 3）両側卵管結紮術を受けた女性のいずれかである）． 7）日誌及び調査票を読んで理解し，完全に記入できる患者
除外基準	1）症候性，原発性又は転移性の中枢神経系癌の患者 2）治療 1 日目の前の週から治療 6 日目までに腹部又は骨盤に放射線療法を受けた，又は受ける患者 3）治療 1 日目の開始前 24 時間以内に嘔吐が発現した患者 4）活動性の感染症（肺炎など），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，既存の消化管症状／消化管閉塞など）を合併している患者，又は治験責任医師が，試験の結果に影響を与える，あるいは治験薬の投与によって不当なリスクをもたらす可能性があると判断する，様々な疾患に罹患している患者 5）現在，マリファナなどの違法な薬物を使用している，あるいは治験責任医師によりアルコール乱用と判断（DSM-Ⅳ診断基準で判断）された患者 6）精神的不能状態にある，あるいは治験責任医師が治験参加の支障になると判断する重大な情動又は精神障害のある患者 7）シスプラチン癌化学療法と並行して幹細胞による救済治療を受ける患者 8）アプレピタント，オンダンセトロン又はデキサメタゾンに対する過敏症のある患者 9）妊娠中又は授乳中の患者（妊娠の可能性のある女性は，治験参加前の妊娠検査が陰性でなければならない．選択基準 6 参照） 10）アプレピタントの治験に参加したことがある，又は過去 4 週間に未承認（治験）薬を使用したことがある患者 11）1 コース中にシスプラチンによる癌化学療法を複数日受ける患者 12）シスプラチン投与前の 6 日間あるいはシスプラチン投与後の 6 日間に中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤（Hesketh の催吐性癌化学療法薬分類による）の投与を受ける予定の患者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（P017L1）（続き 2）

除外基準（続き）	−中等度以上の抗悪性腫瘍剤はシスプラチンと同日に限り投与できることとし，シスプラチン点滴投与後に投与しなければならない． 低度若しくは最低度の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与時期に制限はない．ただし， −パクリタキセル，ドセタキセル及びペメトレキセドはシスプラチンと同日のシスプラチン投与前に投与しなければならない． 13）以下の薬剤（CYP3A4 誘導剤）を投与している患者，又は試験開始前 30 日以内に使用した患者 −フェニトイン又はカルバマゼピン −バルビツール酸系製剤 −リファンピシン又はリファブチン −セントジョーンズワート 14）以下の薬剤を投与している患者，又は試験開始前 7 日以内に使用した患者 −CYP3A4 の基質である製剤（テルフェナジン，シサプリド，アステミゾール，ピモジド，アミフォスチン，マリノール） 15）以下の薬剤を投与している患者，又は試験開始前 7 日以内に使用した患者 −CYP3A4 阻害剤（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） 16）以下の制吐剤を試験開始前 48 時間以内に使用した患者 −5-HT_3受容体拮抗型制吐剤（オンダンセトロン等） −フェノチアジン系製剤（プロクロルペラジン等） −ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール等） −ベンズアミド系製剤（メトクロプラミド等） −ドンペリドン −カンナビノイド系製剤 −生薬由来制吐薬（スコポラミン，シクリジン） 17）トリアゾラム，テマゼパム又はミダゾラムの 1 日 1 回の投与を除き，治療 1 日目の開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン又はオピオイド療法を使用した患者 −治療 1 日目より 48 時間以上前に開始している場合は，ベンゾジアゼピン又はオピオイドによる治療を継続することができる． 18）全身性の真菌感染又はコントロール不能の糖尿病など，デキサメタゾンの 4 日間投与が不可能な疾患を合併のある患者 19）用量を問わずコルチコステロイドの全身投与を受けている患者．ただし，コルチコステロイドの局所投与及び吸入は可とする． 臨床検査結果 20）妊娠検査陽性の患者 21）臨床検査値異常 （1）絶対好中球数 1500/mm^3 未満かつ白血球数 3000/mm^3 未満 （2）血小板数 100,000/mm^3 未満 （3）AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）が正常値の上限の 2.5 倍超 （4）ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）が正常値の上限の 2.5 倍超 （5）ビリルビン値が正常値の上限の 1.5 倍超 （6）クレアチニン値が正常値の上限の 1.5 倍超
投与方法	両治療群の治験薬投与時刻及び投与順序は次の通りである． 1 日目 シスプラチン癌化学療法 1 時間前に，ボトル A（アプレピタント 125 mg 又はプラセボ）の 1 カプセルを投与する．癌化学療法約 1 時間前に，ホスアプレピタント（ポリソルベート 80 0.05%製剤）150 mg 又はプラセボを 20〜30 分かけて静脈内投与する．静脈内投与は癌化学療法の約 30 分前に終了する．シスプラチン投与の 30 分前にオンダンセトロン 32 mg を 15 分間かけて静脈内投与し，更にシスプラチン投与 30〜60 分前にボトル B（デキサメタゾン 4 mg 錠，計 12 mg）の 3 錠を投与する．

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（P017L1）（続き 3）

投与方法（続き）	2 日目 2 日目の朝に，ボトル C（アプレピタント 80 mg 又はプラセボ）の 1 カプセルを服用する．2 日目の朝，ボトル D（デキサメタゾン 4 mg 錠，計 8 mg）の 2 錠を服用する． 3～4 日目 3 日目の朝に，ボトル C（アプレピタント 80 mg 又はプラセボ）の 1 カプセルを服用する．3～4 日目の朝に，ボトル E（デキサメタゾン 4 mg 錠，計 8 mg）の 2 錠を服用する．また，3～4 日目の夜に，ボトル F（デキサメタゾン 4 mg 錠，計 8 mg 又はプラセボ）の 2 錠を服用する．
評価基準	有効性 有効性の評価は癌化学療法開始時（0 時間）に開始し，癌化学療法後 6 日目の朝（～120 時間）に終了する． 評価ツール： -患者の日誌：0 時間（癌化学療法開始時）から 6 日目の朝まで以下の評価項目を毎日評価する． ・嘔吐発作 ・毎日午前 8～10 時の視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた悪心の評価 ・発現した悪心・嘔吐に対する救済治療の使用 -FLIE（Functional Living Index-Emesis）調査票：治療 1 日目（癌化学療法開始前）及び 6 日目に評価 1）主要評価項目 ・Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（全期間） 2）副次評価項目 ・Complete Response の患者割合（遅発期） ・嘔吐なしの患者の割合（全期間） 3）探索的評価項目 ・Complete Response の患者割合（急性期） ・嘔吐なしの患者割合（急性期，遅発期） ・初回嘔吐発現までの時間（全期間） ・CINV が日常生活へ及ぼす影響（全期間） ・救済治療なしの患者割合（全期間） ・有意な悪心なし（最大悪心の VAS＜25 mm）の患者割合（全期間） ・悪心なし（最大悪心の VAS＜5 mm）の患者割合（全期間） ・Complete Protection の患者割合（全期間） ・Total Control の患者割合（全期間） 安全性 1）病歴：試験前診察 2）理学的検査及び体重：試験前診察及び試験終了日又は中止時診察日 3）バイタルサイン：すべての診察日 4）身長：試験前診察日 5）臨床検査：血液学検査，血液生化学検査，FSH，尿検査，妊娠の可能性のある女性は尿妊娠検査：試験前診察日及び試験終了日，追跡調査診察日又は中止時診察日 6）12 誘導 ECG：試験前診察日 7）有害事象：すべての診察日 8）有害事象はすべて，National Cancer Institute Common Toxicity Criteria を用いて解析する．
治験スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計的手法	1）症例数 主要な仮説の検証を目的として，評価可能例数 2226 例に対して，本治験では計 2292 例を組み入れることとした．アプレピタント（経口剤）に対するホスアプレピタント（注射剤）の非劣性を検証する際，1 レジメンあたり 1113 例で，非劣性マージンを Δ=7%，それぞれのレジメンにおける真の奏効率を 66.7%と仮定した場合の検出力は 90%である．なお，主要な仮説を検証する際の有意水準を両側 5.0%とした． 試験デザインに無効中止を判定する中間解析が含まれていなければ，有効性

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（P017L1）（続き 4）

統計的手法（続き）	の主要な仮説の検証における検出力を 90%にするために必要な評価可能例数は 1876 例である．しかしながら，中間解析を実施することにより検出力がわずかに低下する．そこで，本治験の必要症例数を 1876 例から 2226 例に増加させることにより，有効性の主要な仮説の検証における検出力を 90%に維持することとした． 2）有効性の解析 有効性の主要評価項目を評価するため，癌化学療法実施後 120 時間までの Complete Response の患者割合とその正規近似による 95%信頼区間を治療群毎に算出した．また，2 群間の Complete Response の患者割合の差（ホスアプレピタント–アプレピタント）とその 95%信頼区間も算出した．治療群間の割合の差及びその信頼区間については，Miettinen と Nurminen が提案する方法で算出し，無作為割付け後の層別因子である性別を調整因子とした．Complete Response の患者割合の治療群間差における 95%信頼区間の下限値が–7%より大きい場合，ホスアプレピタントは少なくともアプレピタントと同程度に有効であるとした． 有効性の副次的評価項目に関する治療群間の比較も上述の有効性の主要な解析と同様に実施した．遅発期における Complete Response の患者割合の治療群間差については，その 95%信頼区間の下限値が–7.3%より大きい場合，また全期間における嘔吐なしの患者割合の治療群間差については，その 95%信頼区間の下限値が–8.2%より大きい場合，ホスアプレピタントはこれらの評価項目について，少なくともアプレピタントと同程度に有効であるとした． 総症例数の 40%が試験を完了した後に，本プロジェクトとは独立な統計専門家が非盲検の無益性の中間解析を実施した．外部のデータモニタリング委員会（DMC）が解析結果を検討し，試験を継続すべきと勧告した． 3）安全性の解析 安全性データの解析は，3 つの「層」で実施した． 第 1 層に属するデータ，すなわち事前に定義した有害事象である（1）注射部位血栓性静脈炎，（2）重度の注入部位疼痛，重度の注入部位紅斑及び（又は）注入部位硬結（臨床的に重要な事象）については，発現例数，割合，治療群間のリスク差及びその 95%信頼区間，リスク差が 0 であるという仮説検定に関連する p 値を算出した．重度の注入部位疼痛，重度の注入部位紅斑及び重度の注入部位硬結の発現例数及び割合は，1 つの分類としてだけではなく，別々の事象としても集計した． 第 2 層に属するデータ，すなわち少なくとも一方の治療群で 1%以上発現した個々の有害事象，各群における有害事象発現率，副作用発現率，重篤な有害事象発現率，重篤な副作用発現率，有害事象による投与中止例，及び副作用による投与中止例ついては，発現例数，割合，治療群間のリスク差及びその 95%信頼区間を算出した． 第 3 層に属するデータ，すなわち 2 つの治療群のいずれでも 1%未満で発現したすべての個々の有害事象については，治療群毎に発現例数及び割合を集計した． 総症例数の 10%，40%及び 60%が試験を完了した後に，このプロジェクトとは独立な統計専門家が安全性に関する非盲検の中間解析を実施する．外部のデータモニタリング委員会（DMC）が解析結果を検討し，試験を継続すべきと勧告した．

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（P017L1）

時期 / 項目	治験開始前[a]	抗悪性腫瘍剤投与開始からの時間												
		2.5時間前	2時間前	1時間前	0.5時間前	開始時[b]	3時間後	3.5時間後	4時間後	2～3日目	4日目	5～6日目[c]	6～8日目[d]	19～29日目[d]
既往歴	○													
文書同意取得	○													
理学的検査	○													○
心電図検査（12誘導）	○													
バイタルサイン，身長及び体重[e]	○	○											○	○
臨床検査（L）及び臨床検査の結果の確認（R）	L[f]	R											L，R	L，R
遺伝子解析への協力の同意取得及び血液サンプル採取（同意が得られた場合）		○												
併用治療の確認	○	○											○	○
水分負荷			←			→								
選択基準・除外基準の確認	○	○												
シスプラチン投与（3時間以内）						←	→							
他の抗悪性腫瘍剤の投与（該当者）							←	→	○	○	○			
150 mg又はプラセボ投与[g]				○										
アプレピタント又はプラセボ投与				○						○				
オンダンセトロン投与					○									
デキサメタゾン投与					○					←	→			
救済治療（必要に応じて）						←						→		
質問表を用いた電話による連絡（毎日）										←		→		
症状日誌に嘔吐を記録						←						→		
症状日誌にVAS法により悪心を記録		○								←		→		
症状日誌に救済治療を記録						←						→		
FLIE調査票の記入		○										○[h]		
治験薬の残薬数確認													○	
有害事象	←													→

a）高度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与前30日以内

b）高度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与開始

c）6～8日目の来院できない場合，6日目のみ電話連絡する．

d）当該期間内で一度来院

e）体重は治験開始前の来院時，治験完了時又は治験中止時（中止した場合）にのみ測定することとした．身長は治験開始前の来院時にのみ測定することとした．

f）妊娠する可能性の高い女性に対する尿による妊娠検査を含む．尿による妊娠検査が陽性となった場合は，必ず血清による妊娠検査で確認することとした．尿による妊娠検査を除く臨床検査は，治験薬投与開始前7日以内に完了することとした．

g）抗悪性腫瘍剤投与開始の約60分前から，150 mgを20～30分間かけて静脈内投与することとした．

h）FLIE調査票は1日目及び6日目に記入することとした．

2.7.6.5.2 治験対象被験者

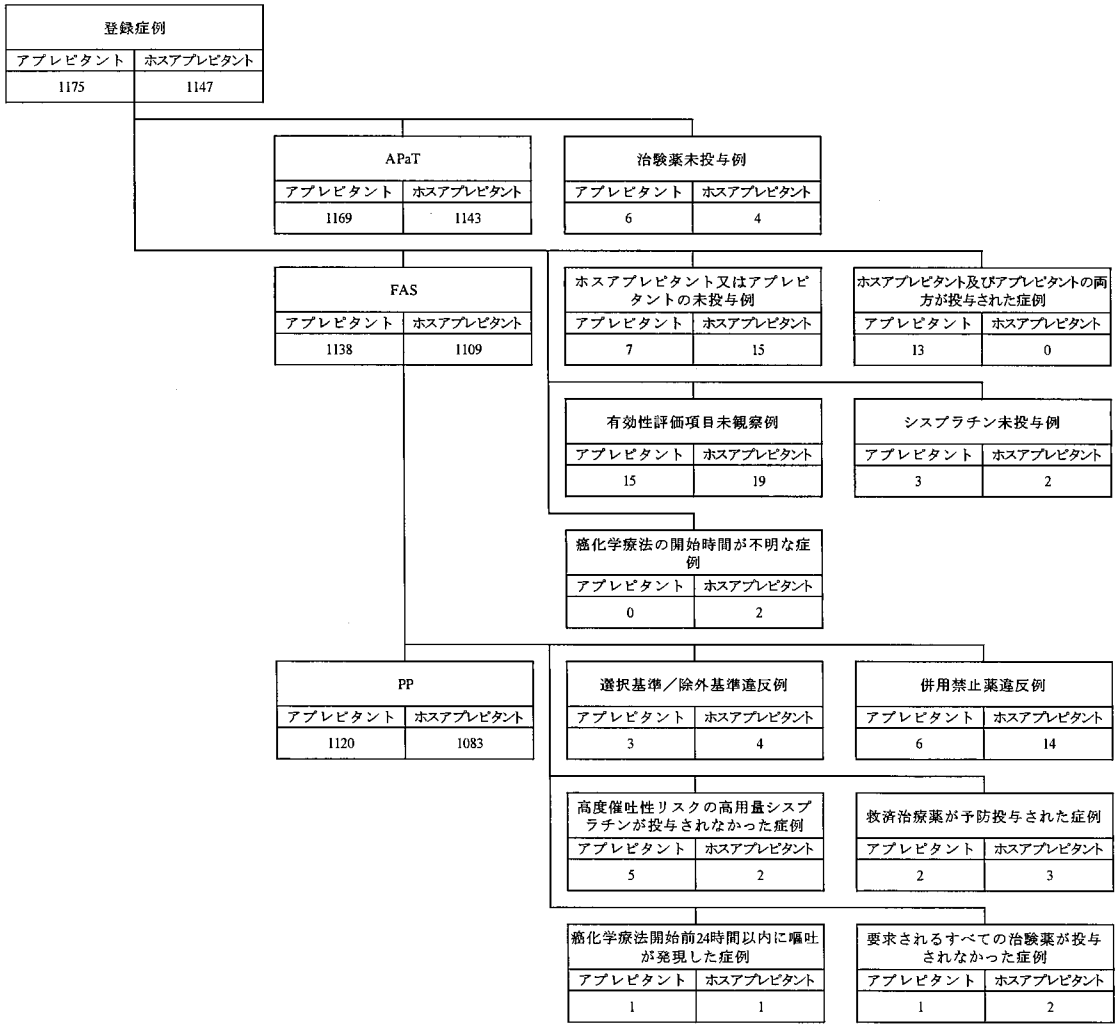
1） 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した.

本治験において，2554 例の被験者がスクリーニングされ，2322 例（アプレピタント群 1175 例，ホスアプレピタント群 1147 例）が無作為に割り付けられた.

安全性解析対象集団（APaT）は 2312 例（アプレピタント群 1169 例，ホスアプレピタント群 1143 例），Full set analysis 集団（FAS）は 2247 例（アプレピタント群 1138 例，ホスアプレピタント群 1109 例），Per protocol 集団（PP）は 2203 例（アプレピタント群 1120 例，ホスアプレピタント群 1083 例）であった.

図 2.7.6.5-1 症例の内訳（P017L1）



各解析対象集団からの除外理由について，1症例が複数の除外理由に該当する場合がある.

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

登録症例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した．性別は男性 63.3%，女性 36.7%であり，男性の方が女性よりも多かった．被験者の半分以上は 55 歳以上であり，白人の被験者が多かった．

最もよく見られた癌腫は肺癌および縦隔腫瘍（46.9%）であり，次いで消化器癌（21.4%），泌尿生殖器腫瘍（15.1%）であった．

いずれの基準値も投与群間で同様であった．

表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（P017L1）

解析対象集団：登録症例

項目	分類	アプレピタント		150 mg		合計	
対象例数		1175		1147		2322	
性別	男性	748	(63.7)	722	(62.9)	1470	(63.3)
	女性	427	(36.3)	425	(37.1)	852	(36.7)
年齢（歳）	<55	475	(40.4)	491	(42.8)	966	(41.6)
	>=55	700	(59.6)	656	(57.2)	1356	(58.4)
	<=17	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	18 - 34	68	(5.8)	67	(5.8)	135	(5.8)
	35 - 54	407	(34.6)	424	(37.0)	831	(35.8)
	55 - 64	418	(35.6)	402	(35.0)	820	(35.3)
	65 - 74	246	(20.9)	226	(19.7)	472	(20.3)
	>74	36	(3.1)	28	(2.4)	64	(2.8)
	平均値	55.9		55.2		55.6	
	標準偏差	12.0		11.9		12.0	
	最小値	19		19		19	
	中央値	57.0		56.0		57.0	
	最大値	82		86		86	
人種	アメリカ・インディアン又はアラスカ先住民	33	(2.8)	32	(2.8)	65	(2.8)
	アジア人	306	(26.0)	296	(25.8)	602	(25.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	22	(1.9)	21	(1.8)	43	(1.9)
	混血	157	(13.4)	149	(13.0)	306	(13.2)
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
	白人	655	(55.7)	648	(56.5)	1303	(56.1)
民族性	ヒスパニック又はラテン・アメリカ人	393	(33.4)	370	(32.3)	763	(32.9)
	非ヒスパニックかつ非ラテン・アメリカ人	782	(66.6)	777	(67.7)	1559	(67.1)
癌腫	乳癌	26	(2.2)	33	(2.9)	59	(2.5)
	内分泌腺の悪性新生物	10	(0.9)	1	(0.1)	11	(0.5)
	消化器癌	247	(21.0)	251	(21.9)	498	(21.4)
	肝胆道系癌	16	(1.4)	8	(0.7)	24	(1.0)
	リンパ腫	13	(1.1)	10	(0.9)	23	(1.0)
	原発巣不明の癌	57	(4.9)	60	(5.2)	117	(5.0)
	神経系腫瘍	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	上部尿路腫瘍	41	(3.5)	49	(4.3)	90	(3.9)
	泌尿生殖器腫瘍	178	(15.1)	172	(15.0)	350	(15.1)
	肺癌および縦隔腫瘍	558	(47.5)	530	(46.2)	1088	(46.9)
	骨軟部腫瘍	7	(0.6)	8	(0.7)	15	(0.6)
	皮膚癌	15	(1.3)	21	(1.8)	36	(1.6)
乗り物酔い	有	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)
	無	1166	(99.2)	1143	(99.7)	2309	(99.4)
妊娠に関連した嘔吐	有	3	(0.3)	3	(0.3)	6	(0.3)
	無	421	(35.8)	420	(36.6)	841	(36.2)
地域	米国	35	(3.0)	31	(2.7)	66	(2.8)
	米国以外	1134	(96.5)	1112	(96.9)	2246	(96.7)
1日目にシスプラチンと併用する中等度以上の抗悪性腫瘍剤	有	84	(7.1)	78	(6.8)	162	(7.0)
	無	1085	(92.3)	1065	(92.9)	2150	(92.6)

() 内は%を示す．

癌腫，乗り物酔い及び妊娠に関連した嘔吐の各項目について，被験者を1例として数えた．

癌腫，乗り物酔いの有無及び妊娠に関連した嘔吐の有無は，実際に治験薬を投与した被験者を対象とした．

妊娠に関連した嘔吐の有無は，女性被験者のみを対象とした．

2.7.6.5.3 有効性の結果

FAS はすべての有効性解析について実施した．FAS は，少なくとも 1 回治験薬が投与され，シスプラチン癌化学療法を受け，投与後少なくとも 1 回の有効性の評価を受けた被験者とした．

PP は主要評価項目及び副次的評価項目の解析について実施した．PP は有効性の解析に影響を与える治験実施計画書からの重要な逸脱例を除外した集団である．

(1) Complete Response - 全期間（主要評価項目），急性期及び遅発期（副次評価項目）

全期間，急性期及び遅発期における Complete Response の患者割合を表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示した．FAS において，主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合は，ホスアプレピタント群 71.9%（795/1106 例），アプレピタント群 72.3%［820/1134 例］であり，群間差及び差の 95%CI は-0.4%［-4.1，3.3］で，ホスアプレピタントはアプレピタントに対して非劣性であることが検証された．PP でも同様にホスアプレピタント群はアプレピタント群に対する非劣性が検証された．

副次評価項目である遅発期における Complete Response の患者割合についても，ホスアプレピタントはアプレピタントに対して非劣性であることが検証された．

探索的評価項目である急性期における Complete Response の患者割合は，ホスアプレピタント群とアプレピタント群で同様であった．

(2) 嘔吐なし - 全期間（副次評価項目），急性期及び遅発期

全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合を表 2.7.6.5-6 に示した．FAS において，副次評価項目である全期間における嘔吐なしの患者割合では，ホスアプレピタント群はアプレピタント群に対して非劣性であることが検証された．PP でも同様にホスアプレピタント群のアプレピタント群に対する非劣性が検証された．

探索的評価項目である急性期及び遅発期における嘔吐なしの患者割合は，ホスアプレピタント群とアプレピタント群で同様であった．

(3) 救済治療なし - 全期間，急性期及び遅発期

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を表 2.7.6.5-6 に示した．

いずれの期間においても，救済治療なしの患者割合はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

(4) 有意な悪心なし（最大悪心の VAS<25 mm） - 全期間

全期間における有意な悪心なしの患者割合を表 2.7.6.5-6 に示した．全期間において，有意な悪心なしの患者割合はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

(5) 悪心なし（最大悪心の VAS<5 mm） - 全期間

全期間における悪心なしの患者割合を表 2.7.6.5-6 に示した．全期間において，悪心なしの患者割合はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

(6) Complete Protection - 全期間

全期間における Complete Protection の患者割合を表 2.7.6.5-6 に示した．全期間において，Complete Protection の患者割合はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

(7) Total Control - 全期間

全期間における Total Control の患者割合を表 2.7.6.5-6 に示した．全期間において，Total Control の患者割合はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

(8) 全期間の嘔吐なしの患者割合の推移

Kaplan-Meier 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移を図 2.7.6.5-2 に示した．嘔吐なしの患者割合の推移は，ホスアプレピタント群及びアプレピタント群で同様であった．

(9) CINV が日常生活へ及ぼす影響 - 全期間

全期間における CINV が日常生活へ及ぼす影響を評価し，日常生活への影響なしと回答した患者割合を表 2.7.6.5-7 に示した．悪心・嘔吐の合計スコアについて，日常生活への影響がなかった患者割合におけるホスアプレピタントの効果はアプレピタントと同様であった．

(10) 嘔吐の頻度 - 全期間

全期間における嘔吐の頻度を表 2.7.6.5-8 に示した．嘔吐の頻度はホスアプレピタント群とアプレピタント群とで同程度であった．

表 2.7.6.5-4 Complete Response（全期間）の患者割合（P017L1）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	Complete Responseの患者割合		差及び差の95%信頼区間[a) b)]
		例数 対象例数	% [95%信頼区間]	
全期間	アプレピタント 150 mg	820 /1134	72.3 [69.6 , 74.9]	-0.4 [-4.1 , 3.3]
		795 /1106	71.9 [69.1 , 74.5]	

a) 差＝150 mg投与群－アプレピタント投与群

b) 差及び差の信頼区間は，性別を層別因子としたMiettinen and Nurminenによって提案された方法を用いて算出した.

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

全期間：シスプラチン投与開始後0～120時間

表 2.7.6.5-5 Complete Response（急性期，遅発期）の患者割合（P017L1）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	Complete Responseの患者割合		差及び差の95%信頼区間[a) b)]
		例数 対象例数	% [95%信頼区間]	
急性期	アプレピタント 150 mg	974 /1107	88.0 [85.9 , 89.8]	1.1 [-1.6 , 3.8]
		963 /1082	89.0 [87.0 , 90.8]	
遅発期	アプレピタント 150 mg	841 /1133	74.2 [71.6 , 76.8]	0.1 [-3.5 , 3.7]
		822 /1106	74.3 [71.6 , 76.9]	

a) 差＝150 mg投与群－アプレピタント投与群

b) 差及び差の信頼区間は，性別を層別因子としたMiettinen and Nurminenによって提案された方法を用いて算出した.

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

急性期：シスプラチン投与開始後0～24時間

遅発期：シスプラチン投与開始後25～120時間

表 2.7.6.5-6 各評価項目（Complete Protection，Total Control，嘔吐なし，有意な悪心なし，悪心なし，救済治療なし）の患者割合（P017L1）

解析対象集団：FAS

	評価対象期間	アプレピタント		150 mg		差及び差の95%信頼区間[a) b)]
		例数 対象例数	% [95%信頼区間]	例数 対象例数	% [95%信頼区間]	
Complete Protection	全期間	711 /1133	62.8 [59.9 , 65.6]	683 /1102	62.0 [59.0 , 64.9]	-0.7 [-4.7 , 3.2]
Total Control	全期間	558 /1134	49.2 [46.3 , 52.2]	562 /1105	50.9 [47.9 , 53.8]	1.7 [-2.4 , 5.8]
嘔吐なし	全期間	844 /1132	74.6 [71.9 , 77.1]	806 /1106	72.9 [70.2 , 75.5]	-1.7 [-5.3 , 2.0]
	急性期	983 /1105	89.0 [87.0 , 90.7]	966 /1080	89.4 [87.5 , 91.2]	0.6 [-2.0 , 3.2]
	遅発期	865 /1132	76.4 [73.8 , 78.9]	836 /1106	75.6 [72.9 , 78.1]	-0.8 [-4.3 , 2.7]
有意な悪心なし	全期間	797 /1132	70.4 [67.7 , 73.1]	772 /1102	70.1 [67.3 , 72.7]	-0.3 [-4.1 , 3.5]
悪心なし	全期間	577 /1133	50.9 [48.0 , 53.9]	585 /1104	53.0 [50.0 , 56.0]	2.1 [-2.0 , 6.2]
救済治療なし	全期間	1024 /1138	90.0 [88.1 , 91.7]	999 /1109	90.1 [88.2 , 91.8]	0.1 [-2.4 , 2.6]
	急性期	1105 /1138	97.1 [96.0 , 98.0]	1081 /1109	97.5 [96.4 , 98.3]	0.4 [-1.0 , 1.8]
	遅発期	1035 /1138	90.9 [89.1 , 92.6]	1005 /1109	90.6 [88.8 , 92.3]	-0.3 [-2.7 , 2.1]

a）差＝150 mg投与群－アプレピタント投与群

b）差及び差の信頼区間は，性別を層別因子としたMiettinen and Nurminenによって提案された方法を用いて算出した．

Complete Protection：嘔吐なし，救済治療なし，かつ有意な悪心なし（VAS<25 mm）

Total Control：嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし（VAS<5 mm）．

全期間：シスプラチン投与開始後0～120時間

急性期：シスプラチン投与開始後0～24時間

遅発期：シスプラチン投与開始後25～120時間

図 2.7.6.5-2　Kaplan-Meire 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移（P017L1）
解析対象集団：FAS

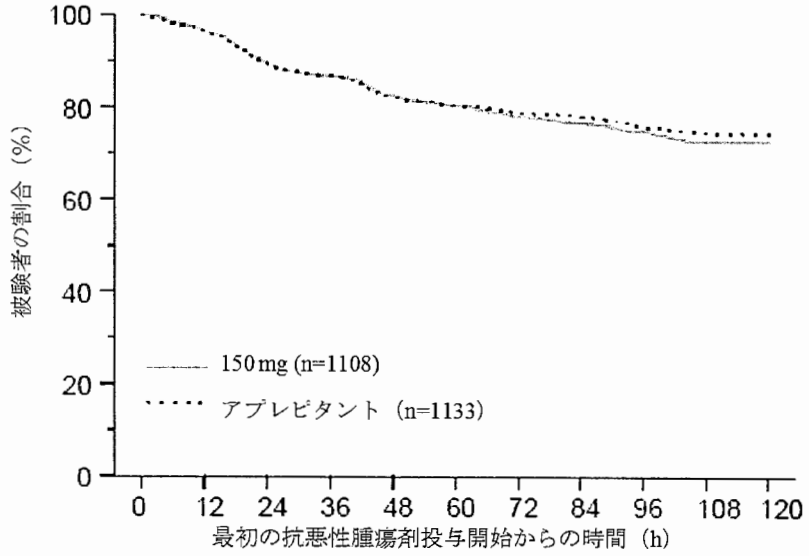


表 2.7.6.5-7　CINV に対して「日常生活への影響なし」となった患者割合（全期間）（P017L1）

解析対象集団：FAS

	FLIEドメイン／項目番号	アプレピタント		150 mg		差及び差の95%信頼区間[a) b)]	
		該当 例数	対象 例数 (%)	該当 例数	対象 例数 (%)		
主要評価項目							
悪心・嘔吐	合計スコア	776	/1108 (70.0)	748	/1083 (69.1)	-1.0	[-4.8 , 2.9]
副次的評価項目							
悪心に関する項目	悪心ドメイン	708	/1108 (63.9)	710	/1084 (65.5)	1.6	[-2.4 , 5.6]
食事への影響	第4項目	738	/1107 (66.7)	731	/1084 (67.4)	0.8	[-3.2 , 4.7]
日常生活行為への影響	第7項目	771	/1108 (69.6)	773	/1084 (71.3)	1.7	[-2.1 , 5.5]
自分のつらさ	第8項目	747	/1107 (67.5)	742	/1084 (68.5)	1.0	[-2.9 , 4.9]
嘔吐に関する項目	嘔吐ドメイン	904	/1108 (81.6)	852	/1084 (78.6)	-3.0	[-6.3 , 0.4]
食事への影響	第13項目	941	/1107 (85.0)	889	/1084 (82.0)	-3.0	[-6.1 , 0.1]
日常生活行為への影響	第16項目	961	/1105 (87.0)	898	/1081 (83.1)	-3.9	[-6.9 , -0.9]
身近な人へ及ぼす苦痛	第18項目	951	/1105 (86.1)	899	/1081 (83.2)	-2.9	[-5.9 , 0.1]

平均項目スコアが7点満点の6点を超えた場合を「CINVの日常生活への影響なし」と定義した.

a) 差＝150 mg投与群－アプレピタント投与群

b) 差及び差の信頼区間は，性別を層別因子としたMiettinen and Nurminenによって提案された方法を用いて算出した.

全期間：シスプラチン投与開始後0～120時間

FLIE：Functional Living Index - Emesis

表 2.7.6.5-8 嘔吐の頻度（全期間）（P017L1）

解析対象集団：FAS

投与群	嘔吐の頻度（回）					例数
	0	1	2	3	>3	
アプレピタント	847 (74.6)	76 (6.7)	39 (3.4)	37 (3.3)	136 (12.0)	1135
150 mg	809 (72.9)	82 (7.4)	44 (4.0)	25 (2.3)	149 (13.4)	1109

全期間：シスプラチン投与開始後0～120時間

2.7.6.5.4 安全性の結果

安全性解析集団は「All Patients as Treated」（以下，APaT）とした．APaT は二重盲検治療法に無作為割付され，治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした．

有害事象は，治験薬投与中に発現した事象及び治験薬最終投与後 14 日以内に発現した事象を集計対象とした．

1） 有害事象

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5-9 に示した．

APaT 2312 例のうち，1389 例（60.1%）に有害事象が認められた．有害事象発現率はアプレピタント群 61.4%（718/1169 例），ホスアプレピタント群 58.7%（671/1143 例）であり同程度であった．有害事象プロファイルは高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された患者によく認められるものと同様であった．

有害事象による投与中止例は，アプレピタント群で 7 例（0.6%），ホスアプレピタント群で 11 例（1.0%）であり，アプレピタント群とホスアプレピタント群で発現率は同程度であった．

表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（P017L1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント	150 mg	差及び差の
対象例数	1169	1143	95%信頼区間[c) d)]
有害事象発現例	718 (61.4)	671 (58.7)	-2.7 [-6.7 , 1.3]
有害事象が発現しなかった症例	451 (38.6)	472 (41.3)	
重篤な有害事象発現例	157 (13.4)	148 (12.9)	-0.5 [-3.3 , 2.3]
有害事象による投与中止例[b)]	7 (0.6)	11 (1.0)	0.4 [-0.4 , 1.2]
重篤な有害事象による投与中止例[b)]	4 (0.3)	8 (0.7)	0.4 [-0.3 , 1.1]
副作用発現例[a)]	87 (7.4)	87 (7.6)	0.2 [-2.0 , 2.3]
重篤な副作用発現例[a)]	7 (0.6)	4 (0.4)	-0.2 [-0.9 , 0.4]
副作用による投与中止例[a) b)]	3 (0.3)	2 (0.2)	-0.1 [-0.6 , 0.4]
重篤な副作用による投与中止例[a) b)]	2 (0.2)	1 (0.1)	-0.1 [-0.5 , 0.3]
死亡例	26 (2.2)	23 (2.0)	-0.2 [-1.4 , 1.0]

() 内は%を示す.

a) 因果関係の否定できない有害事象を副作用と定義する.

b) 治験薬の投与中止

c) 差＝150 mg投与群－アプレピタント投与群

d) 差及び差の信頼区間はMiettinen and Nurminenによって提案された方法を用いて算出した.

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-8 改変（5.3.5.1-3）]

(2)　有害事象の分析

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-10 に示した．アプレピタント群，ホスアプレピタント群の両群において，発現率が 5%以上の有害事象は，便秘（アプレピタント群 112/1169 例，9.6%，ホスアプレピタント群 121/1143 例，10.6%），無力症（アプレピタント群 136/1169 例，11.6%，ホスアプレピタント群 98/1143 例，8.6%），下痢（アプレピタント群 102/1169 例，8.7%，ホスアプレピタント群 89/1143 例，7.8%），嘔吐（アプレピタント群 65/1169 例，5.6%，ホスアプレピタント群 75/1143 例，6.6%），食欲不振（アプレピタント群 106/1169 例，9.1%，ホスアプレピタント群 76/1143 例，6.6%），悪心（アプレピタント群 81/1169 例，6.9%，ホスアプレピタント群 68/1143 例，5.9%），及びしゃっくり（アプレピタント群 74/1169 例，6.3%，ホスアプレピタント群 64/1143 例，5.6%）であった．認められた有害事象は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された被験者でよく認められるものと同様であった．

尿路感染はアプレピタント群（3/1169 例，0.3%）よりホスアプレピタント群（11/1143 例，1.0%）で多く認められた．感染症および寄生虫症の発現率において，アプレピタント群（76/1169 例，6.5%）とホスアプレピタント群（71/1143 例，6.2%）で差はなかった．

高血圧はアプレピタント群（7/1169 例，0.6%）よりホスアプレピタント群（17/1143 例，1.5%）で多く認められた．ホスアプレピタント群の被験者 17 例中 13 例は軽度，4 例は中等度の高血圧であった．また，ホスアプレピタント群の被験者 17 例中 9 例は高血圧の既往があった．ホスアプレピタント群の被験者 17 例中 16 例で高血圧は消失又は回復した．回復しなかった 1 例では，高血圧は軽度であり，治験担当医師により治験薬との因果関係はないとされた．当該事象は本態性高血圧の合併症の悪化とされた．ホスアプレピタント群の被験者

17 例中 1 例で治験薬と因果関係が否定されておらず，本事象は軽度であった．アプレピタント群で認められた高血圧はすべて軽度から中等度であった．1 例がアプレピタントと関連ありと判断された．多くの被験者は高血圧の既往歴があり，また多くの被験者がその日の内に消失又は回復した．

重症度又は治験薬との因果関係に関わりなく，注入部位疼痛がアプレピタント群（1/1169 例，0.1%）よりもホスアプレピタント群（16/1143 例，1.4%）で多く認められた．

表 2.7.6.5-10　有害事象の発現頻度（P017L1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
有害事象が発現した症例数	718	/1169	(61.4)	671	/1143	(58.7)
血液およびリンパ系障害	98	/1169	(8.4)	96	/1143	(8.4)
無顆粒球症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
貧血	10	/1169	(0.9)	20	/1143	(1.7)
発熱性好中球減少症	30	/1169	(2.6)	20	/1143	(1.7)
顆粒球減少症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
白血球増加症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
白血球減少症	18	/1169	(1.5)	18	/1143	(1.6)
リンパ節痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
リンパ節炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
リンパ球減少症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
好中球減少症	38	/1169	(3.3)	45	/1143	(3.9)
汎血球減少症	1	/1169	(0.1)	5	/1143	(0.4)
血小板減少症	16	/1169	(1.4)	19	/1143	(1.7)
心臓障害	11	/1169	(0.9)	14	/1143	(1.2)
狭心症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心房細動	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
徐脈	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
心停止	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
心不全	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
うっ血性心不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心肺停止	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心肺不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心血管障害	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
心筋梗塞	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
動悸	4	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
洞性不整脈	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
上室性期外収縮	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
上室性頻脈	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
頻脈	0	/1169	(0.0)	4	/1143	(0.3)
耳および迷路障害	23	/1169	(2.0)	32	/1143	(2.8)
ろう	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
耳不快感	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
耳痛	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
聴覚障害	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
聴力低下	0	/1169	(0.0)	3	/1143	(0.3)
乗物酔い	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
耳鳴	10	/1169	(0.9)	19	/1143	(1.7)
回転性めまい	9	/1169	(0.8)	8	/1143	(0.7)
眼障害	6	/1169	(0.5)	6	/1143	(0.5)
結膜出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
結膜炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
複視	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10　有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数 対象例数	(%)	発現例数 対象例数	(%)
眼障害	6 /1169	(0.5)	6 /1143	(0.5)
眼乾燥	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
眼瞼浮腫	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
羞明	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
霧視	2 /1169	(0.2)	2 /1143	(0.2)
視力低下	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
視力障害	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
胃腸障害	400 /1169	(34.2)	381 /1143	(33.3)
腹部不快感	7 /1169	(0.6)	8 /1143	(0.7)
腹部膨満	6 /1169	(0.5)	6 /1143	(0.5)
腹痛	38 /1169	(3.3)	35 /1143	(3.1)
下腹部痛	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
上腹部痛	30 /1169	(2.6)	46 /1143	(4.0)
アフタ性口内炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
腹水	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
口唇炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
便秘	112 /1169	(9.6)	121 /1143	(10.6)
下痢	102 /1169	(8.7)	89 /1143	(7.8)
口内乾燥	8 /1169	(0.7)	8 /1143	(0.7)
穿孔性十二指腸潰瘍	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
消化不良	38 /1169	(3.3)	50 /1143	(4.4)
嚥下障害	7 /1169	(0.6)	6 /1143	(0.5)
小腸炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
心窩部不快感	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
おくび	1 /1169	(0.1)	5 /1143	(0.4)
糞腫	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
白色便	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
鼓腸	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
胃穿孔	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
胃潰瘍	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
出血性胃潰瘍	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
穿孔性胃潰瘍	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
胃炎	10 /1169	(0.9)	12 /1143	(1.0)
びらん性胃炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
胃腸出血	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
消化管壊死	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
胃腸毒性	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
胃食道逆流性疾患	2 /1169	(0.2)	6 /1143	(0.5)
歯肉浮腫	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
歯肉痛	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
歯肉炎	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
舌痛	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
吐血	2 /1169	(0.2)	2 /1143	(0.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 2）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 例数 / 対象 例数	(%)	発現 例数 / 対象 例数	(%)
胃腸障害	400 /1169	(34.2)	381 /1143	(33.3)
血便排泄	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
痔出血	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
痔核	4 /1169	(0.3)	2 /1143	(0.2)
胃酸過多	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
口の感覚鈍麻	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
腸管閉塞	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
メレナ	4 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
口腔内潰瘍形成	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
悪心	81 /1169	(6.9)	68 /1143	(5.9)
嚥下痛	6 /1169	(0.5)	10 /1143	(0.9)
食道静脈瘤出血	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
食道炎	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
口腔内分泌物	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
口腔内不快感	3 /1169	(0.3)	1 /1143	(0.1)
口腔粘膜紅斑	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
口腔内痛	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
耳下腺腫大	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
腹膜炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
咳嗽後嘔吐	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
肛門周囲痛	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
直腸出血	0 /1169	(0.0)	3 /1143	(0.3)
心臓弁閉鎖不全	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
レッチング	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
唾液腺障害	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
流涎過多	6 /1169	(0.5)	1 /1143	(0.1)
口内炎	19 /1169	(1.6)	20 /1143	(1.7)
歯痛	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
上部消化管出血	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
嘔吐	65 /1169	(5.6)	75 /1143	(6.6)
全身障害および投与局所様態	283 /1169	(24.2)	243 /1143	(21.3)
無力症	136 /1169	(11.6)	98 /1143	(8.6)
カテーテル留置部位疼痛	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
胸部不快感	2 /1169	(0.2)	3 /1143	(0.3)
胸痛	19 /1169	(1.6)	16 /1143	(1.4)
悪寒	5 /1169	(0.4)	1 /1143	(0.1)
慢性疲労症候群	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
捻髪音	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
死亡	5 /1169	(0.4)	2 /1143	(0.2)
疾患進行	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
早期満腹	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
顔面浮腫	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
顔面痛	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10　有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 3）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
全身障害および投与局所様態	283	/1169	(24.2)	243	/1143	(21.3)
疲労	57	/1169	(4.9)	53	/1143	(4.6)
熱感	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
全身健康状態低下	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
インフルエンザ様疾患	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
注入に伴う反応	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
注入部位紅斑	1	/1169	(0.1)	6	/1143	(0.5)
注入部位硬結	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
注入部位疼痛	1	/1169	(0.1)	16	/1143	(1.4)
注入部位静脈炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
注入部位そう痒感	0	/1169	(0.0)	3	/1143	(0.3)
注入部位反応	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
注入部位腫脹	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
注射部位疼痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
易刺激性	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
倦怠感	5	/1169	(0.4)	5	/1143	(0.4)
粘膜変色	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
粘膜乾燥	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
粘膜の炎症	34	/1169	(2.9)	25	/1143	(2.2)
小結節	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
非心臓性胸痛	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
浮腫	6	/1169	(0.5)	2	/1143	(0.2)
末梢性浮腫	8	/1169	(0.7)	10	/1143	(0.9)
疼痛	12	/1169	(1.0)	12	/1143	(1.0)
発熱	25	/1169	(2.1)	23	/1143	(2.0)
異物感	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
恥骨上痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
腫脹	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
血管穿刺部位疼痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肝胆道系障害	1	/1169	(0.1)	5	/1143	(0.4)
急性肝不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肝不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肝腫大	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
高ビリルビン血症	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
免疫系障害	2	/1169	(0.2)	4	/1143	(0.3)
薬物過敏症	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
過敏症	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
感染症および寄生虫症	76	/1169	(6.5)	71	/1143	(6.2)
腹部感染	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
膿瘍	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
ダニ皮膚炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
急性扁桃炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
虫垂炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 4）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 例数 / 対象 例数	(%)	発現 例数 / 対象 例数	(%)
感染症および寄生虫症	76 /1169	(6.5)	71 /1143	(6.2)
菌血症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
気管支炎	3 /1169	(0.3)	1 /1143	(0.1)
カンジダ症	5 /1169	(0.4)	6 /1143	(0.5)
蜂巣炎	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
クロストリジウム感染	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
膀胱炎	3 /1169	(0.3)	3 /1143	(0.3)
感染性下痢	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
大腸菌性尿路感染	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
真菌感染	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
せつ	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
胃腸炎	5 /1169	(0.4)	3 /1143	(0.3)
細菌性胃腸炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
赤痢菌性胃腸炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
胃腸感染	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
C型肝炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
単純ヘルペス	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
ヘルペスウイルス感染	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
帯状疱疹	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
膿痂疹	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
切開部位膿瘍	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
感染	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
インフルエンザ	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
大葉性肺炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
下気道感染	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
肺感染	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
リンパ管炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
鼻咽頭炎	4 /1169	(0.3)	4 /1143	(0.3)
食道カンジダ症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
爪真菌症	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
口腔カンジダ症	5 /1169	(0.4)	6 /1143	(0.5)
口腔真菌感染	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
口唇ヘルペス	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
中耳炎	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
会陰膿瘍	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
咽頭炎	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
肺炎	10 /1169	(0.9)	5 /1143	(0.4)
術後創感染	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
化膿性分泌物	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
腎盂腎炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
気道感染	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
鼻炎	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 5）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	（%）	発現例数	対象例数	（%）
感染症および寄生虫症	76	1169	(6.5)	71	1143	(6.2)
敗血症	1	1169	(0.1)	5	1143	(0.4)
敗血症性ショック	1	1169	(0.1)	4	1143	(0.3)
皮膚細菌感染	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
皮膚感染	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
膿性痰	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
扁桃炎	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
気管切開部位感染	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
上気道感染	4	1169	(0.3)	5	1143	(0.4)
尿管炎	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
尿路感染	3	1169	(0.3)	11	1143	(1.0)
ウイルス感染	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
創傷感染	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
障害，中毒および処置合併症	22	1169	(1.9)	12	1143	(1.0)
偶発的過量投与	13	1169	(1.1)	11	1143	(1.0)
挫傷	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
ドラッグ・デリバリー・システム機能不全	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
顔面骨骨折	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
消化管ストーマ合併症	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
企図的過量投与	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
筋挫傷	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
縫合関連合併症	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
気管閉塞	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
外傷性血腫	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
創し開	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
創部内臓脱出	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
創部分泌	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
臨床検査	84	1169	(7.2)	72	1143	(6.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17	1169	(1.5)	16	1143	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1169	(0.3)	6	1143	(0.5)
尿中細菌	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
血中アルブミン減少	1	1169	(0.1)	3	1143	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1169	(0.5)	6	1143	(0.5)
血中重炭酸塩減少	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
血中ビリルビン増加	1	1169	(0.1)	2	1143	(0.2)
血中クロール減少	0	1169	(0.0)	2	1143	(0.2)
血中クレアチニン減少	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
血中クレアチニン増加	13	1169	(1.1)	16	1143	(1.4)
血中ブドウ糖増加	5	1169	(0.4)	6	1143	(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
血中マグネシウム減少	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
血中カリウム減少	6	1169	(0.5)	6	1143	(0.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 6）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 例数 / 対象 例数	(%)	発現 例数 / 対象 例数	(%)
臨床検査	84 /1169	(7.2)	72 /1143	(6.3)
血中カリウム増加	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
血圧上昇	5 /1169	(0.4)	5 /1143	(0.4)
血中ナトリウム減少	5 /1169	(0.4)	1 /1143	(0.1)
血中尿素	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
血中尿素増加	10 /1169	(0.9)	9 /1143	(0.8)
尿中血陽性	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
C-反応性蛋白増加	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
尿中結晶陽性	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	2 /1169	(0.2)	2 /1143	(0.2)
ヘモグロビン減少	11 /1169	(0.9)	8 /1143	(0.7)
心拍数増加	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
肝酵素上昇	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
肝機能検査値異常	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
リンパ球数増加	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
好中球数減少	6 /1169	(0.5)	6 /1143	(0.5)
好中球数増加	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
血小板数減少	5 /1169	(0.4)	5 /1143	(0.4)
腎機能検査異常	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
尿円柱	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
尿色調異常	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
尿中白血球エステラーゼ	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
体重減少	9 /1169	(0.8)	6 /1143	(0.5)
体重増加	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
白血球数減少	5 /1169	(0.4)	5 /1143	(0.4)
白血球数増加	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
尿中白血球陽性	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
代謝および栄養障害	187 /1169	(16.0)	142 /1143	(12.4)
食欲不振	106 /1169	(9.1)	76 /1143	(6.6)
悪液質	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
食欲減退	2 /1169	(0.2)	1 /1143	(0.1)
脱水	41 /1169	(3.5)	32 /1143	(2.8)
糖尿病	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
電解質失調	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
体液平衡失調	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
体液貯留	6 /1169	(0.5)	6 /1143	(0.5)
高血糖	10 /1169	(0.9)	10 /1143	(0.9)
高カリウム血症	3 /1169	(0.3)	3 /1143	(0.3)
高尿酸血症	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
血液量増加症	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
低アルブミン血症	5 /1169	(0.4)	1 /1143	(0.1)
低カルシウム血症	5 /1169	(0.4)	6 /1143	(0.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10　有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 7）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
代謝および栄養障害	187	/1169	(16.0)	142	/1143	(12.4)
低クロール血症	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
低血糖症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
低カリウム血症	11	/1169	(0.9)	13	/1143	(1.1)
低マグネシウム血症	3	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
低ナトリウム血症	15	/1169	(1.3)	15	/1143	(1.3)
過小食	4	/1169	(0.3)	2	/1143	(0.2)
鉄欠乏	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
栄養障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
過少体重	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	65	/1169	(5.6)	50	/1143	(4.4)
関節痛	5	/1169	(0.4)	2	/1143	(0.2)
背部痛	8	/1169	(0.7)	7	/1143	(0.6)
骨痛	2	/1169	(0.2)	4	/1143	(0.3)
側腹部痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
咀嚼障害	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
筋痙縮	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
筋力低下	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
筋骨格系胸痛	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
筋骨格痛	4	/1169	(0.3)	4	/1143	(0.3)
筋痛	17	/1169	(1.5)	16	/1143	(1.4)
頚部痛	6	/1169	(0.5)	3	/1143	(0.3)
骨関節炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
四肢痛	16	/1169	(1.4)	18	/1143	(1.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	/1169	(0.4)	10	/1143	(0.9)
癌疼痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肺の悪性新生物	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
悪性新生物進行	2	/1169	(0.2)	3	/1143	(0.3)
中枢神経系転移	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
腫瘍合併症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
腫瘍随伴症候群	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
腫瘍出血	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
腫瘍疼痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
神経系障害	118	/1169	(10.1)	121	/1143	(10.6)
味覚消失	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
失声症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
失調	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
灼熱感	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
脳虚血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
脳血管発作	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
認知障害	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
痙攣	1	/1169	(0.1)	4	/1143	(0.3)
浮動性めまい	35	/1169	(3.0)	38	/1143	(3.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 8）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
神経系障害	118	/1169	(10.1)	121	/1143	(10.6)
体位性めまい	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
味覚異常	14	/1169	(1.2)	14	/1143	(1.2)
不全失語症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
てんかん	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
頭蓋内出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
頭痛	48	/1169	(4.1)	46	/1143	(4.0)
感覚鈍麻	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
虚血性脳梗塞	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
虚血性脳卒中	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
意識消失	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
神経痛	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
末梢性ニューロパシー	5	/1169	(0.4)	6	/1143	(0.5)
眼振	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
錯感覚	3	/1169	(0.3)	3	/1143	(0.3)
嗅覚錯誤	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
末梢性感覚ニューロパシー	3	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
多発ニューロパシー	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
失神寸前の状態	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
下肢静止不能症候群	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
傾眠	5	/1169	(0.4)	7	/1143	(0.6)
脊髄圧迫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
失神	6	/1169	(0.5)	7	/1143	(0.6)
緊張性頭痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
舌の麻痺	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
振戦	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
精神障害	40	/1169	(3.4)	30	/1143	(2.6)
感情不安定	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
激越	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
不安	10	/1169	(0.9)	10	/1143	(0.9)
不安障害	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
錯乱状態	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
抑うつ気分	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
うつ病	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
失見当識	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
多幸気分	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
幻覚	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
不眠症	19	/1169	(1.6)	14	/1143	(1.2)
気分変動	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
神経過敏	3	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
精神病性障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
落ち着きのなさ	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
睡眠障害	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 9）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 対象 例数 例数	(%)	発現 対象 例数 例数	(%)
腎および尿路障害	32 /1169	(2.7)	28 /1143	(2.4)
急性腎前性腎不全	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
高窒素血症	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
膀胱膨満	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
膀胱痙縮	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
排尿困難	3 /1169	(0.3)	4 /1143	(0.3)
遺尿	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
糖尿	2 /1169	(0.2)	2 /1143	(0.2)
血尿	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
ヘモグロビン尿	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
水腎症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
失禁	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
ケトン尿	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
白血球尿	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
中毒性ネフロパシー	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
夜間頻尿	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
乏尿	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
頻尿	1 /1169	(0.1)	3 /1143	(0.3)
蛋白尿	4 /1169	(0.3)	3 /1143	(0.3)
腎仙痛	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
腎不全	4 /1169	(0.3)	6 /1143	(0.5)
急性腎不全	3 /1169	(0.3)	3 /1143	(0.3)
慢性腎不全	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
腎機能障害	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
腎臓痛	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
尿失禁	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
尿閉	6 /1169	(0.5)	0 /1143	(0.0)
尿路閉塞	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
尿異常	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
生殖系および乳房障害	1 /1169	(0.1)	3 /1143	(0.3)
性器紅斑	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
骨盤痛	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	140 /1169	(12.0)	138 /1143	(12.1)
アレルギー性呼吸器症状	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
誤嚥	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
無気肺	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
気管支痙攣	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
息詰まり	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
咳嗽	22 /1169	(1.9)	26 /1143	(2.3)
発声障害	2 /1169	(0.2)	3 /1143	(0.3)
呼吸困難	20 /1169	(1.7)	18 /1143	(1.6)
安静時呼吸困難	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
労作性呼吸困難	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 10）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	140	/1169	(12.0)	138	/1143	(12.1)
鼻出血	3	/1169	(0.3)	6	/1143	(0.5)
喀血	4	/1169	(0.3)	4	/1143	(0.3)
しゃっくり	74	/1169	(6.3)	64	/1143	(5.6)
水気胸	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胸水症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
低酸素症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
上気道分泌増加	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
鼻閉	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
鼻浮腫	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
口腔咽頭痛	5	/1169	(0.4)	8	/1143	(0.7)
起坐呼吸	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
咽頭出血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
咽頭の炎症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
咽頭浮腫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
胸水	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
胸膜炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
嚥下性肺炎	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
肺臓炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
湿性咳嗽	5	/1169	(0.4)	4	/1143	(0.3)
肺塞栓症	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
肺線維症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肺水腫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肺血栓症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸停止	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸窮迫	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
呼吸不全	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
鼻漏	3	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
低音性連続性ラ音	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
くしゃみ	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
頻呼吸	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
咽喉刺激感	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
咽喉絞扼感	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
喘鳴	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	60	/1169	(5.1)	51	/1143	(4.5)
ざ瘡	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
脱毛症	16	/1169	(1.4)	12	/1143	(1.0)
水疱	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
皮膚炎	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
皮膚症	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
皮膚乾燥	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
斑状出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-10 有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 11）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント		150 mg	
対象例数	1169		1143	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 例数 / 対象 例数	(%)	発現 例数 / 対象 例数	(%)
皮膚および皮下組織障害	60 /1169	(5.1)	51 /1143	(4.5)
紅斑	5 /1169	(0.4)	13 /1143	(1.1)
剥脱性発疹	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
多汗症	3 /1169	(0.3)	5 /1143	(0.4)
顔面感覚鈍麻	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
寝汗	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
光線過敏性反応	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
色素沈着障害	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
そう痒症	9 /1169	(0.8)	5 /1143	(0.4)
全身性そう痒症	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
発疹	10 /1169	(0.9)	7 /1143	(0.6)
全身性皮疹	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
丘疹	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
脂漏性皮膚炎	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
皮膚障害	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
皮膚毒性	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
皮下結節	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
顔面腫脹	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
蕁麻疹	4 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
血管障害	45 /1169	(3.8)	65 /1143	(5.7)
動脈閉塞性疾患	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
動脈血栓症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
動脈硬化症	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
腋窩静脈血栓症	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
深部静脈血栓症	0 /1169	(0.0)	3 /1143	(0.3)
潮紅	2 /1169	(0.2)	7 /1143	(0.6)
ほてり	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
充血	1 /1169	(0.1)	1 /1143	(0.1)
高血圧	7 /1169	(0.6)	17 /1143	(1.5)
高血圧性クリーゼ	1 /1169	(0.1)	2 /1143	(0.2)
低血圧	14 /1169	(1.2)	12 /1143	(1.0)
起立性低血圧	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
蒼白	5 /1169	(0.4)	4 /1143	(0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	3 /1169	(0.3)	0 /1143	(0.0)
末梢冷感	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
末梢血管塞栓症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)
静脈炎	4 /1169	(0.3)	3 /1143	(0.3)
鎖骨下静脈血栓症	2 /1169	(0.2)	0 /1143	(0.0)
血栓性静脈炎	3 /1169	(0.3)	10 /1143	(0.9)
血栓症	0 /1169	(0.0)	2 /1143	(0.2)
静脈痛	1 /1169	(0.1)	0 /1143	(0.0)
四肢静脈血栓症	0 /1169	(0.0)	1 /1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 14-6 改変（5.3.5.1-3）]

副作用の発現頻度を表 2.7.6.5-11 に示した．副作用の定義は治験責任医師などにより因果関係の否定できないと判断されたものとした．副作用は 174 例（7.5%）に認められ，発現率はアプレピタント群（87/1169 例，7.4%）及びホスアプレピタント群（87/1143 例，7.6%）で同程度であった．

発現率が 1%以上であった副作用は便秘及びしゃっくりであり，これらの発現率はアプレピタント群及びホスアプレピタント群で同程度であった．

注入部位反応に関連した副作用がアプレピタント群に比べホスアプレピタント群で多く認められた．5 例以上認められた注入部位反応は注入部位疼痛（アプレピタント群 1/1169 例，ホスアプレピタント群 9/1143 例）及び注入部位紅斑（アプレピタント群 0/1169 例，ホスアプレピタント群 5/1143 例）であった．

表 2.7.6.5-11 副作用の発現頻度（P017L1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
副作用が発現した症例数	87	/1169	(7.4)	87	/1143	(7.6)
血液およびリンパ系障害	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
貧血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
好中球減少症	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
心臓障害	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
動悸	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
上室性頻脈	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
耳および迷路障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
回転性めまい	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
眼障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
視力障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
胃腸障害	34	/1169	(2.9)	35	/1143	(3.1)
腹痛	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
上腹部痛	2	/1169	(0.2)	3	/1143	(0.3)
便秘	23	/1169	(2.0)	23	/1143	(2.0)
下痢	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
口内乾燥	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
消化不良	2	/1169	(0.2)	5	/1143	(0.4)
心窩部不快感	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
おくび	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
糞腫	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
歯肉浮腫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
舌痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
悪心	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
嘔吐	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
全身障害および投与局所様態	7	/1169	(0.6)	21	/1143	(1.8)
無力症	0	/1169	(0.0)	4	/1143	(0.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
胸部不快感	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
胸痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
疲労	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
注入に伴う反応	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
注入部位紅斑	0	/1169	(0.0)	5	/1143	(0.4)
注入部位硬結	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
注入部位疼痛	1	/1169	(0.1)	9	/1143	(0.8)
注入部位そう痒感	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
注入部位腫脹	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
浮腫	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
末梢性浮腫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
発熱	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
肝胆道系障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
高ビリルビン血症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

因果関係の否定できない有害事象を副作用と定義する．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-13 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-11 副作用の発現頻度（P017L1）（続き 1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
免疫系障害	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
過敏症	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	1169	(0.1)	2	1143	(0.2)
ダニ皮膚炎	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
蜂巣炎	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
口腔カンジダ症	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
臨床検査	8	1169	(0.7)	12	1143	(1.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	1169	(0.3)	7	1143	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1169	(0.1)	4	1143	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1169	(0.2)	1	1143	(0.1)
血中ブドウ糖増加	3	1169	(0.3)	1	1143	(0.1)
血中カリウム減少	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
血圧上昇	0	1169	(0.0)	2	1143	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
肝酵素上昇	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
肝機能検査値異常	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
代謝および栄養障害	1	1169	(0.1)	4	1143	(0.3)
食欲不振	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
糖尿病	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
高血糖	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
低カルシウム血症	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
低ナトリウム血症	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
背部痛	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
神経系障害	8	1169	(0.7)	9	1143	(0.8)
灼熱感	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
認知障害	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
浮動性めまい	2	1169	(0.2)	4	1143	(0.3)
味覚異常	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
頭痛	3	1169	(0.3)	3	1143	(0.3)
眼振	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
嗅覚錯誤	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
傾眠	1	1169	(0.1)	2	1143	(0.2)
精神障害	4	1169	(0.3)	1	1143	(0.1)
不安	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
錯乱状態	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
不眠症	3	1169	(0.3)	0	1143	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27	1169	(2.3)	19	1143	(1.7)
発声障害	1	1169	(0.1)	0	1143	(0.0)
しゃっくり	26	1169	(2.2)	18	1143	(1.6)
咽喉絞扼感	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	3	1169	(0.3)	4	1143	(0.3)
皮膚炎	0	1169	(0.0)	1	1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

因果関係の否定できない有害事象を副作用と定義する．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-13 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-11　副作用の発現頻度（P017L1）（続き 2）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
皮膚および皮下組織障害	3	/1169	(0.3)	4	/1143	(0.3)
紅斑	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
そう痒症	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
発疹	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
血管障害	4	/1169	(0.3)	9	/1143	(0.8)
潮紅	1	/1169	(0.1)	4	/1143	(0.3)
充血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
高血圧	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
高血圧性クリーゼ	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
静脈炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
血栓性静脈炎	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

因果関係の否定できない有害事象を副作用と定義する．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-13 改変（5.3.5.1-3）]

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

死亡の原因となった有害事象発現頻度を表 2.7.6.5-12 に示した．

死亡の原因となった有害事象発現率はホスアプレピタント群では 23 例（2.0%），アプレピタント群では 26 例（2.2%）であった．これらの事象はすべて治験薬との因果関係は否定され，癌化学療法を施行された癌患者の自然経過とされた．

表 2.7.6.5-12　死亡の原因となった有害事象発現頻度（P017L1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
死亡の原因となった有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
死亡の原因となった有害事象が発現した症例数	26	/1169	(2.2)	23	/1143	(2.0)
血液およびリンパ系障害	3	/1169	(0.3)	3	/1143	(0.3)
貧血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
好中球減少症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
汎血球減少症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心臓障害	3	/1169	(0.3)	3	/1143	(0.3)
心停止	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
心肺停止	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心肺不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心筋梗塞	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃腸障害	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
腹痛	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
消化管壊死	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
吐血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
全身障害および投与局所様態	5	/1169	(0.4)	2	/1143	(0.2)
死亡	5	/1169	(0.4)	2	/1143	(0.2)
肝胆道系障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
急性肝不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
感染症および寄生虫症	4	/1169	(0.3)	8	/1143	(0.7)
胃腸炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
赤痢菌性胃腸炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肺炎	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
敗血症	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
敗血症性ショック	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
代謝および栄養障害	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
食欲不振	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
糖尿病	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
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）	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
肺の悪性新生物	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
悪性新生物進行	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
神経系障害	3	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
脳血管発作	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
痙攣	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
浮動性めまい	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
腎および尿路障害	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
腎不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
急性腎不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	/1169	(0.5)	4	/1143	(0.3)
呼吸困難	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
嚥下性肺炎	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
肺塞栓症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
呼吸停止	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸不全	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-15 改変（5.3.5.1-3）]

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-13 に示した.

重篤な有害事象は 305 例に認められ，発現率はホスアプレピタント群及びアプレピタント群で同程度であった．これらの重篤な有害事象は高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された患者によく認められたものと同様であった.

発熱性好中球減少症（アプレピタント群 27/1169 例，2.3%，ホスアプレピタント群 18/1143 例，1.6%），好中球減少症（アプレピタント群 13/1169 例，1.1%，ホスアプレピタント群 17/1143 例，1.5%），嘔吐（アプレピタント群 7/1169 例，0.6%，ホスアプレピタント群 13/1143 例，1.1%）及び脱水（アプレピタント群 9/1169 例，0.8%，ホスアプレピタント群 12/1143 例，1.0%）を除き，各事象の発現率はいずれの群においても 1%未満であった．発熱性好中球減少症，好中球減少症，嘔吐及び脱水の発現率はホスアプレピタント群及びアプレピタント群で同程度であった.

感染症および寄生虫症の発現率はアプレピタント群 2.3%及びホスアプレピタント群 2.0%であり同程度であったが，ホスアプレピタント群ではアプレピタント群と比較して敗血症（アプレピタント群 1/1169 例，0.1%，ホスアプレピタント群 5/1143 例，0.4%）及び敗血症性ショック（アプレピタント群 1/1169 例，0.1%，ホスアプレピタント群 4/1143 例，0.3%）の発現率が高かった.

ホスアプレピタント群で 4 例，アプレピタント群で 7 例の被験者に重篤な副作用が認められた．ホスアプレピタント群で認められた重篤な副作用は便秘，高血圧性クリーゼ，上室性頻脈，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝機能検査値異常であり，いずれもホスアプレピタント投与後に回復していた.

表 2.7.6.5-13　重篤な有害事象の発現頻度（P017L1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
重篤な有害事象が発現した症例数	157	/1169	(13.4)	148	/1143	(12.9)
血液およびリンパ系障害	47	/1169	(4.0)	44	/1143	(3.8)
貧血	3	/1169	(0.3)	3	/1143	(0.3)
発熱性好中球減少症	27	/1169	(2.3)	18	/1143	(1.6)
白血球減少症	2	/1169	(0.2)	4	/1143	(0.3)
好中球減少症	13	/1169	(1.1)	17	/1143	(1.5)
汎血球減少症	0	/1169	(0.0)	3	/1143	(0.3)
血小板減少症	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
心臓障害	3	/1169	(0.3)	6	/1143	(0.5)
心房細動	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心停止	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
心肺停止	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心肺不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心筋梗塞	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
動悸	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
上室性頻脈	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
耳および迷路障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
回転性めまい	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
眼障害	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
結膜出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
複視	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃腸障害	35	/1169	(3.0)	30	/1143	(2.6)
腹痛	4	/1169	(0.3)	1	/1143	(0.1)
上腹部痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
便秘	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
下痢	8	/1169	(0.7)	3	/1143	(0.3)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
嚥下障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
小腸炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
嚢腫	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃穿孔	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
穿孔性胃潰瘍	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
びらん性胃炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
胃腸出血	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
消化管壊死	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
吐血	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
血便排泄	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
痔出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
腸管閉塞	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
メレナ	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
悪心	3	/1169	(0.3)	4	/1143	(0.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-14 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-13 重篤な有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 1）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント 150 mg					
対象例数	1169			1143		
重篤な有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
胃腸障害	35	/1169	(3.0)	30	/1143	(2.6)
食道静脈瘤出血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
心臓弁閉鎖不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
口内炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
上部消化管出血	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
嘔吐	7	/1169	(0.6)	13	/1143	(1.1)
全身障害および投与局所様態	19	/1169	(1.6)	12	/1143	(1.0)
無力症	8	/1169	(0.7)	4	/1143	(0.3)
胸痛	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
死亡	5	/1169	(0.4)	2	/1143	(0.2)
疲労	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
粘膜の炎症	2	/1169	(0.2)	3	/1143	(0.3)
非心臓性胸痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
疼痛	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
発熱	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
恥骨上痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
肝胆道系障害	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
急性肝不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肝不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
高ビリルビン血症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
感染症および寄生虫症	27	/1169	(2.3)	23	/1143	(2.0)
腹部感染	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
虫垂炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
菌血症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
蜂巣炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
膀胱炎	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
感染性下痢	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胃腸炎	5	/1169	(0.4)	3	/1143	(0.3)
赤痢菌性胃腸炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
ヘルペスウイルス感染	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
帯状疱疹	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
切開部位膿瘍	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
下気道感染	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
食道カンジダ症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
会陰膿瘍	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
肺炎	9	/1169	(0.8)	3	/1143	(0.3)
術後創感染	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
腎盂腎炎	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
気道感染	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
敗血症	1	/1169	(0.1)	5	/1143	(0.4)
敗血症性ショック	1	/1169	(0.1)	4	/1143	(0.3)
上気道感染	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
尿路感染	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-14 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-13　重篤な有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 2）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント			150 mg		
対象例数	1169			1143		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
感染症および寄生虫症	27	/1169	(2.3)	23	/1143	(2.0)
創傷感染	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
障害，中毒および処置合併症	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
気管閉塞	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
創し開	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
臨床検査	3	/1169	(0.3)	7	/1143	(0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
血中クレアチニン増加	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
血中カリウム減少	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肝機能検査値異常	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
好中球数減少	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
代謝および栄養障害	17	/1169	(1.5)	22	/1143	(1.9)
食欲不振	5	/1169	(0.4)	3	/1143	(0.3)
脱水	9	/1169	(0.8)	12	/1143	(1.0)
糖尿病	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
高血糖	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
低カリウム血症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
低ナトリウム血症	2	/1169	(0.2)	5	/1143	(0.4)
栄養障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
側腹部痛	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
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）	3	/1169	(0.3)	7	/1143	(0.6)
肺の悪性新生物	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
悪性新生物進行	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
中枢神経系転移	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
腫瘍随伴症候群	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
腫瘍出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
神経系障害	7	/1169	(0.6)	5	/1143	(0.4)
脳虚血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
脳血管発作	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
認知障害	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
痙攣	1	/1169	(0.1)	2	/1143	(0.2)
浮動性めまい	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
頭蓋内出血	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
虚血性脳卒中	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
脊髄圧迫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
精神障害	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
失見当識	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
精神病性障害	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
腎および尿路障害	5	/1169	(0.4)	10	/1143	(0.9)
水腎症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-14 改変（5.3.5.1-3）]

表 2.7.6.5-13　重篤な有害事象の発現頻度（P017L1）（続き 3）

解析対象集団：APaT

投与群	アプレピタント 150 mg					
対象例数	1169			1143		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	(%)	発現例数	対象例数	(%)
腎および尿路障害	5	/1169	(0.4)	10	/1143	(0.9)
腎不全	2	/1169	(0.2)	3	/1143	(0.3)
急性腎不全	1	/1169	(0.1)	3	/1143	(0.3)
慢性腎不全	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
腎機能障害	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
尿閉	2	/1169	(0.2)	0	/1143	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16	/1169	(1.4)	10	/1143	(0.9)
誤嚥	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
息詰まり	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸困難	5	/1169	(0.4)	2	/1143	(0.2)
鼻出血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
喀血	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
しゃっくり	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
水気胸	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
胸水	2	/1169	(0.2)	2	/1143	(0.2)
嚥下性肺炎	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
肺臓炎	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
肺塞栓症	1	/1169	(0.1)	1	/1143	(0.1)
肺血栓症	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸停止	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
呼吸窮迫	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
呼吸不全	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
紅斑	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
血管障害	6	/1169	(0.5)	10	/1143	(0.9)
動脈閉塞性疾患	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
動脈血栓症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
動脈硬化症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
深部静脈血栓症	0	/1169	(0.0)	2	/1143	(0.2)
潮紅	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
高血圧	1	/1169	(0.1)	0	/1143	(0.0)
高血圧性クリーゼ	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
低血圧	2	/1169	(0.2)	1	/1143	(0.1)
起立性低血圧	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	3	/1169	(0.3)	0	/1143	(0.0)
末梢血管塞栓症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)
血栓症	0	/1169	(0.0)	1	/1143	(0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 12.0を用いて読み替えた．

各被験者を該当する各PTで1例として数えた．同一のSOC内で複数のPTに該当する被験者は，そのSOCで1例として数えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Tabel 12-14 改変（5.3.5.1-3）]

(3)　他の重要な有害事象

重篤な注入部位紅斑，注入部位硬結は認められなかった．注射部位疼痛の発現率に投与群間で有意な差はなかった．一方，ホスアプレピタント群はアプレピタント群と比較して，血

栓性静脈炎の発現率が有意に高かった．血栓性静脈炎の発現日の中央値は投与後 7 日［最低値－最大値：1 日－16 日］であった．

3） 臨床検査値

血小板減少，アルカリホスファターゼ減少，アミノトランスフェラーゼ増加，グルコース増加が投与後 6～8 日に比較的多く認められた．多くの臨床検査項目は投与後 14～19 日には投与前値あるいはその付近まで回復した．投与前値からの変化の平均値は投与後 6～8 日，投与後 14～29 日のいずれにおいても両群間で概ね同程度であった．

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

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数）について，臨床的に有意と考えられる変化が認められた症例は両群間で概ね同程度であった．

2.7.6.5.5 結論

（1） 有効性の結論

ホスアプレピタント 150 mg レジメン（1 日目：ホスアプレピタント 150 mg IV，オンダンセトロン 32 mg IV 及びデキサメタゾン 12 mg PO；2 日目：デキサメタゾン 8 mg PO 1 日 1 回；3～4 日目デキサメタゾン 8 mg PO 1 日 2 回）は：

1. 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対して，全期間（シスプラチン投与後 120 時間）における Complete Response の患者割合でアプレピタント 3 日間レジメン（1 日目：アプレピタント 125 mg PO；オンダンセトロン 32 mg IV 及びデキサメタゾン 12 mg PO；2～3 日目：アプレピタント 80 mg PO 1 日 1 回及びデキサメタゾン 8 mg PO 1 日 1 回；4 日目：デキサメタゾン 8 mg PO 1 日 1 回）と比べて非劣性であることが検証された．
2. 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対して，遅発期（シスプラチン投与後 25～120 時間）における Complete Response の患者割合でアプレピタント 3 日間レジメンと比べて非劣性であることが検証された．
3. 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対して，全期間における嘔吐なしの患者割合でアプレピタント 3 日間レジメンと比べて非劣性であることが検証された．
4. 全期間の Complete Response の患者割合及び嘔吐なしの患者割合に関して，年齢（55 歳未満／55 歳以上），性別，人種（白人，黒人，アジア人，混血，その他）及びシスプ

ラチン投与 1 日目における高度又は中等度抗悪性腫瘍剤の併用の有無別のサブグループ解析では，アプレピタント 3 日間レジメンの有効性と同程度であった．

(2) 安全性の結論

ホスアプレピタント及びアプレピタントの市販製剤で認められている臨床所見及び臨床検査に関する有害事象と本治験で認められた有害事象が全般的に同程度であったことから，高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対して使用されるホスアプレピタント 150 mg レジメン（1 日目：ホスアプレピタント 150 mg IV，オンダンセトロン 32 mg IV 及びデキサメタゾン 12 mg PO；2 日目：デキサメタゾン 8 mg PO 1 日 1 回；3～4 日目デキサメタゾン 8 mg PO 1 日 2 回）の忍容性は全般的に良好であった．

2.7.6.6 青少年の悪性腫瘍患者を対象とした催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対するアプレピタントの安全性，忍容性及び有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験（P097）（参考資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（P097）

治験の標題	青少年の悪性腫瘍患者を対象とした催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対するアプレピタントの安全性，忍容性及び有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験
治験実施計画書番号	P097
治験実施施設	10 施設（米国，オーストラリア，ブラジル）
治験期間	2004 年 4 月 [redacted] 日～2007 年 3 月 [redacted] 日
目的	主目的： 初回コースの治験薬投与期間及び治験薬投与期間終了後 14 日間において，1 件以上の副作用を発現したアプレピタントを含む 3 剤併用療法若しくは標準治療を施行された青少年の患者割合の差を評価する． 副次目的： 1) 治験薬投与期間及び治験薬投与期間後 14 日間において，重篤な有害事象又は重篤な副作用が発現した患者，あるいは副作用により治験を中止した患者の割合を確認する． 2) CINV の予防に対するアプレピタントの有効性を確認する． 3) 青少年の悪性腫瘍患者におけるアプレピタントの血漿中薬物濃度及び薬物動態を確認する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較
治験方法	本治験は，催吐性がん化学療法の治療を受ける 12 歳以上 17 歳以下の青少年の悪性腫瘍患者における CINV の予防に対する安全性，忍容性，血漿中濃度プロファイル及び有効性を評価するプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であり，第 1 部及び第 2 部で構成される．第 1 部は，アプレピタント 3 剤併用療法群と標準治療群の 2 つの投与群を設定して盲検下で実施した初回コースと，アプレピタント 3 剤併用療法群のみを設定し非盲検下で継続投与を行った 2 コース目以降のコース 2～10 からなる．また，第 2 部は，アプレピタント 3 剤併用療法群のみを設定し，非盲検下で実施した初回コースと継続投与を行った 2 コース目以降のコース 2～10 からなる．
被験者数	アプレピタント群　標準治療群　計 スクリーニング 不適格例：　2 名 登録例：　合計　32 名　18 名　50 名 男性　24 名（12～19 歳）　12 名（12～17 歳）　36 名 女性　8 名（12～17 歳）　6 名（11～17 歳）　14 名 なお，初回コースに組み入れられた被験者数は第 1 部で 46 名（標準治療群 18 名，アプレピタント群 28 名），第 2 部で 4 名（アプレピタント群 4 名）の計 50 名（標準治療群 18 名，アプレピタント群 32 名），コース 2～10 に組み入れられた被験者数は 45 名（アプレピタント群のみ）であった．

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（P097）（続き 1）

被験者数（続き）

解析対象集団：登録集団

投与群 / 症例区分	標準治療群 該当者数	(%)	125 / 80 mg群 該当者数	(%)
初回コース				
対象者数	18		32	
コース完了後に治験を中止した被験者数	0	(0.0)	3	(9.4)
不適格であることが判明したため	0	(0.0)	1	(3.1)
同意撤回のため	0	(0.0)	1	(3.1)
がん化学療法を拒否したため	0	(0.0)	1	(3.1)
治験継続者数[a)]	0	(0.0)	1	(3.1)
中止・脱落者数	0	(0.0)	1	(3.1)
その他	0	(0.0)	1	(3.1)
コース完了後，次コースへ移行した被験者数	18	(100.0)	27	(84.4)

a) 1コース目で治験継続者として集計した1名は，複数回コースに移行した被験者であり，コース完了後，次コースへ移行した被験者として集計するべきものである．

解析対象集団：登録集団

投与群 / 症例区分	125 / 80 mg群 該当者数	(%)
コース2～10		
対象者数	45	
コース完了後に治験を中止した被験者数	25	(55.6)
がん化学療法を完了したため	20	(44.4)
除外基準に抵触する治療を必要としたため	2	(4.4)
がん化学療法無効のため	1	(2.2)
がん化学療法を拒否したため	2	(4.4)
治験を完了した被験者数	11	(24.4)
中止・脱落者数	9	(20.0)
その他	5	(11.1)
同意撤回のため	2	(4.4)
治験実施計画書から逸脱したため	2	(4.4)

選択基準

初回コース

1) 12 歳以上 18 歳未満の患者
2) 悪性腫瘍と診断され，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催吐性がん化学療法を施行予定の患者．ただし，以前のがん化学療法において悪心・嘔吐が認められ，今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者も登録可能とする．
3) 妊娠の可能性がある場合，治験前来院時の血清，尿による妊娠検査で陰性であった患者
4) 経口避妊薬を服薬している患者は，少なくとも治験開始前 14 日以内から治験薬最終投与後 14 日目まで適切な二重式バリア避妊法を使用することに同意すること．
5) Karnofsky score が 60 以上の患者
6) 推定余命 3 カ月以上の患者
7) 試験の質問票及び日誌を読み，理解し，記載することができる患者
8) 治験手順を理解し，小児のアセント文書により本治験への参加に同意しており，両親又は法的後見人が子供（患者）が治験に参加することについて書面により同意している患者

2 コース目以降（任意の継続試験）

1) 治験責任医師により次コースへ参加することが適切であると判断され，不当なリスクが生じない患者
2) 前コースのがん化学療法及び治験手順が問題なく完了している患者
3) 初回コースと同一のがん化学療法を受ける患者（抗悪性腫瘍剤の減量は可能とした）

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（P097）（続き 2）

除外基準	初回コース 1) 精神的不能者，著明な情動障害又は精神障害があり，治験責任医師が治験対象として不適当と判断した患者 2) マリファナを含む違法薬物乱用者またはアルコール中毒患者（DSM-IV 基準を用いて定義）と治験責任医師が判断した患者 3) がん化学療法と共に幹細胞移植による救済治療を受ける患者 4) アプレピタントの治験に参加した患者，又は過去 4 週間以内に承認されていない薬（治験薬）を投与した患者 5) アプレピタント，デキサメタゾン，オンダンセトロン，又はその他の 5-HT_3 受容体拮抗剤に対するアレルギーを有する患者 6) 下記の臨床検査値異常を呈する患者 (1) 絶対好中球数が 1000 /mm^3 未満 (2) 血小板数が 100,000 /mm^3 未満 (3) AST が正常値上限の 5.0 倍超 (4) ALT が正常値上限の 5.0 倍超 (5) ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超 (6) クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍超 7) 治験結果に影響を与える，又は治験薬の投与により不当なリスクが増大する疾患の既往があると治験責任医師が判断した患者 8) 肺炎などの活動性の感染症，又は悪性腫瘍を除くコントロール不良性疾患（糖尿病性ケトアシドーシス，腸閉塞など）を有し，治験結果に影響を与える，又は治験薬の投与により不当なリスクが増大する疾患の既往があると治験責任医師が判断した患者 9) 治験開始前 48 時間以内に以下の制吐薬を使用した患者 (1) 5-HT_3 受容体拮抗剤（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） (2) フェノチアジン（例；プロクロルペラジン，フルフェナジン，ペルフェナジン，thiethylperazine，クロルプロマジン） (3) ブチロフェノン（例；ハロペリドール又はドロペリドール） (4) ベンズアミド（例；メトクロプラミド又はアリザプリド） (5) ドンペリドン (6) カンナビノイド（例；マリノール） 10) 治験開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン又はオピオイド療法を使用した患者（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）ただし，少なくとも治験開始前 48 時間より前にベンゾジアゼピンの投与又はオピオイド療法を開始している場合は，継続投与可能とした． 11) 治験開始前 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，少なくとも治験開始前 72 時間より以前から連日コルチコステロイド療法を受けている患者の場合は，ステロイドの用量がプレドニゾロン換算 10 mg/日を超えなければ継続投与可能とした． 12) 下記の薬剤を継続投与している患者，又は治験開始前 7 日以内に投与した患者 (1) テルフェナジン (2) シサプリド (3) アステミゾール (4) ピモジド (5) クラリスロマイシン（アジスロマイシン，エリスロマイシン，ロキシスロマイシンは使用可能とした） (6) ケトコナゾール又はイトラコナゾール（フルコナゾールは使用可能とした） (7) アミフォスチン (8) マリノール 13) 下記の薬剤を継続投与している患者，又は治験開始前 30 日以内に投与した患者 (1) バルビツール酸 (2) リファンピシン又はリファブチン

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（P097）（続き 3）

除外基準（続き）	(3) フェニトイン又はカルバマゼピン (4) セントジョーンズワート 14) 全身性真菌感染症又はコントロール不良の糖尿病などの合併症によりデキサメタゾン 4 日間投与ができない患者 2 コース目以降（任意の継続試験） 1) 妊娠検査が陽性の患者 2) 肺炎などの活動性の感染症，又は糖尿病性ケトアシドーシスなどのコントロール不良性疾患（悪性腫瘍は除く）を有する患者 3) テルフェナジン，シサプリド，アステミゾール，ピモジド，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール，バルビツール酸系製剤，リファンピシン，リファブチン，フェニトイン，カルバマゼピン，アミフォスチン，マリノール，セントジョーンズワートを使用開始した患者 4) 下記の臨床検査値異常を呈する患者 －絶対好中球数が 1,000/mm^3 未満 －血小板数が 100,000/mm^3 未満 －AST が正常値上限の 5 倍超 －ALT が正常値上限の 5 倍超 －ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超 －クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍超
投与方法	【アプレピタント 3 剤併用療法群（以下，アプレピタント群）】 投与 1 日目：アプレピタント 125 mg 1 日 1 回 経口投与 オンダンセトロン 0.15 mg/kg 1 日 3 回 静脈内投与 デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回 経口投与 投与 2 日目：アプレピタント 80 mg 1 日 1 回 経口投与 オンダンセトロン 0.15 mg/kg 1 日 3 回 静脈内投与 デキサメタゾン 4 mg 1 日 1 回経口投与 投与 3 日目：アプレピタント 80 mg 1 日 1 回経口投与 デキサメタゾン 4 mg 1 日 1 回経口投与 投与 4 日目：デキサメタゾン 4 mg 1 日 1 回経口投与 【標準治療群】 投与 1 日目：オンダンセトロン 0.15 mg/kg 1 日 3 回 静脈内投与 デキサメタゾン 16 mg 1 日 1 回 経口投与 投与 2 日目：オンダンセトロン 0.15 mg/kg 1 日 3 回 静脈内投与 デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回経口投与 投与 3 日目：デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回経口投与 投与 4 日目：デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回経口投与
評価基準	安全性： 試験の主要な目的として，初回コースの治験薬投与期間と治験薬投与期間後 14 日間における副作用（臨床所見又は臨床検査値）発現率を評価した．催吐性抗悪性腫瘍剤の投与後 6～8 日目及び 19～29 日目の来院日に，被験者の有害事象及び忍容性をモニタリングした．すべての有害事象の分析には Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 を使用した．安全性の副次的な目的は，治験薬投与期間と治験薬投与期間後 14 日間における重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率（臨床所見又は臨床検査値），及び副作用により治験を中止した患者の割合を評価した． 任意の非盲検複数コース継続投与では，重篤な有害事象，副作用，治験中止に至った有害事象のみを評価した． 有効性： 試験の副次的な目的として，CINV の予防に対するアプレピタント 3 剤併用療法の有効性を推定した．患者は催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 5 日間にわたり毎日日誌を記録した（初回コースのみ）．日誌には，嘔吐の発現回数及び発現した悪心又は嘔吐の治療目的に使用された救済治療をすべて記録した．初回コースの 6～8 日目の来院日には，悪心が患者の日常生活に与えた影響を評価した．主たる有効性評価項目は催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（P097）（続き 4）

評価基準（続き）	の Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）とした．任意の非盲検複数コース継続投与では，一部の有効性データのみを収集した（初回コース以降は，日誌を記載していない）． 薬物動態： 青少年の悪性腫瘍患者におけるアプレピタントの血漿中薬物濃度及び薬物動態を評価した．アプレピタントの薬物濃度分析用の血漿サンプルは，72 時間までの所定の時期に静脈より採取した．採血時期は，1 日目のアプレピタントの投与前（2 時間前），投与後 1 時間（催吐性抗悪性腫瘍剤投与前），2 時間，3 時間，4 時間，8 時間，12 時間及び 24 時間並びに 2 日目及び 3 日目のアプレピタント投与後 24 時間とした．
治験スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照
統計的手法	初回コース 安全性： 主要な安全性評価項目は，治験薬を 1 回以上服薬し，催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された 12～17 歳の青少年悪性腫瘍患者のうち，治験薬投与期間及び治験薬投与期間後 14 日間の間に治験薬と関連のある有害事象（臨床所見又は臨床検査値）を 1 件でも発現した患者の割合であった．この割合の群間差及び正確法に基づく差の 95％信頼区間を Proc-Statxact（Cytel Software, Cambridge, MA）の Chang and Zhang 法を用いて算出した．さらに副次的な安全性評価項目は，治験薬投与期間及び治験薬投与期間後 14 日間の間に発現した重篤な有害事象（臨床所見又は臨床検査値），治験薬と関連のある重篤な有害事象（臨床所見又は臨床検査値），及び治験中止の原因となった有害事象（臨床所見又は臨床検査値）の患者の割合とした． 有効性： 主要な有効性評価項目は，初回コースの全期間（抗悪性腫瘍剤の投与開始後 0～120 時間）での Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合であった．すべての有効性評価項目は，（1）催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された（2）治験薬を 1 回でも投与された（3）治療後有効性評価を 1 回でも実施された，Modified Intention-to-treat（MITT）で評価した．さらに，MITT での結果を補強するため，全期間における Complete Response のみ Per-protocol でも評価した．Per-protocol は MITT の部分集団であり，MITT からプロトコールの逸脱が確認された患者を除外した． 薬物動態： 薬物動態の主目的は，青少年の悪性腫瘍患者におけるアプレピタントの薬物動態（AUC24h，Cmax，C24h，C48h，C72h 及び Tmax）を評価であった． コース 2～10 安全性： 臨床所見又は臨床検査値の有害事象の割合を全期間（コース 2～10）及びコースごとに集計した．信頼区間は算出しなかった． 臨床検査値は，NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events を用いて評価した． 有効性： 嘔吐なしの患者割合及び悪心なしの患者割合は，それぞれ Clopper-Pearson 正確法に基づいた 95%信頼区間とともに示した． 初回の嘔吐までの時間（コース）及び初回の悪心までの時間（コース）は Kaplan-Meier 曲線で示した．Kaplan-Meier 曲線は，各コースまでに嘔吐なし又は悪心なしであった患者の割合を示す． 所定コースで同意撤回又は中止した患者は，以降のコースの解析から除外した． 一度，患者がコースを脱落すると，その患者は以降のコースの解析から除外した．

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（P097）

時期 / 項目	治験開始前†	化学療法開始からの時間																
		1日目											2日目	3日目	4日目	5～6‡日目	6～8§日目	19～29§日目
		2.5時間前	2時間前	1時間前	0.5時間前	開始時	1時間後	2時間後	3時間後	3.5時間後	6時間後	7.5時間後						
既往歴	X																	
文書同意取得／小児アセント取得	X																	
身体検査，心電図検査（12誘導）‖	X																	
バイタルサイン，体重‡‡	X	X															X	X
臨床検査#	X																X	X
臨床検査の結果の確認		X															X	X
Prehydration			X	———	———	X												
アプレピタント又はプラセボ投与				X														
オンダンセトロン投与¶					X					X		X						
デキサメタゾン投与					X													
初回の催吐性がん化学療法剤の投与						X												
追加のがん化学療法剤の投与（処方されている場合）													X					
アプレピタント又はプラセボ投与													X	X				
オンダンセトロン投与¶													X					
デキサメタゾン又はプラセボ投与													X———	———	X			
救済治療（必要な場合）						X	———	———	———	———	———	———	———	———	———	X		
日々の連絡													X———	———	———	X		
日誌への記入（嘔吐）						X	———	———	———	———	———	———	———	———	———	X		
悪心評価																	X	
日誌への記入（救済治療）						X	———	———	———	———	———	———	———	———	———	X		
治験薬の残薬数確認																	X	
有害事象の確認	X	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	X
薬物動態用採血††			X	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	X				

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（P097）（続き）

† 催吐性がん化学療法より 1 カ月以内
‡ 治験薬投与後 6 日目から 8 日目の来院が 6 日目に行われなかった場合のみ，電話連絡を行う．
§ 当該期間内で一度来院
‖ 治験の終了時，又は中止時にも行う．
¶ オンダンセトロン 0.15 mg/kg は化学療法剤の投与を行う 30 分前に投与し，初回投与の 4 及び 8 時間後に再び投与する（治験薬投与 1 日目又は 2 日目）．（一日当たりの最大量 32 mg）．
♯ Appendix 5 参照．治験開始前は治験薬投与開始前 7 日以内に実施し，妊娠可能な女性には妊娠検査も行う．
†† 任意の薬物動態評価を受ける被験者は，治験薬投与開始 2 時間前，治験薬投与 1 日目のアプレピタント投与より 1 時間後（催吐性がん化学療法注入前），2，3，4，8，12 及び 24 時間後，アプレピタント投与 2 日目及び 3 日目の投与 24 時間後の計 10 回，追加採血を行う．
‡‡ 体重測定は治験開始前及び治験終了時又は治験中止時にのみ行う．

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

登録被験者数は 50 名（標準治療群 18 名，アプレピタント群 32 名）であった．初回コースに組み入れられた被験者数は第 1 部で 46 名（標準治療群 18 名，アプレピタント群 28 名），第 2 部で 4 名（アプレピタント群 4 名）の計 50 名（標準治療群 18 名，アプレピタント群 32 名）であり，このうちコース 2～10 に組み入れられた被験者数は 45 名（アプレピタント群のみ）であった．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に登録した被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示した．

表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（P097）

解析対象集団：登録集団

項目	分類	標準治療群	125 / 80 mg群	合計
対象者数		18	32	50
性別	男性	12 (66.7)	24 (75.0)	36 (72.0)
	女性	6 (33.3)	8 (25.0)	14 (28.0)
年齢（歳）	<12	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.0)
	12 - <15	8 (44.4)	13 (40.6)	21 (42.0)
	15 - 17	9 (50.0)	17 (53.1)	26 (52.0)
	>17	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (4.0)
	平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 1.91	15.0 ± 1.73	14.9 ± 1.79
	中央値	14.5	15.0	15.0
	最小値 - 最大値	11 - 17	12 - 19	11 - 19
人種	黒人	4 (22.2)	4 (12.5)	8 (16.0)
	ヒスパニック	3 (16.7)	8 (25.0)	11 (22.0)
	混血	3 (16.7)	5 (15.6)	8 (16.0)
	アメリカ人	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.0)
	白人	8 (44.4)	14 (43.8)	22 (44.0)

（ ）内は%を示す．

2.7.6.6.3 有効性の結果

本試験の副次目的は，CINV に対するアプレピタント 3 剤併用療法の有効性を確認することであった．主たる有効性の評価は，初回コースの抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間（全期間）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

(1) 初回コース

a) Complete Response

第 1 部初回コースの MITT 対象集団における Complete Response の患者割合を表 2.7.6.6-4 に示した．全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても，アプレピタント群の Complete Response の患者割合は標準治療群と比較して高かった．しかし，アプレピタント群と標準治療群の 95%信頼区間は重なっていた．本試験のアプレピタント群及び標準治療群の Complete Response の患者割合は，特に遅発期において，高度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与された成人患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（P052 及び P054）の Complete Response の患者割合と比較して低かった．遅発期における Complete Response の患者割合は本試験ではアプレピタント群 35.7%，標準治療群 5.6%であり，P052 試験（P054 試験）ではアプレピタント群 75%（68%），標準治療群 56%（47%）であった．また，Complete Response の患者割合は Per-protocol 対象集団でも評価した．その結果，Per-protocol 対象集団の Complete Response の患者割合は MITT 対象集団と概ね同程度であった．

b) 嘔吐なし

第 1 部初回コースの MITT 対象集団における嘔吐なしの患者割合を表 2.7.6.6-5 に示した．全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても，アプレピタント群の嘔吐なしの患者割合は標準治療群と比較して高かった．しかし，Complete Response の患者割合と同様，アプレピタント群と標準治療群の 95%信頼区間は重なっていた．

c) 悪心なし

第 1 部初回コースの MITT 対象集団における悪心なしの患者割合を表 2.7.6.6-6 に示した．全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても，アプレピタント群の悪心なしの患者割合は標準治療群と比較して高かった．しかし，アプレピタント群と標準治療群の 95%信頼区間は重なっていた．

d) 初回嘔吐までの時間

第 1 部初回コースの MITT 対象集団において，全期間における初回嘔吐までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 に示した．初回嘔吐までの時間はアプレピタント群の方が標準療法群よりも長かった．抗悪性腫瘍剤投与から 15 時間後までは，アプレピタント群及び標準治療群の推移は類似していた．その後のアプレピタント群の嘔吐なしの時間は標準治療群より長かった．

e） 嘔吐の頻度

第 1 部初回コースの MITT 対象集団における嘔吐頻度別患者割合を表 2.7.6.6-7 に示した．嘔吐回数が 0 回の患者割合はアプレピタント群が標準治療群を上回り，1 回以上の各頻度での患者割合は，アプレピタント群が標準治療群を下回っていた．

f） 救済治療なし

第 1 部初回コースの MITT 対象集団における救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.6-8 に示した．全期間，急性期及び遅発期のいずれにおいても，アプレピタント群の救済治療なしの患者割合は標準治療群と比較して高かった．しかし，アプレピタント群と標準治療群の 95%信頼区間は重なっていた．

g） 初回の救済治療までの時間

第 1 部初回コースの MITT 対象集団において，全期間における初回の救済治療までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示した．初回の救済治療までの時間はアプレピタント群の方が標準療法群よりも長かった．抗悪性腫瘍剤投与後 8 時間から 12 時間までは，アプレピタント群及び標準治療群の推移は類似していた．その後のアプレピタント群の救済治療なしの時間は標準治療群より長かった．

(2) コース 2～10

各コースにおいて，嘔吐及び悪心の評価を 6 日目及び 8 日目に行った．

a） 嘔吐なし

嘔吐なしの患者割合は，すべてのコースで 50%を超えており，また第 1 部初回コースのアプレピタント群（32.1%）よりも高かった．コース 6～10 に登録された被験者は少なく，これらのコースでは嘔吐は見られなかった．

b） 悪心なし

悪心なしの患者割合は，すべてのコースで 60%を超えており，また第 1 部初回コースのアプレピタント群（44.4%）よりも高かった．コース 5～10 に登録された被験者は少なく，これらのコースでは悪心は見られなかった．

c） 初回の嘔吐までの時間（コース）

初回コースでの嘔吐に関わらず複数コースに登録されたすべての患者を対象とした．嘔吐はコース 5 までに発現した．

d) 初回の悪心までの時間（コース）

初回コースでの悪心に関わらず複数コースに登録されたすべての患者を対象とした．悪心はコース 5 までに発現した．

表 2.7.6.6-4 Complete Response の患者割合（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

評価対象期間	投与群	Complete Responseの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	標準治療群	1 /18	(5.6)	[0.1 , 27.3]
	125 / 80 mg群	8 /28	(28.6)	[13.2 , 48.7]
急性期	標準治療群	7 /18	(38.9)	[17.3 , 64.3]
	125 / 80 mg群	17 /28	(60.7)	[40.6 , 78.5]
遅発期	標準治療群	1 /18	(5.6)	[0.1 , 27.3]
	125 / 80 mg群	10 /28	(35.7)	[18.6 , 55.9]

( ) 内は%を示す.

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

全期間：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間

急性期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間

遅発期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間

表 2.7.6.6-5 嘔吐なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

評価対象期間	投与群	嘔吐なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	標準治療群	1 /18	(5.6)	[0.1 , 27.3]
	125 / 80 mg群	9 /28	(32.1)	[15.9 , 52.4]
急性期	標準治療群	8 /18	(44.4)	[21.5 , 69.2]
	125 / 80 mg群	18 /28	(64.3)	[44.1 , 81.4]
遅発期	標準治療群	1 /18	(5.6)	[0.1 , 27.3]
	125 / 80 mg群	11 /28	(39.3)	[21.5 , 59.4]

( ) 内は%を示す.

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

嘔吐なし：嘔吐の発現なし

全期間：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間

急性期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間

遅発期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間

表 2.7.6.6-6　悪心なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

評価対象期間	投与群	悪心なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	標準治療群	3 /17	(17.6)	[3.8 , 43.4]
	125 / 80 mg群	12 /27	(44.4)	[25.5 , 64.7]

（ ）内は%を示す.

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

悪心なし：普段の生活に困るような悪心なし

図 2.7.6.6-1　Kaplan-Meier 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

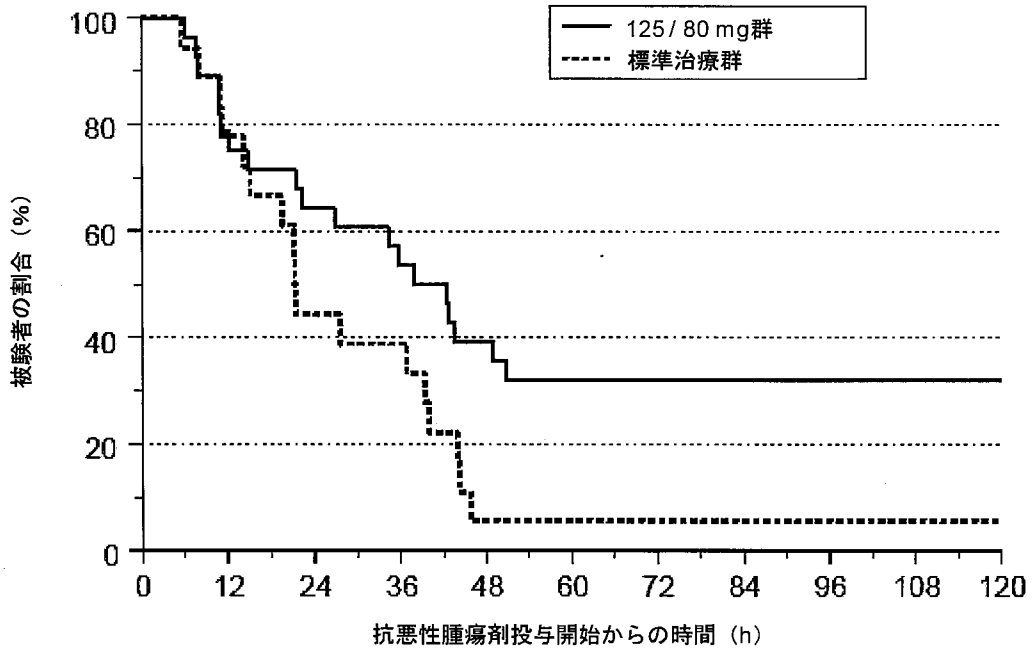


表 2.7.6.6-7　全期間の嘔吐頻度別患者割合（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

評価対象期間	投与群	嘔吐の頻度（回）						対象者数
		0		1, 2		>=3		
全期間	標準治療群	1	(5.6)	4	(22.2)	13	(72.2)	18
	125 / 80 mg群	9	(32.1)	3	(10.7)	16	(57.1)	28

（ ）内は%を示す.

嘔吐の頻度：救済治療の有無は問わない

全期間：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間

表 2.7.6.6-8　救済治療なしの患者割合（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT

評価対象期間	投与群	救済治療なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	標準治療群	4 /18	(22.2)	[6.4 , 47.6]
	125 / 80 mg群	12 /28	(42.9)	[24.5 , 62.8]
急性期	標準治療群	11 /18	(61.1)	[35.7 , 82.7]
	125 / 80 mg群	20 /28	(71.4)	[51.3 , 86.8]
遅発期	標準治療群	5 /18	(27.8)	[9.7 , 53.5]
	125 / 80 mg群	14 /28	(50.0)	[30.6 , 69.4]

（ ）内は%を示す.

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

救済治療なし：救済治療の施行なし

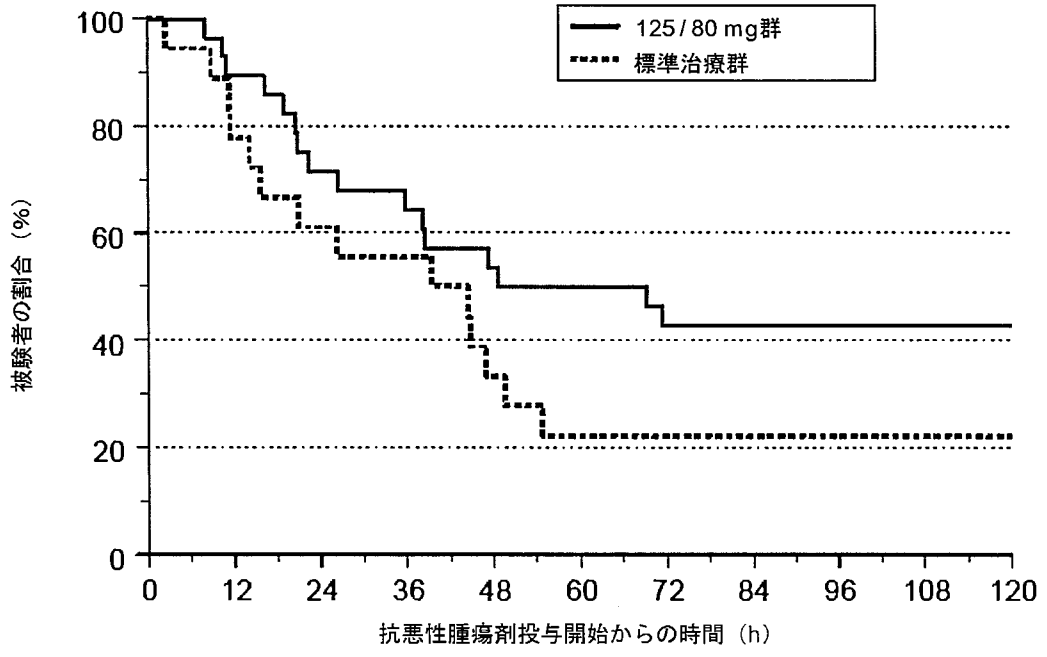
全期間：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間

急性期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間

遅発期：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間

図 2.7.6.6-2　Kaplan-Meier 法による全期間の救済治療なしの患者割合の推移（P097：第 1 部，初回コース）

解析対象集団：MITT



2.7.6.6.4 安全性の結果

本試験では治験薬との因果関係は 5 段階（明らかに関連あり，多分関連あり，関連ありそうな，多分関連なし，関連なし）で判定し，因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，又は「関連ありそうな」と判定された有害事象を副作用と定義し，［CLINICAL STUDY REPORT（5.3.5.1-4）］及び［Statistical Report（5.3.5.1-5）］ではこの結果を提示していたが，本項では「関連なし」と判定された有害事象以外を副作用と定義して再集計した結果を示した．この再集計した結果については，［Statistical Update Report（5.3.5.1-6）］として別途まとめた．

1） 有害事象

（1） 有害事象の要約

初回コースの有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約を表 2.7.6.6-9 に示した．初回コースの有害事象の発現率は，標準治療群 77.8%（14/18 名），125/80 mg 群 84.4%（27/32 名）であった．初回コースの副作用の発現率は，標準治療群 16.7%（3/18 名），125/80 mg 群 25.0%（8/32 名）であった．初回コースの重篤な有害事象の発現率は，標準治療群 16.7%（3/18 名），125/80 mg 群 31.3%（10/32 名）であった．初回コースの有害事象による投与中止例はいずれの群にも認められなかった．初回コースの死亡例は，標準治療群に 1 名認められ，125/80 mg 群には認められなかった．なお，コース 2 以降の選択基準として，初回コースと同一のがん化学療法を受ける患者と設定していたが，標準治療群に認められた死亡例 1 名は初回コースの治験薬投与終了後にがん化学療法を変更したためコース 2 には移行せず，初回コースの治験薬投与終了後 111 日目に試験を中止し，試験中止後 4 日目に死亡に至った被験者である．

コース 2～10 の有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約を表 2.7.6.6-10 に示した．コース 2～10 の有害事象の発現率は 125/80 mg 群 44.4%（20/45 名）であった．コース 2～10 の副作用の発現率は 125/80 mg 群 2.2%（1/45 名）であった．コース 2～10 の重篤な有害事象の発現率は 125/80 mg 群 42.2%（19/45 名）であった．コース 2～10 の有害事象による投与中止例，死亡例は認められなかった．

第 1 部初回コースにおける有害事象（臨床所見）の発現頻度の差を表 2.7.6.6-11 に示した．125/80 mg 群の副作用発現率から標準治療群の副作用発現率を減じた差は 11.9%であり，この差の 95%信頼区間は（-15.9%，35.8%）であった．重篤な有害事象は，標準治療群で 16.7%（3/18 名），125/80 mg 群で 32.1%（9/28 名）に認められ，125/80 mg 群で 1 名のみ治験薬投与との因果関係が否定されなかった．

表 2.7.6.6-9 有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P097：初回コース）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療群		125 / 80 mg群	
対象者数	18		32	
有害事象発現例	14	(77.8)	27	(84.4)
重篤な有害事象発現例	3	(16.7)	10	(31.3)
有害事象による投与中止例	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現例[a)]	3	(16.7)	8	(25.0)
重篤な副作用発現例[a)]	0	(0.0)	1	(3.1)
副作用による投与中止例[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止例[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡例[b)]	1	(5.6)	0	(0.0)

（ ）内は%を示す.

3名の被験者（割付番号：[redacted], [redacted], [redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした.

a) 因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用 として集計した.

b) 被験者（割付番号：[redacted]）について，コース2以降の選択基準として初回コースと同一のがん化学療法を受ける患者と設定していたが，初回コース終了後にがん化学療法を変更したためコース2には移行せず，初回コースでの最終の治験薬投与終了後111日目に試験を中止し，試験中止後4日目に死亡した．ただし，本被験者の死亡に至った有害事象は試験中止までに認められたため，死亡に至った有害事象として集計した.

引用：[Statistical Update Report 表 2.2-1（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-10 有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の要約（P097：コース 2～10）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125 / 80 mg群
対象者数	45
有害事象発現例	20 (44.4)
重篤な有害事象発現例	19 (42.2)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0 (0.0)
副作用発現例[a)]	1 (2.2)
重篤な副作用発現例[a)]	1 (2.2)
副作用による投与中止例[a)]	0 (0.0)
重篤な副作用による投与中止例[a)]	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)

（ ）内は%を示す.

3名の被験者（割付番号：[redacted], [redacted], [redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした.

a) 因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用 として集計した.

引用：[Statistical Update Report 表 2.2-2（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-11 有害事象（臨床所見）の発現頻度の差（P097：第 1 部，初回コース）
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療群	125 / 80 mg群	差及び差の95%信頼区間[b) c)]
対象者数	18	28	
副作用発現例[a)]	3 (16.7)	8 (28.6)	11.9 [-15.9 , 35.8]
重篤な有害事象発現例	3 (16.7)	9 (32.1)	15.5 [-12.7 , 39.6]
重篤な副作用発現例[a)]	0 (0.0)	1 (3.6)	3.6 [-14.8 , 18.6]
副作用による投与中止例[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0 [-18.5 , 12.9]

（ ）内は%を示す.

3名の被験者（割付番号：[redacted], [redacted], [redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした.

a) 因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.

b) 125 / 80 mg群－標準治療群

c) Chang and Zhangの方法により算出した.

引用：[Statistical Update Report 表 2.2-3（5.3.5.1-6）]

(2) 有害事象の分析

初回コースの有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）を表 2.7.6.6-12 に示した．このうち標準治療群に比べて 125/80 mg 群で発現率が 10%以上高い事象は，発熱性好中球減少症，上腹部痛，疲労，粘膜の炎症，浮動性めまい，頭痛，しゃっくりであった．発熱性好中球減少症は標準治療群 11.1%（2/18 名），125/80 mg 群 25.0%（8/32 名），上腹部痛は標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 15.6%（5/32 名），疲労は標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 15.6%（5/32 名），粘膜の炎症は標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 12.5%（4/32 名），浮動性めまいは標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 15.6%（5/32 名），頭痛は標準治療群 5.6%（1/18 名），125/80 mg 群 18.8%（6/32 名），しゃっくりは標準治療群 5.6%（1/18 名），125/80 mg 群 18.8%（6/32 名）であった．

また，初回コースにおいて，125/80 mg 群で 10%以上に認められた有害事象（臨床所見及び臨床検査値）のうち，因果関係が否定できず，標準治療群に比べて 125/80 mg 群で発現率が 5%以上高い事象は，上腹部痛，しゃっくりであり，上腹部痛は標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 6.3%（2/32 名），しゃっくりは標準治療群 0.0%（0/18 名），125/80 mg 群 15.6%（5/32 名）であった．しゃっくりは外国人成人悪性腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験（P052 及び P054）でも最も多く認められた副作用であった．

コース 2～10 の有害事象（臨床所見及び臨床検査値）を表 2.7.6.6-13 に示した．10%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見及び臨床検査値）は，発熱性好中球減少症 26.7%（12/45 名）であった．本事象はいずれも因果関係は否定された．

表 2.7.6.6-12　有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P097：初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	標準治療群			125 / 80 mg群			標準治療群			125 / 80 mg群		
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（%）	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（%）
有害事象が発現した被験者数	14	18	(77.8)	27	32	(84.4)	3	18	(16.7)	8	32	(25.0)
血液およびリンパ系障害	3	18	(16.7)	12	32	(37.5)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
貧血	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	18	(11.1)	8	32	(25.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
顆粒球減少症	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
好中球減少症	0	18	(0.0)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
表皮融解	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
眼障害	1	18	(5.6)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
結膜充血	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
眼乾燥	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
羞明	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
胃腸障害	10	18	(55.6)	16	32	(50.0)	2	18	(11.1)	5	32	(15.6)
腹部不快感	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
腹痛	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
上腹部痛	0	18	(0.0)	5	32	(15.6)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
盲腸炎	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
便秘	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
下痢	1	18	(5.6)	3	32	(9.4)	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)
消化不良	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
心窩部不快感	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
おくび	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
舌炎	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
悪心	3	18	(16.7)	7	32	(21.9)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
口腔内軟組織障害	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
肛門周囲痛	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
流涎過多	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
口内炎	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
歯痛	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
嘔吐	3	18	(16.7)	7	32	(21.9)	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)
全身障害および投与局所様態	3	18	(16.7)	12	32	(37.5)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
無力症	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
疲労	0	18	(0.0)	5	32	(15.6)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
倦怠感	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
粘膜の炎症	0	18	(0.0)	4	32	(12.5)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
疼痛	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
発熱	1	18	(5.6)	4	32	(12.5)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	18	(22.2)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
カテーテル留置部位感染	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
蜂巣炎	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
帯状疱疹	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
インフルエンザ	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
鼻咽頭炎	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
皮下組織膿瘍	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
尿路感染	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
薬物毒性	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
過量投与	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
臨床検査	6	18	(33.3)	9	32	(28.1)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	18	(5.6)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
血中カリウム減少	2	18	(11.1)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
血中ナトリウム減少	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

引用：[Statistical Update Report　表 2.3-1（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-12 有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P097：初回コース）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	標準治療群			125 / 80 mg群			標準治療群			125 / 80 mg群		
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（%）	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（%）
臨床検査	6	18	(33.3)	9	32	(28.1)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
好中球数減少	4	18	(22.2)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
血小板数減少	1	18	(5.6)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
赤血球数減少	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
体重減少	0	18	(0.0)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
白血球数減少	3	18	(16.7)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
尿中白血球陽性	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
代謝および栄養障害	5	18	(27.8)	8	32	(25.0)	2	18	(11.1)	0	32	(0.0)
食欲不振	2	18	(11.1)	3	32	(9.4)	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)
食欲減退	1	18	(5.6)	3	32	(9.4)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
脱水	2	18	(11.1)	2	32	(6.3)	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
背部痛	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
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	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
悪性新生物進行	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
神経系障害	1	18	(5.6)	11	32	(34.4)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
浮動性めまい	0	18	(0.0)	5	32	(15.6)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
頭痛	1	18	(5.6)	6	32	(18.8)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
精神障害	1	18	(5.6)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
異常行動	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
抑うつ気分	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
不快気分	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
腎および尿路障害	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
尿閉	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	18	(11.1)	10	32	(31.3)	0	18	(0.0)	5	32	(15.6)
咳嗽	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
発声障害	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
呼吸困難	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
労作性呼吸困難	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
しゃっくり	1	18	(5.6)	6	32	(18.8)	0	18	(0.0)	5	32	(15.6)
咽頭紅斑	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
咽喉頭疼痛	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
鼻漏	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
くしゃみ	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)	1	18	(5.6)	1	32	(3.1)
ざ瘡	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)	0	18	(0.0)	1	32	(3.1)
発疹	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)
血管障害	1	18	(5.6)	4	32	(12.5)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
潮紅	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)
低血圧	0	18	(0.0)	2	32	(6.3)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)
蒼白	1	18	(5.6)	0	32	(0.0)	0	18	(0.0)	0	32	(0.0)

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

引用：[Statistical Update Report　表 2.3-1（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-13 有害事象及び副作用（臨床所見及び臨床検査値）（P097：コース 2～10）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
投与群	125 / 80 mg群			125 / 80 mg群		
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（%）	発現者数	対象者数	発現率（%）
有害事象が発現した被験者数	20	/45	(44.4)	1	/45	(2.2)
血液およびリンパ系障害	14	/45	(31.1)	0	/45	(0.0)
発熱性好中球減少症	12	/45	(26.7)	0	/45	(0.0)
顆粒球減少症	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
好中球減少症	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
胃腸障害	2	/45	(4.4)	0	/45	(0.0)
下痢	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
血便排泄	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
レッチング	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
全身障害および投与局所様態	3	/45	(6.7)	1	/45	(2.2)
疲労	2	/45	(4.4)	1	/45	(2.2)
発熱	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
感染症および寄生虫症	8	/45	(17.8)	0	/45	(0.0)
膿瘍	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
蜂巣炎	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
医療用具関連感染	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
帯状疱疹	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
感染	2	/45	(4.4)	0	/45	(0.0)
髄膜炎	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
肺炎	2	/45	(4.4)	0	/45	(0.0)
術後感染	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
敗血症	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
皮下組織膿瘍	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
創傷感染	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
臨床検査	3	/45	(6.7)	0	/45	(0.0)
血中マグネシウム増加	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
血小板数減少	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
白血球数減少	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
神経系障害	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
痙攣	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
腎および尿路障害	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)
出血性膀胱炎	1	/45	(2.2)	0	/45	(0.0)

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「多分関連なし」，「関連ありそうな」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

引用：[Statistical Update Report　表 2.3-2（5.3.5.1-6）]

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

死亡に至った有害事象発現例一覧を表 2.7.6.6-14 に示した．

死亡に至った有害事象発現例は標準治療群に 1 名認められた．なお，本被験者は初回コースの治験薬投与終了後 111 日目に試験を中止し，試験中止後 4 日目に死亡に至った．

表 2.7.6.6-14　死亡例一覧表（P097）

施設番号	割付番号	性別	人種	年齢	時期	治験薬投与状況	1日の合計投与量	発現日	死亡に至った有害事象	発現期間	中止日[a]	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の投与継続に対する処置	転帰
標準治療群																
[redacted]	[redacted]	男性	混血	13歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後91日目 投与終了後109日目		95日目 113日目	悪性新生物進行 呼吸困難	25日間 7日間	4日目 4日目	高度 高度	重篤 重篤	関連なし 関連なし	なし なし	死亡 死亡

a）試験開始日から最終の治験薬投与終了日までの日数

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

被験者（割付番号：[redacted]）について，コース2以降の選択基準として初回コースと同一のがん化学療法を受ける患者と設定していたが，初回コース終了後にがん化学療法を変更したためコース2には移行せず，
初回コースでの最終の治験薬投与終了後111日目に試験を中止し，試験中止後4日目に死亡した．ただし，本被験者の死亡に至った有害事象は試験中止までに認められたため，死亡に至った有害事象として集計した．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

引用：[Statistical Update Report　表 2.5-1（5.3.5.1-6）]

(2) その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-15 及び表 2.7.6.6-16 に示した．死亡以外の重篤な有害事象は，初回コースにおいて，アプレピタント群で 10/32 名，標準治療群で 3/18 名に発現した．コース 2～10 において発現した死亡以外の重篤な有害事象は，アプレピタント群で 19/45 名に発現した．本試験で認められた他の重篤な有害事象について，以下に記載するとともに，他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.6-17～表 2.7.6.6-19 に示した．

表 2.7.6.6-15 重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（P097：初回コース）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	標準治療群			125 / 80 mg群		
重篤な有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
重篤な有害事象が発現した被験者数	3	/18	(16.7)	10	/32	(31.3)
血液およびリンパ系障害	2	/18	(11.1)	8	/32	(25.0)
発熱性好中球減少症	2	/18	(11.1)	8	/32	(25.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
表皮融解	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
胃腸障害	1	/18	(5.6)	1	/32	(3.1)
盲腸炎	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
嘔吐	0	/18	(0.0)	1	/32	(3.1)
感染症および寄生虫症	2	/18	(11.1)	1	/32	(3.1)
カテーテル留置部位感染	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
帯状疱疹	0	/18	(0.0)	1	/32	(3.1)
尿路感染	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1	/18	(5.6)	1	/32	(3.1)
薬物毒性	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
過量投与	0	/18	(0.0)	1	/32	(3.1)
臨床検査	0	/18	(0.0)	1	/32	(3.1)
体重減少	0	/18	(0.0)	1	/32	(3.1)
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）	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
悪性新生物進行	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
腎および尿路障害	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
尿閉	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)
呼吸困難	1	/18	(5.6)	0	/32	(0.0)

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

引用：[Statistical Update Report 表 2.6-1（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-16 重篤な有害事象（臨床所見及び臨床検査値）の発現頻度（P097：コース 2～10）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	125 / 80 mg群		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	対象者数	発現率（%）
重篤な有害事象が発現した被験者数	19	/45	(42.2)
血液およびリンパ系障害	13	/45	(28.9)
発熱性好中球減少症	12	/45	(26.7)
顆粒球減少症	1	/45	(2.2)
胃腸障害	1	/45	(2.2)
下痢	1	/45	(2.2)
全身障害および投与局所様態	2	/45	(4.4)
疲労	1	/45	(2.2)
発熱	1	/45	(2.2)
感染症および寄生虫症	8	/45	(17.8)
膿瘍	1	/45	(2.2)
蜂巣炎	1	/45	(2.2)
医療用具関連感染	1	/45	(2.2)
帯状疱疹	1	/45	(2.2)
感染	2	/45	(4.4)
髄膜炎	1	/45	(2.2)
肺炎	2	/45	(4.4)
術後感染	1	/45	(2.2)
敗血症	1	/45	(2.2)
皮下組織膿瘍	1	/45	(2.2)
創傷感染	1	/45	(2.2)
臨床検査	3	/45	(6.7)
血中マグネシウム増加	1	/45	(2.2)
ヘモグロビン減少	1	/45	(2.2)
血小板数減少	1	/45	(2.2)
白血球数減少	1	/45	(2.2)
神経系障害	1	/45	(2.2)
痙攣	1	/45	(2.2)
腎および尿路障害	1	/45	(2.2)
出血性膀胱炎	1	/45	(2.2)

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．
引用：[Statistical Update Report 表 2.6-1（5.3.5.1-6）]

表 2.7.6.6-17　重篤な有害事象一覧表（臨床所見）（P097：初回コース）

施設番号	割付番号	性別	人種	年齢	時期	治験薬投与状況	1日の合計投与量	発現日	重篤な有害事象	発現期間	中止日[a]	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の投与継続に対する処置	転帰
標準治療群																
[redacted]	[redacted]	男性	白人	15歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後4日目		9日目	発熱性好中球減少症	8日間	203日目	軽度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後8日目		13日目	カテーテル留置部位感染	11日間	203日目	軽度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後11日目		15日目	盲腸炎	1日間	111日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後12日目		16日目	発熱性好中球減少症	3日間	111日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後16日目		20日目	尿路感染	10日間	111日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	混血	13歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後18日目		22日目	薬物毒性	14日間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後33日目		37日目	薬物毒性	6日間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後49日目		53日目	薬物毒性	8日間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後63日目		67日目	表皮融解	1.74カ月間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後81日目		85日目	尿閉	7日間	4日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後91日目		95日目	悪性新生物進行	25日間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	死亡
						投与終了後109日目		113日目	呼吸困難	7日間	4日目	高度	重篤	関連なし	なし	死亡
125 / 80 mg群																
[redacted]	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後6日目		10日目	発熱性好中球減少症	4日間	201日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	白人	16歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後6日目		10日目	発熱性好中球減少症	6日間	74日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	女性	混血	15歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後27日目		31日目	発熱性好中球減少症	6日間	195日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	黒人	14歳	Treatment Cycle 1	デキサメタゾン	8.00 mg	1日目	体重減少	2.43カ月間	158日目	高度	重篤	多分関連なし	なし	回復
						MK-0869	125.00 mg									
					Follow Up Cycle 1	投与終了後4日目		8日目	嘔吐	3日間	158日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後9日目		13日目	帯状疱疹	3日間	116日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後10日目		14日目	発熱性好中球減少症	24時間	116日目	軽度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	14歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後17日目		21日目	発熱性好中球減少症	5日間	49日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	16歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後13日目		17日目	発熱性好中球減少症	3日間	228日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	15歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後10日目		14日目	発熱性好中球減少症	6日間	117日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	白人	17歳	Treatment Cycle 1	デキサメタゾン	4.00 mg	2日目	過量投与	1日間	74日目	軽度	重篤	関連なし	なし	回復
						MK-0869	80.00 mg									
[redacted]	[redacted]	男性	白人	13歳	Follow Up Cycle 1	投与終了後5日目		9日目	発熱性好中球減少症	6日間	57日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復

a）試験開始日から最終の治験薬投与終了日までの日数

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

引用：[CLINICAL STUDY REPORT　Table12-13（5.3.5.1-4）]

表 2.7.6.6-18　重篤な有害事象一覧表（臨床所見）（P097：コース 2～10）

施設番号	割付番号	性別	人種	年齢	時期	治験薬投与状況	1日の合計投与量	発現日	重篤な有害事象	発現期間	中止日[a]	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の投与継続に対する処置	転帰
125 / 80 mg群																
[redacted]	[redacted]	女性	白人	14歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後11日目		108日目	発熱性好中球減少症	4日間	315日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	16歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後7日目		49日目	感染	12日間	42日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	女性	白人	11歳	Treatment Cycle 2	デキサメタゾン	4.00 mg	39日目	疲労	1時間	41日目	中等度	重篤	多分関連なし	なし	回復
						MK-0869	80.00 mg									
	[redacted]	女性	ヒスパニック	16歳	Follow Up Cycle 9	投与終了後10日目		182日目	発熱性好中球減少症	3日間	193日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	15歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後111日目		166日目	発熱性好中球減少症	3日間	203日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	白人	17歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後20日目		105日目	敗血症	6日間	119日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 4	投与終了後6日目		125日目	発熱性好中球減少症	8日間	119日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	ヒスパニック	14歳	Follow Up Cycle 5	投与終了後6日目		164日目	発熱性好中球減少症	5日間	270日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	ヒスパニック	17歳	Follow Up Cycle 4	投与終了後24日目		175日目	創傷感染	4日間	233日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後6日目		46日目	発熱性好中球減少症	12日間	201日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後71日目		111日目	発熱性好中球減少症	8日間	201日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 3	投与終了後6日目		144日目	発熱性好中球減少症	5日間	201日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後31日目		169日目	発熱性好中球減少症	17日間	201日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 4	投与終了後7日目		208日目	発熱性好中球減少症	5日間	201日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	白人	13歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後8日目		111日目	発熱性好中球減少症	5日間	103日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後9日目		125日目	発熱性好中球減少症	5日間	116日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	14歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後8日目		57日目	発熱性好中球減少症	8日間	49日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後8日目		57日目	皮下組織膿瘍	9日間	49日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後12日目		61日目	膿瘍	1.38カ月間	49日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	白人	16歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後8日目		146日目	蜂巣炎	14日間	228日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後8日目		146日目	発熱性好中球減少症	14日間	228日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 4	投与終了後10日目		238日目	発熱性好中球減少症	7日間	228日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後10日目		238日目	帯状疱疹	8日間	228日目	軽度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	黒人	17歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後9日目		60日目	肺炎	18日間	51日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後12日目		63日目	痙攣	10分間	51日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後12日目		63日目	髄膜炎	23日間	51日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	白人	17歳	Follow Up Cycle 4	投与終了後7日目		81日目	下痢	5日間	74日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後9日目		83日目	顆粒球減少症	5日間	74日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	黒人	15歳	Treatment Cycle 2	デキサメタゾン	4.00 mg	52日目	感染	16日間	173日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
						MK-0869	80.00 mg									
					Treatment Cycle 3	投与終了後1日目		109日目	発熱	15日間	173日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 3	投与終了後7日目		115日目	医療用具関連感染	16日間	173日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	男性	混血	18歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後11日目		160日目	発熱性好中球減少症	6日間	149日目	高度	重篤	関連なし	なし	回復
	[redacted]	女性	混血	14歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後48日目		93日目	術後感染	4日間	158日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
						投与終了後49日目		94日目	肺炎	4日間	158日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
[redacted]	[redacted]	男性	黒人	12歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後8日目		53日目	出血性膀胱炎	3日間	123日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復
					Follow Up Cycle 4	投与終了後4日目		77日目	発熱性好中球減少症	6日間	123日目	中等度	重篤	関連なし	なし	回復

a）試験開始日から最終の治験薬投与終了日までの日数

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

引用：[Statistical Report　Appendix8.1:1（5.3.5.1-5）]

表 2.7.6.6-19　重篤な有害事象一覧表（臨床検査値）（P097：コース 2～10）

施設番号	割付番号	性別	人種	年齢	時期	治験薬投与状況	1日の合計投与量	発現日	重篤な有害事象	中止日[a]	重篤度	因果関係	治験薬の投与継続に対する処置
125 / 80 mg群													
[redacted]	[redacted]	男性	白人	16歳	Follow Up Cycle 2	投与終了後7日目		49日目	白血球数減少	42日目	重篤	関連なし	なし
[redacted]	[redacted]	女性	白人	11歳	Treatment Cycle 2	デキサメタゾン	4.00 mg	39日目	血中マグネシウム増加	41日目	重篤	関連なし	なし
						MK-0869	80.00 mg						
[redacted]	[redacted]	女性	白人	16歳	Follow Up Cycle 3	投与終了後6日目		144日目	血小板数減少	201日目	重篤	関連なし	なし
						投与終了後7日目		145日目	ヘモグロビン減少	201日目	重篤	関連なし	なし
						投与終了後32日目		170日目	血小板数減少	201日目	重篤	関連なし	なし
					Follow Up Cycle 4	投与終了後7日目		208日目	血小板数減少	201日目	重篤	関連なし	なし

a）試験開始日から最終の治験薬投与終了日までの日数

3名の被験者（割付番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）については，有害事象の発現日が試験開始から最終の治験薬投与終了後14日以内の事象のみを対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 9.1を用いて読み替えた．

引用：[Statistical Report　Appendix8.1:2（5.3.5.1-5）]

(3) 他の重要な有害事象

有害事象のため治験を中止した被験者はいなかった.

3) 臨床検査値

臨床検査値は NCI Common Toxicity Criteria [グレード 0 (正常), グレード 1 (軽度), グレード 2 (中等度), グレード 3 (重度), グレード 4 (life threatening)] で評価した.

初回コースにおいて, グレード 3 及び 4 の白血球数及び好中球数の患者割合を含め, アプレピタント群と標準治療群で大きな差異はなかった.

コース 2～10 において, 白血球数, 好中球数, 肝機能検査値及びクレアチニン値を含め, 臨床検査値は概ねグレード 1 又はグレード 2 であった.

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

初回コースにおいて, 臨床的に重要なバイタルサインの異常として呼吸数 (＞18 回/分) が認められた. しかしながら, 呼吸数はアプレピタント群と標準治療群で同程度であり, 以前に実施した成人を対象にした CINV の試験とも同程度であった.

コース 2～10 においても臨床的に重要なバイタルサインの異常として呼吸数 (＞18 回/分) は 36 名に認められた. しかし, 36 名中 3 名のみ複数コースの期間のベースライン値がすべて 18 回/分未満であった. 呼吸数＞18 回/分であった 36 名の患者のうち, 16 名 (44.4%) は複数コースの期間中に 4 回以上呼吸数＞18 回/分となった.

2.7.6.6.5 薬物動態の結果

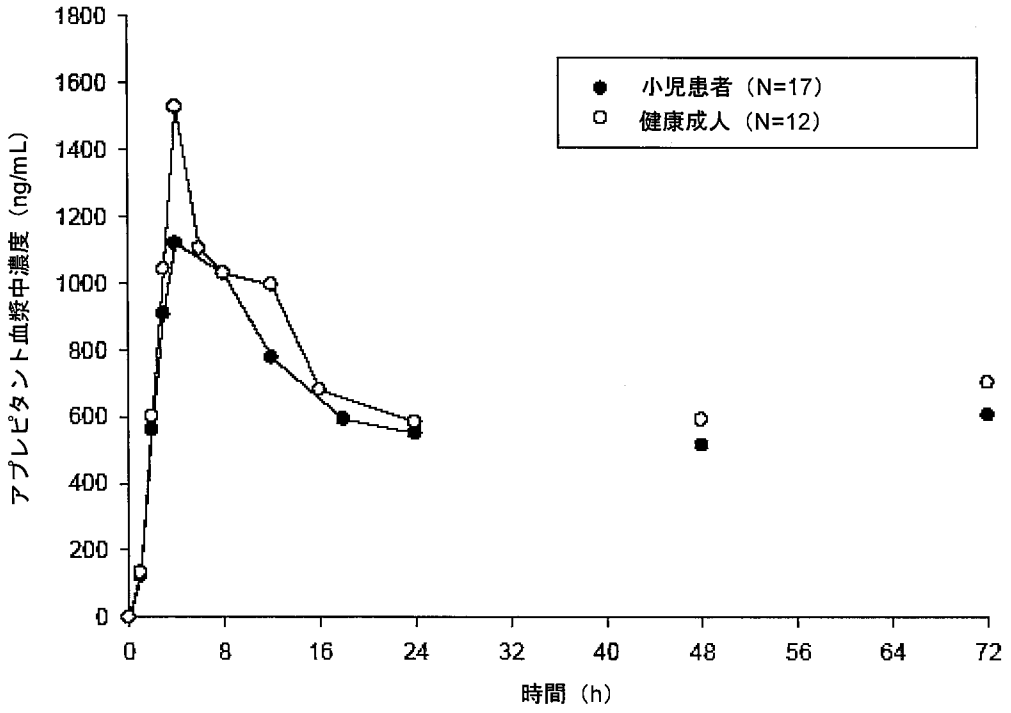
本試験では, 催吐性抗悪性腫瘍剤が投与された青少年悪性腫瘍患者におけるアプレピタントの血漿中薬物動態 (AUC24h, Cmax, C24h, C48h, C72h 及び Tmax) を評価した. アプレピタントの薬物動態データは, アプレピタントを投与された第 1 部の初回コースの 28 名中 14 名, 及び第 2 部の初回コースの 4 名中 4 名から収集した. 第 2 部の 1 名の患者は不完全な薬物動態データであったため, 解析から除外した. したがって, 17 名を薬物動態解析の対象とした. これらの 17 名における薬物動態パラメータは, P067 試験 (P097 試験と同様のアプレピタント 3 日間投与におけるアプレピタントの薬物動態を評価した非盲検試験) の第 2 部の健康成人 12 名における薬物動態パラメータと比較した. なお, P067 試験のアプレピタント単剤投与とは異なり, P097 試験では, 患者に対してアプレピタント 3 剤投与療法 (アプレピタント, オンダンセトロン及びデキサメタゾン) で実施された. P067 試験の PK データを解析に含むことによって, 時間及び治験実施計画書 (実施施設, 実施国など) 間の

差は，アプレピタントの薬物動態比較において無視できる程度の影響であったことが想定された．なお，薬物動態の比較は無作為化ではない．

アプレピタント 3 日間投与（1 日目に 125 mg，2～3 日目に 80 mg）した青少年の悪性腫瘍患者（17 名）及び健康成人（12 名）でのアプレピタントの平均血漿中濃度を図 2.7.6.6-3 に示した．アプレピタントの平均血漿中濃度は青少年の悪性腫瘍患者及び健康成人の間で概ね類似したが，アプレピタントの血漿中濃度は，健康成人より青少年の悪性腫瘍患者で一貫して低かった．

また，表 2.7.6.6-20 に示したように，青少年の悪性腫瘍患者におけるアプレピタントの血漿中濃度は，健康成人よりも一貫して低い結果であったが，AUC24h，C24h，C48h，C72h における幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1.0 を含んでおり，12～17 歳の年齢幅において，年齢によるこれら薬物動態パラメータへの影響はないと考えられた．一方，Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値は 1.0 をわずかに下回った．また，アプレピタントの Tmax の中央値は青少年の悪性腫瘍患者，健康成人ともに 4 時間であった．

図 2.7.6.6-3　青少年の悪性腫瘍患者及び健康成人にアプレピタント 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（P097）



算術平均値（小児悪性腫瘍患者：n = 17，健康成人：n = 12）

表 2.7.6.6-20 青少年の悪性腫瘍患者及び健康成人における薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何平均値の比の要約（P097）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比
	小児患者 (N=17) [95%信頼区間]	健康成人 (N=12) [95%信頼区間]	小児患者／健康成人 [90%信頼区間][a)]
AUC24h (ng/hr/mL)	15836.9 [12098.1 , 20731.3]	19455.8 [17974.3 , 21057.2]	0.81 [0.65 , 1.02]
Cmax (ng/mL)	1207.6 [953.9 , 1528.7]	1539.2 [1339.0 , 1769.2]	0.78 [0.63 , 0.98]
C24h (ng/mL)	459.6 [321.4 , 657.3]	554.1 [447.8 , 685.5]	0.83 [0.59 , 1.16]
C48h (ng/mL)	346.0 [200.5 , 597.1]	516.0 [349.1 , 762.6]	0.67 [0.40 , 1.13]
C72h (ng/mL)	375.0 [208.4 , 674.5]	612.8 [417.9 , 898.6]	0.61 [0.35 , 1.07]

a) t分布とSatterthwaiteの近似による自由度に基づき，自然対数変換された値を用いて算出した．

2.7.6.6.6 結論

初回コースの催吐性がん化学療法を受ける12歳以上17歳以下の青少年の悪性腫瘍患者（固形がん）において，

- アプレピタントを含む3剤併用療法は概ね安全であり，良好な忍容性が認められた．アプレピタント群の有害事象の発現傾向は，成人における有害事象の発現傾向と大きな差異はなかった．
- 本試験において，発熱性好中球減少症が発現した患者の割合は，数値上アプレピタント群で高かったが，試験規模が小さいために確定的な結論ではない．
- 本試験の薬物動態データから，成人のCINVの予防に対して承認されているアプレピタントの投与量は，青少年の悪性腫瘍患者にも適用できると考えられた．

また，コース 2～10 までの催吐性がん化学療法を受ける 12 歳以上 17 歳以下の青少年の悪性腫瘍患者（固形がん）において，

- アプレピタントを含む3剤併用療法は概ね安全であり，良好な忍容性が認められた．アプレピタント群の有害事象の発現傾向は，初回コースで認められた有害事象の発現傾向と同様であった．
- 初回コースと同様に，発熱性好中球減少症が最も多く認められた重篤な有害事象であった．
- アプレピタントを含む3剤併用療法は嘔吐及び悪心に対して効果的であった．

2.7.6.7 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7847-03）（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）

治験の標題	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-7847-03
治験実施施設	8 施設（日本）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
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 ONO-7847 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	非盲検，非対照
治験方法	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に，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する ONO-7847 の安全性，有効性及び薬物動態を確認するための多施設共同非盲検非対照試験である．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 つの年齢層に分けて登録した．本治験は，12 歳以上 18 歳以下の患者には ONO-7847 150 mg を，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者には体重換算法を用いて ONO-7847 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を投与した．
被験者数	計画された被験者数： 24 名（12 歳以上 18 歳以下：9 名，6 歳以上 12 歳未満：5 名，2 歳以上 6 歳未満：5 名，生後 6 カ月以上 2 歳未満：5 名） SAF（Safety Set）採用者数： 27 名（12 歳以上 18 歳以下：12 名，6 歳以上 12 歳未満：5 名，2 歳以上 6 歳未満：5 名，生後 6 カ月以上 2 歳未満：5 名） FAS（Full Analysis Set）採用者数： 27 名（12 歳以上 18 歳以下：12 名，6 歳以上 12 歳未満：5 名，2 歳以上 6 歳未満：5 名，生後 6 カ月以上 2 歳未満：5 名） PPS（Per Protocol Set）採用者数： 21 名（12 歳以上 18 歳以下：7 名，6 歳以上 12 歳未満：4 名，2 歳以上 6 歳未満：5 名，生後 6 カ月以上 2 歳未満：5 名）
対象	生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者
選択基準	下記 1）～8）のすべての基準を満たす悪性腫瘍患者を選択した． 1) 生後 6 カ月以上 18 歳以下（同意取得時）の日本人 2) 入院患者（治験薬投与開始時） 3) 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） 4) 3 カ月以上の生存が期待される患者 5) 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 6) 薬物動態用の採血が可能な患者

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）（続き 1）

選択基準（続き）	7) 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 8) 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
除外基準	下記 1）～16）のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1) 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 2) 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は除く －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） 3) 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． 4) 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． 5) 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 6) 症候性の脳腫瘍患者 7) 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 8) 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 9) 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 10) 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

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）（続き 2）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>11) 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
12) 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
13) 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
14) 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
15) 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を代諾者から得ることのできない患者
16) 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</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>1) ONO-7847
・12 歳以上 18 歳以下の患者
－治験薬投与 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 1 時間前に 30 分間かけて単回静脈内投与（中心静脈カテーテルからの投与も可）
－ONO-7847 は 0.6～1.5 mg/mL となるよう調製して投与
・生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者
－治験薬投与 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 1 時間 30 分前に 60 分間かけて単回静脈内投与（中心静脈カテーテルからの投与も可）
－ONO-7847 は 0.6～1.5 mg/mL となるよう調製して投与
2) デキサメタゾンリン酸エステル
・治験薬投与 1 日目：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 30 分前に 30 分以内で静脈内投与
・治験薬投与 2～3 日目：午前中（午前 8 時～10 時を目安）に静脈内投与
3) グラニセトロン
・治験薬投与 1 日目：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 30 分前に 30 分以内で静脈内投与
・治験薬投与 2～5 日目：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．

各年齢層の用量は下表のとおりとした．
<table>
<tr><th></th><th>12 歳以上 18 歳以下</th><th>生後 6 カ月以上 12 歳未満</th></tr>
<tr><td>ONO-7847</td><td>1 日目：150 mg</td><td>1 日目：3.0 mg/kg*1</td></tr>
<tr><td>デキサメタゾンリン酸エステル</td><td>1～2 日目：4 mg
3 日目：8 mg</td><td>1～2 日目：0.1 mg/kg*2
3 日目：0.2 mg/kg*3</td></tr>
<tr><td>グラニセトロン</td><td colspan="2">1 日目：40 μg/kg（2～5 日目：40 μg/kg）*4</td></tr>
</table>
*1：150 mg を上限とした．
*2：4 mg を上限とした．
*3：8 mg を上限とした．
*4：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．</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>1) 制吐薬
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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，これらの薬剤は発現した悪心・嘔吐に対する救済治療として使用可能（NK_1 受容体拮抗薬を除く）とした．
－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
－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）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）（続き 3）

併用療法（続き）	－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） 2）全身性コルチコステロイド 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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，以下の場合は使用可能とした． －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 時間より前からプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の全身性コルチコステロイドを同じ用法・用量にて継続使用 －発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としての使用 －局所作用を目的とした外用剤の使用 －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 3）ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤 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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，以下の場合は使用可能とした． －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）．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，最小限に留めた． －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 時間より前から同じ用法・用量にて継続使用 －発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としてのベンゾジアゼピン製剤の使用 4）CYP3A4 の基質，阻害剤，誘導剤 ONO-7847 の活性本体であるアプレピタントと薬物相互作用の可能性のある薬剤は，下記の期間併用禁止とした． －治験薬投与開始前 7 日間以内から治験期間中まで禁止される薬剤（CYP3A4 基質，阻害剤） ピモジド，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール －治験薬投与開始前 4 週間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで禁止される薬剤（CYP3A4 誘導剤） バルビツール酸系製剤，リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン なお，アプレピタントは CYP2C9 の誘導剤でもあることから，CYP2C9 によって代謝される薬剤（ワルファリンなど）を併用する場合はこれらの薬剤の血漿中濃度を低下させることがあるため注意することとした． 5）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又は治験分担医師が処方した薬剤による処置と定義する．ただし，悪心の救済治療は，下記の基準を目安として実施を検討した．なお，悪心・嘔吐を予防するための処置は不可とした．治験責任医師などは救済治療の日付，時刻，薬剤名，用量及び使用理由を記録した． 高度の悪心（食物，水分ともに摂取不能）が発現した場合 なお，使用可能な救済治療薬を以下に示した． －$5\text{-}HT_3$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） －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）

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）（続き 4）

併用療法（続き）	－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） －コルチコステロイド（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロンなど） －ベンゾジアゼピン製剤（ジアゼパム，ニトラゼパム，トリアゾラムなど） －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） 6）食事制限 治験薬投与開始前 7 日間以内から治験薬投与開始 6 日目までグレープフルーツ若しくはそれを含有する飲食物の摂取を禁止した．また，治験薬投与開始 1 日目から 6 日目まで 1 日にコップ 4 杯を超えるカフェイン含有飲料（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラなど）の摂取を禁止した． 7）入院期間 治験薬投与開始 6 日目の観察が終了するまで入院とした．なお，治験薬投与開始 6 日目の観察が終了するまで外泊は原則として禁止した．
評価基準	1）有効性の評価項目 （1）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 （2）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） （3）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 （4）悪心なしの患者割合 （5）嘔吐の頻度 （6）初回嘔吐発現までの時間 （7）初回救済治療までの時間 （8）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． 2）安全性の評価項目 （1）有害事象 （2）副作用 （3）重篤な有害事象 （4）重篤な副作用 （5）一般臨床検査 （6）副作用による治験薬投与中止 （7）バイタルサイン，体重 （8）心電図検査（12 誘導） 3）薬物動態の評価項目 （1）ONO-7847 及びアプレピタントの血漿中濃度 （2）血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ
治験スケジュール	表 2.7.6.7-2 参照
統計的手法	1）解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とし，副次的な解析対象集団を Per Protocol Set（PPS）とした．Complete Response 及び嘔吐なしについて，それぞれの対象集団で解析を行い，それ以外の評価項目は FAS のみで解析を行った．安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした．薬物動態評価の対象集団は，薬物動態解析対象集団とした．

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-7847-03）（続き 5）

	2）有効性の解析 以下の解析項目に対し，各項目の割合及び Clopper-Pearson 法に基づくその割合の両側 95%信頼区間を年齢層ごと及び全体で算出した． ・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） ・全期間，急性期及び遅発期における嘔吐なし（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 ・悪心なし 以下の解析項目に対し，症状日誌を自身で記載できる患者を対象に，頻度分布を年齢層ごと及び全体で作成した． ・嘔吐の頻度 以下の解析項目に対し，初回イベント発現までの時間の分布を Kaplan-Meier 法により生後 6 カ月以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳以下及び全体で推定した． ・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． 3）薬物動態の解析 母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，個々例の患者におけるアプレピタントの薬物動態パラメータを推定した．また，12 歳以上 18 歳以下の患者，6 歳以上 12 歳未満の患者及び生後 6 カ月以上 6 歳未満で 7 時点採血の同意が得られた患者は，ノンコンパートメント解析法により，アプレピタントの最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC），消失半減期（T1/2），投与開始後 24 時間，48 時間，72 時間の血漿中濃度（C24h，C48h，C72h）を算出した．なお，Cmax，C24h 及び C48h は生後 6 カ月以上 6 歳未満で 7 時点採血の同意が得られなかった患者も算出した． 4）安全性の解析 ・有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬投与中止の原因となった有害事象，治験薬投与中止の原因となった副作用及び死亡の発現者数，発現割合及び Clopper-Pearson 法に基づくその割合の両側 95%信頼区間を年齢層ごと及び全体で算出した． ・有害事象及び副作用（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）は，CTCAE v4.0 の Grade 分類別，SOC 別，PT 別などの集計を年齢層ごと及び全体で行った． ・臨床検査値について，年齢層ごと及び全体で，評価時期ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，臨床検査値異常値の割合を年齢層ごと及び全体で集計した． ・バイタルサイン及び体重について，年齢層ごと及び全体で，評価時期ごとに要約統計量を算出した． ・心電図について，年齢層ごと及び全体で，評価時期ごとに異常所見の割合を算出した．

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（ONO-7847-03）

項目		治験開始前(28日以内)	試験日							
			1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目又は投与中止時	15日目	治験中止日
文書同意取得		○								
選択・除外基準		○								
患者背景		○								
体重		○*1							○	○
一般臨床検査*2		○*3						○	○	○
心電図検査（12誘導）		○*3							○	○
バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）			○*4					○	○	○
薬剤投与	ONO-7847		○							
	グラニセトロン		○	○*5						
	デキサメタゾンリン酸エステル		○	○	○					
血漿中薬物濃度測定用採血*6			○	○	○	○*7				
入退院の記録			○*8							
症状日誌			○*9							
悪心評価								○*10		○
併用療法			○							
有害事象			○							

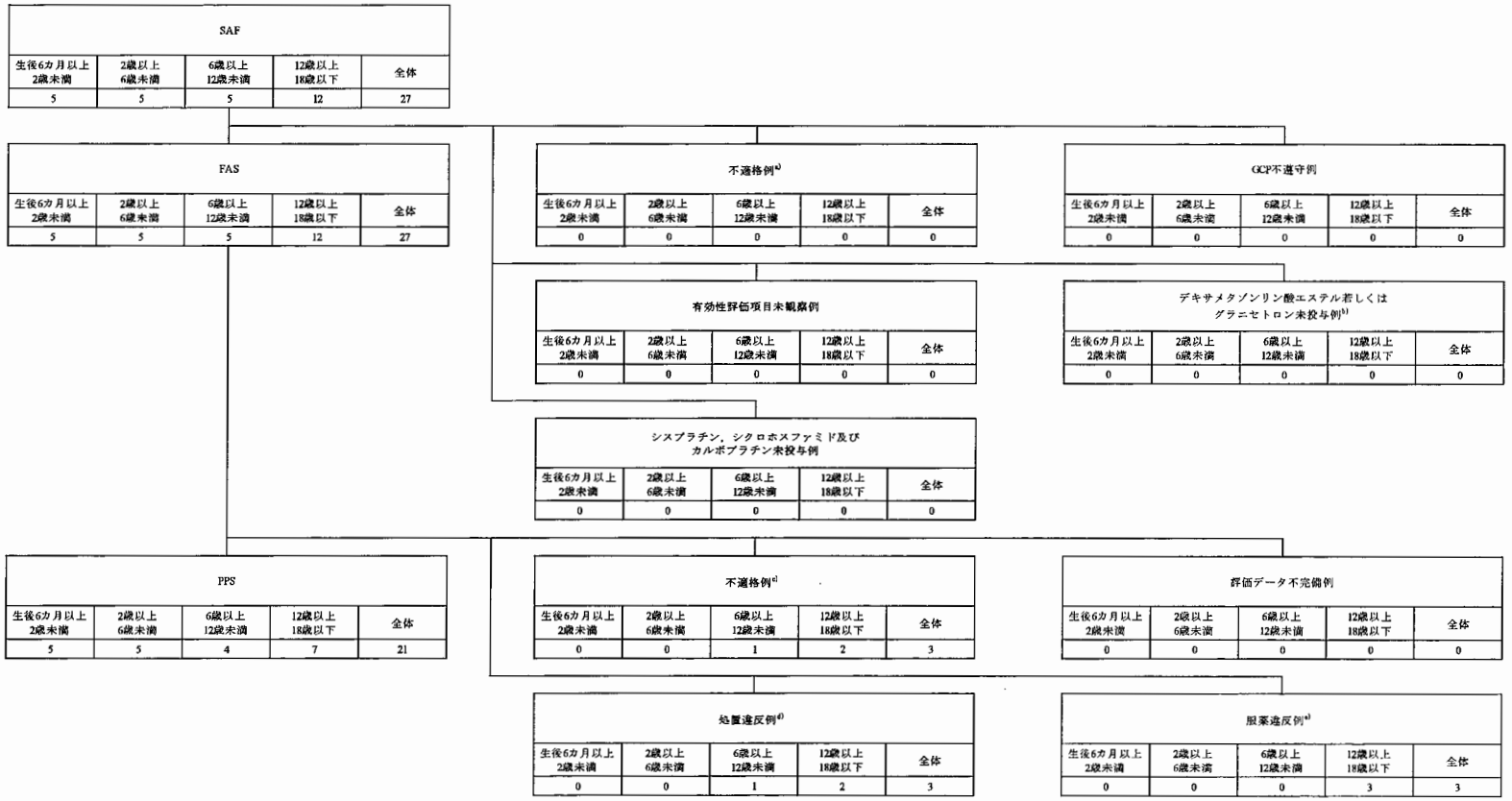
*1 治験薬投与開始前7日間以内，かつハイドレーションを含む治療の開始前に実施した．
*2 一般臨床検査のための採血は，可能な限り食前の空腹時に実施した．
*3 治験薬投与開始前7日間以内に実施した．
*4 ONO-7847投与前に実施した．なお血圧，脈拍はONO-7847投与開始5分後及び投与終了後（30分以内）も実施した．
*5 2～5日目については，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロン（40μg/kg）による予防投与を許容した．
*6 血漿中薬物濃度測定用採血のスケジュールを参照．なお，シングルルーメンカテーテルを用いてONO-7847を投与している場合，初回のONO-7847の薬物動態用採血は末梢静脈から実施するとした．
*7 生後6カ月以上6歳未満で7時点採血の同意が得られなかった患者を除くとした．
*8 6日目の観察が終了するまで入院とし，外泊は原則として禁止した．
*9 6日目の午前中まで記載した．
*10 6日目に実施するとした．投与中止時は実施しないとした．

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図2.7.6.7-1に示した．本治験には27名（生後6カ月以上2歳未満：5名，2歳以上6歳未満：5名，6歳以上12歳未満：5名，12歳以上18歳以下：12名）が登録され，全27名がSAF（Safety Set）及び有効性評価項目における主たる解析対象集団であるFAS（Full Analysis Set）に採用された．副次的な解析対象集団であるPPSは不適格・処置違反例3名及び服薬違反例3名を除く21名（生後6カ月以上2歳未満：5名，2歳以上5歳未満：5名，6歳以上12歳未満：4名，12歳以上18歳以下：7名）であった．中止・脱落症例は0名であった．

図 2.7.6.7-1　被験者の内訳（ONO-7847-03）



a) 治験実施計画書「4.2　被験者の選択基準」の3を違反している場合とする．
b) 悪心・嘔吐の際に，救済治療で使用される場合は除く．
c) 治験実施計画書「4.3　被験者の除外基準」の10にのみ抵触する場合は，PPSとして採用する．
d) 治験実施計画書「7.5　前治療及び併用療法」の1～4に示されている治療法を実施した被験者
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除く．
また，処置違反例のうち治験実施計画書「9.3.2　PPSの対象となる投与の定義」を満たさない被験者は服薬違反例とする．
e) 治験実施計画書「9.3.2　PPSの対象となる投与の定義」を満たさない被験者
各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に登録した被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-3 に示した．全体で，性別は男性が 66.7%（生後 6 カ月以上 2 歳未満：60.0%，2 歳以上 6 歳未満：60.0%，6 歳以上 12 歳未満：40.0%，12 歳以上 18 歳以下：83.3%）を占めており，男性の組入れがやや多かった．平均年齢は 9.36 歳（生後 6 カ月以上 2 歳未満：0.96 歳，2 歳以上 6 歳未満：3.60 歳，6 歳以上 12 歳未満：9.00 歳，12 歳以上 18 歳以下：15.42 歳）であった．がん腫は Ewing 肉腫及び横紋筋肉腫が最も多かった．シスプラチンが投与された被験者数は 11 名（平均投与量は 94.36 mg/m^2），シクロホスファミドが投与された被験者数は 18 名（平均投与量は 1695.02 mg/m^2），カルボプラチンが投与された被験者数は 1 名（投与量は 441.73 mg/m^2）であった．

表 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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.

2.7.6.7.3 有効性の結果

1) Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）

Complete Response の患者割合を表 2.7.6.7-4 に示した.

Complete Response（全期間）の患者割合は全体が 40.7%（11/27 名）であり，年齢層別では生後 6 カ月以上 2 歳未満が 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 25.0%（3/12 名）であった.

Complete Response（急性期）の患者割合は全体が 81.5%（22/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 80.0%（4/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 75.0%（9/12 名）であった.

Complete Response（遅発期）の患者割合は全体が 44.4%（12/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 25.0%（3/12 名）であった.

表 2.7.6.7-4 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.

2) 嘔吐なしの患者割合

嘔吐なしの患者割合を表 2.7.6.7-5 に示した.

嘔吐なし（全期間）の患者割合は全体が 40.7%（11/27 名）であり，年齢層別では生後 6 カ月以上 2 歳未満が 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 25.0%（3/12 名）であった.

嘔吐なし（急性期）の患者割合は全体が 81.5%（22/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 80.0%（4/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 80.0%（4/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 75.0%（9/12 名）であった.

嘔吐なし（遅発期）の患者割合は全体が 44.4%（12/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 40.0%（2/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 25.0%（3/12 名）であった.

表 2.7.6.7-5 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.

嘔吐なしの 1 日ごとの患者割合を表 2.7.6.7-6 に示した．全体の嘔吐なしの患者割合は，1 日目が 81.5%（22/27 名），2 日目が 66.7%（18/27 名），3 日目が 63.0%（17/27 名），4 日目が 59.3%（16/27 名），5 日目が 66.7%（18/27 名）であった．

表 2.7.6.7-6　嘔吐なしの 1 日ごとの患者割合（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)]
1日目	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]
2日目	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	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	12歳以上18歳以下	5 / 12	(41.7)	[15.2, 72.3]
	全体	18 / 27	(66.7)	[46.0, 83.5]
3日目	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	3 / 5	(60.0)	[14.7, 94.7]
	12歳以上18歳以下	6 / 12	(50.0)	[21.1, 78.9]
	全体	17 / 27	(63.0)	[42.4, 80.6]
4日目	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	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	6 / 12	(50.0)	[21.1, 78.9]
	全体	16 / 27	(59.3)	[38.8, 77.6]
5日目	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	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	12歳以上18歳以下	7 / 12	(58.3)	[27.7, 84.8]
	全体	18 / 27	(66.7)	[46.0, 83.5]

（ ）内は割合（%）を示す．
a) Clopper-Pearson正確法により算出した．

3)　救済治療なしの患者割合

救済治療なしの患者割合を表 2.7.6.7-7 に示した．

救済治療なし（全期間）の患者割合は全体が 70.4%（19/27 名）であり，年齢層別では生後 6 カ月以上 2 歳未満が 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 80.0%（4/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 60.0%（3/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 58.3%（7/12 名）であった．

救済治療なし（急性期）の患者割合は全体が 96.3%（26/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 100.0%（5/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 100.0%（5/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 91.7%（11/12 名）であった．

救済治療なし（遅発期）の患者割合は全体が 70.4%（19/27 名）であり，生後 6 カ月以上 2 歳未満が 100.0%（5/5 名），2 歳以上 6 歳未満が 80.0%（4/5 名），6 歳以上 12 歳未満が 60.0%（3/5 名），12 歳以上 18 歳未満が 58.3%（7/12 名）であった．

表 2.7.6.7-7　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．

4）　悪心なしの患者割合

悪心なし（全期間）の患者割合（自身で判断した患者，及び治験責任医師などが判断した患者）を年齢層別に表 2.7.6.7-8 に示した．

悪心なし（全期間）の患者割合（自身で判断した患者）及び悪心なし（全期間）の患者割合（治験責任医師などが判断した患者）は，それぞれ 46.2%（6/13 名）及び 64.3%（9/14 名）であった．なお，生後 6 カ月以上 2 歳未満及び 2 歳以上 6 歳未満の年齢層では，悪心の有無を自身で判断した患者はいなかった．また，12 歳以上 18 歳以下では，悪心の有無を治験責任医師などが判断した患者はいなかった．

表 2.7.6.7-8　悪心なし（全期間）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.

5)　嘔吐の頻度

嘔吐の頻度別の患者割合（症状日誌を自身で記載できる患者）を表 2.7.6.7-9 に示した．全期間に 3 回以上の嘔吐を認めた患者割合は，全体が 53.8%（7/13 名）で，全例が 12 歳以上 18 歳以下の患者であった.

なお，症状日誌を自身で記載できない患者は，1 日単位での嘔吐の有無を評価したため，全期間における嘔吐の頻度は算出しなかった.

表 2.7.6.7-9　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

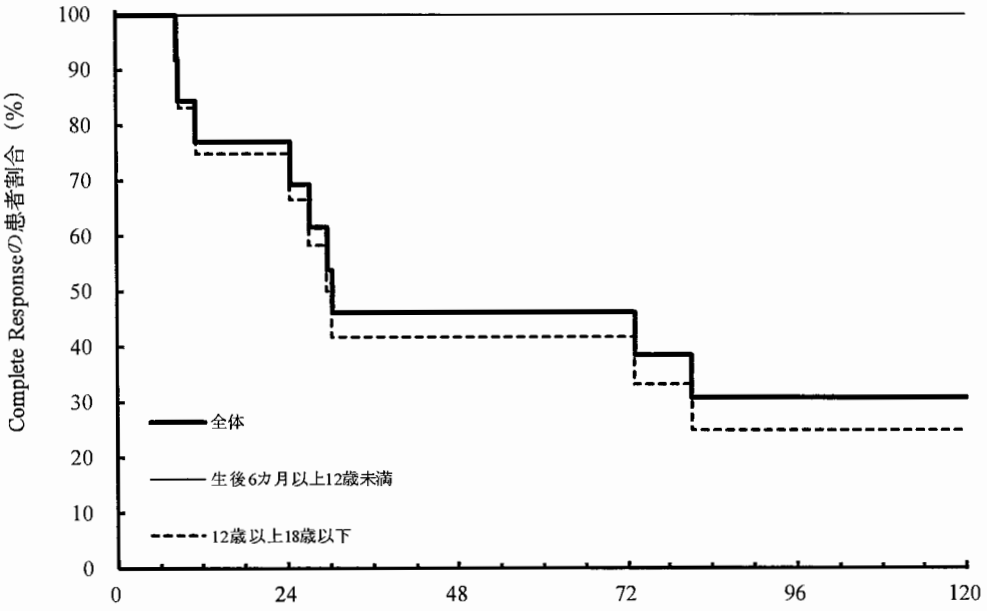
（ ）内は割合（%）を示す.
全期間：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間

6)　初回嘔吐発現若しくは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について，Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移（症状日誌を自身で記載できる患者）を図 2.7.6.7-2 に示した.

初回嘔吐若しくは救済治療なしの患者は，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始から 24 時間付近までに減少する傾向にあった.

図 2.7.6.7-2 Kaplan-Meier 法による Complete Response（全期間）の患者割合の推移（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

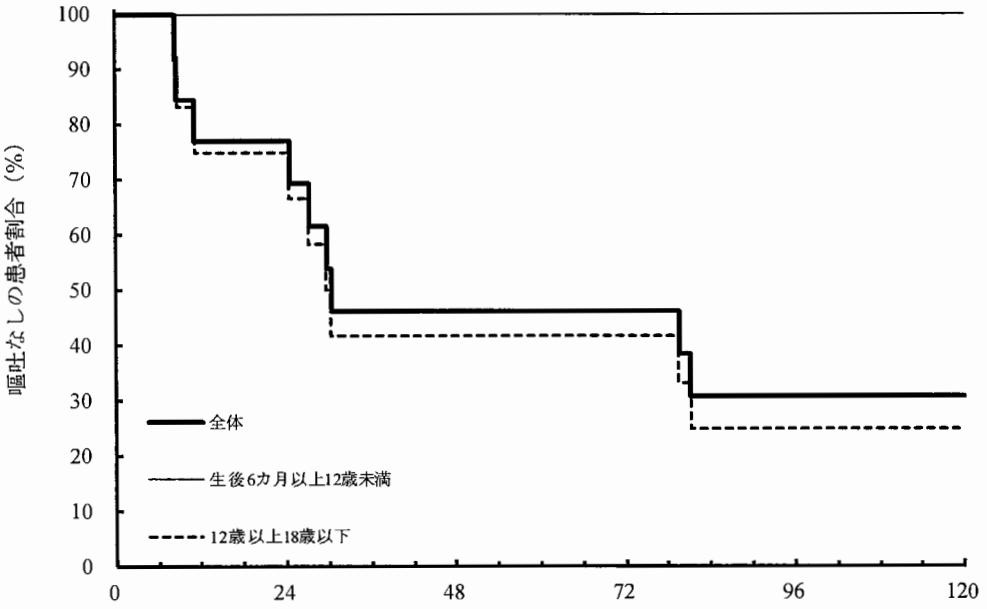
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

7） 初回嘔吐発現までの時間

初回嘔吐発現までの時間について，Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（症状日誌を自身で記載できる患者）を図 2.7.6.7-3 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 時間付近までに減少する傾向にあった．

図 2.7.6.7-3 Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移（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

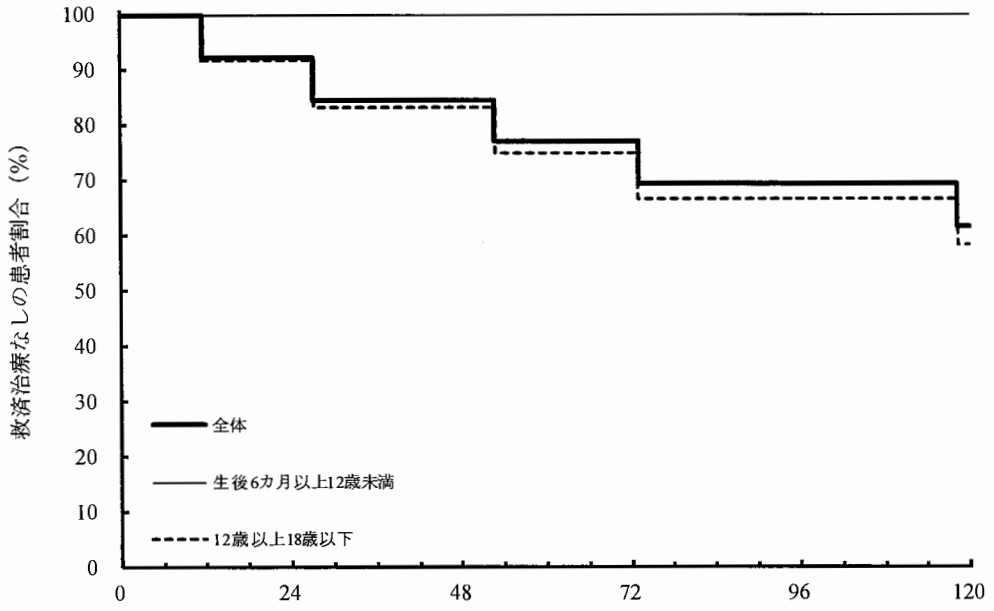
At risk数	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間
全体	10	6	6	4	4
生後6カ月以上12歳未満	1	1	1	1	1
12歳以上18歳以下	9	5	5	3	3

8） 初回救済治療までの時間

初回救済治療までの時間について，Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移（症状日誌を自身で記載できる患者）を図 2.7.6.7-4 に示した.

救済治療なしの患者割合の推移は，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始から 3 日目までに緩徐に減少する傾向にあった.

図 2.7.6.7-4 Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移（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	12	11	10	9	8
生後6カ月以上12歳未満	1	1	1	1	1
12歳以上18歳以下	11	10	9	8	7

2.7.6.7.4 安全性の結果

1） 有害事象

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.7-10 に示した.

全体での有害事象の発現率は 100.0%（27/27 名）であった. 副作用の発現率は 14.8%（4/27 名）であった. 重篤な有害事象の発現率は 7.4%（2/27 名）であった. 有害事象による投与中止例及び死亡例はなかった.

表 2.7.6.7-10　有害事象及び副作用の要約（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) 有害事象の分析

a) 有害事象

有害事象の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.7-11 に示した.

すべての被験者で有害事象が発現し，全体で最も発現頻度が高かった有害事象はリンパ球数減少 96.3%（26/27 名）であった．その他，全体で発現率が 20%以上の有害事象は，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），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 29.6%（8/27 名），赤血球数減少 29.6%（8/27 名），発熱性好中球減少症 25.9%（7/27 名），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 22.2%（6/27 名）及び頭痛 22.2%（6/27 名）であった．また，全体と比較して各年齢層にて発現率が 40%以上高かった有害事象は，2 歳以上 6 歳未満のヘマトクリット減少［全体 29.6%（8/27 名），2 歳以上 6 歳未満 80.0%（4/5 名）］及び赤血球数減少［全体 29.6%（8/27 名），2 歳以上 6 歳未満 80.0%（4/5 名）］，並びに 6 歳以上 12 歳未満の口内炎［全体 18.5%（5/27 名），6 歳以上 12 歳未満 80.0%（4/5 名）］及び倦怠感［全体 48.1%（13/27 名），6 歳以上 12 歳未満 100.0%（5/5 名）］であった.

表 2.7.6.7-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（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 2.7.6.7-11 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（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 2.7.6.7-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（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 2.7.6.7-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（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 2.7.6.7-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（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）]

b） 副作用

全体で副作用の発現頻度は 14.8%（4/27 名）であり，年齢層別の副作用の発現頻度は，12 歳以上 18 歳以下では 8.3%（1/12 名），生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満では，いずれも 20.0%（1/5 名）であった．

副作用は，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であり，その程度は，上腹部痛，リンパ球数減少及び頭痛が中等度，その他が軽度であった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

本治験では死亡例は認められなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

全体で重篤な有害事象の発現率は 7.4%（2/27 名）であり，2 名（生後 6 カ月以上 2 歳未満 1 名，6 歳以上 12 歳未満 1 名）とも発熱性好中球減少症であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．

以下に重篤な有害事象の詳細を示す．

■番：発熱性好中球減少症

（女性，1 歳，身長：73.0 cm，体重：8.7 kg，原疾患：腎明細胞肉腫，合併症：アレルギー性鼻炎，大動脈弁逆流症，貧血，併用された抗悪性腫瘍剤：シクロホスファミド／治験開始 1～3 日目，ドキソルビシン塩酸塩／治験開始 1 日目，ビンクリスチン硫酸塩／治験開始 1 日目，8 日目，Grade：4，重篤と判断された理由：その他，医学的に重要な状態と判断される事象，治験薬との因果関係：関連なし）

治験開始 1 日目，原疾患治療としてがん化学療法（シクロホスファミド：治験開始 3 日目まで，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩）を実施した．治験開始 6 日目，白血球数 1900/mm^3，好中球数 1729/mm^3 であった．治験開始 8 日目，白血球数 300/mm^3，好中球数 156/mm^3 であった．治験開始 10 日目，18 時 30 分頃，発熱（38.3℃）有り．発熱に対してセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム配合剤及びアミカシン硫酸塩（いずれも治験開始 13 日目まで）を，好中球数減少に対してレノグラスチム（治験開始 13 日目まで）を投与した．治験開始 11 日目，体温 36.6～37.0℃で経過，白血球数 400/mm^3，好中球数 160/mm^3．治験開始 10 日目の発熱及び採血結果より，治験開始 10 日目に発熱性好中球減少症を発症したと判断され，治験開始 11 日目に解熱したため消失したと判断された．

なお，治験責任医師により，発熱性好中球減少症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

■番：発熱性好中球減少症

（女性，9 歳，身長：142.5 cm，体重：29.2 kg，原疾患：横紋筋肉腫，合併症：花粉症，便秘症，貧血，肝機能検査値異常，るい痩，腋窩リンパ節転移，併用された抗悪性腫瘍剤：シクロホスファミド／治験開始 1 日目，アクチノマイシン D／治験開始 1 日目，ビンクリスチン硫酸塩／治験開始 1 日目，8 日目，Grade：4，重篤と判断された理由：その他，医学的に重要な状態と判断される事象，治験薬との因果関係：関連なし）

治験開始 1 日目，原疾患治療としてがん化学療法（シクロホスファミド，アクチノマイシン D，ビンクリスチン硫酸塩）を実施した．治験開始 6～8 日目に外泊し，8 日目に帰院した．帰院時，咳嗽，鼻汁無し，呼吸音清明，白血球数 310/mm^3，好中球数 140/mm^3 であった．原疾患治療としてがん化学療法（ビンクリスチン硫酸塩）を実施したのち，再度外泊した．治験開始 9 日目，外泊より帰院した．帰院時，発熱無し，がん化学療法に伴うだるさ有り．好中球数低下に対してフィルグラスチム（治験開始 15 日目まで継続）を投与したのち，再度外泊した．治験開始 10 日目，外泊より帰院した．外泊中に嘔吐有り．倦怠感有り．血小板数低下に対して人血小板濃厚液（治験開始 10～11 日目）を，倦怠感に対して補液を投与した．咳嗽，鼻汁無し．好中球数 130/mm^3，発熱（14 時 52 分：37.5℃，20 時 28 分：38.4℃）であったため，発熱性好中球減少症と診断された．治験開始 11 日目，好中球数は測定不能，体温（4 時 09 分：38.2℃，9 時 23 分：37.6℃），活気無し，心音整，呼吸音清，ラ音無し，咽頭発赤無し，出血斑無し．発熱性好中球減少症に対してセフェピム塩酸塩（治験開始 15 日目まで）及びフルルビプロフェンアキセチル（治験開始 14 日目まで）を投与した．治験開始 12 日目，好中球数は測定不能，体温（最高 38.0℃）．治験開始 13 目目，好中球数は測定不能，体温（最高 37.6℃）．治験開始 14 目目，体温（最高 37.0℃），発熱無し，全身状態安定．治験開始 15 日目，好中球数 499/mm^3，発熱無し．解熱し，好中球数も回復傾向にあるため，発熱性好中球減少症は消失したと判断された．

なお，治験責任医師により，発熱性好中球減少症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

(3) 他の重要な有害事象

有害事象及び副作用による投与中止例はなかった．

3) 臨床検査値

治験開始前と治験開始 6 日目の臨床検査値異常値の発現頻度の差が最も大きかった項目は Na であった．その他，発現頻度が 20%以上上昇した項目は，白血球数，CK（CPK），好中球及び AST（GOT）であった．また，治験開始前と治験開始 15 日目の臨床検査値異常値の発現頻度の差が最も大きかった項目は白血球数であった．その他，発現頻度が 20%以上上昇した項目は，単球，血小板数，赤血球数及びクレアチニンであった．

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

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前後の推移（治験開始前に対する投与開始 5 分後，投与終了後 30 分以内，治験開始 6 日目及び治験開始 15 日目）にて，投与前値と比較して臨床上問題となるような変動はなかった．なお，全体で血圧上昇に関連する有害事象（高血圧）は 3.7%（1/27 名）であったが，血圧低下に関連する有害事象はなかった．

脈拍数の投与前後の推移（治験開始前に対する投与開始 5 分後，投与終了後 30 分以内，治験開始 6 日目及び治験開始 15 日目）にて，投与前値と比較して臨床上問題となるような変動はなかった．

体温の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 6 日目，投与 15 日目）にて，投与前値と比較して臨床上問題となるような変動はなかった．なお，全体で発熱性好中球減少症は 25.9%（7/27 名），発熱は 3.7%（1/27 名）であった．

また，体重の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 15 日目）にて，投与前値と比較していずれの年齢層でも減少を示す傾向であったが，臨床上問題となるような変動はなかった．なお，全体で体重増加は 3.7%（1/27 名），体重減少は 14.8%（4/27 名）であった．

治験期間を通じて，12 誘導心電図の臨床上問題となる異常所見は認められなかった．

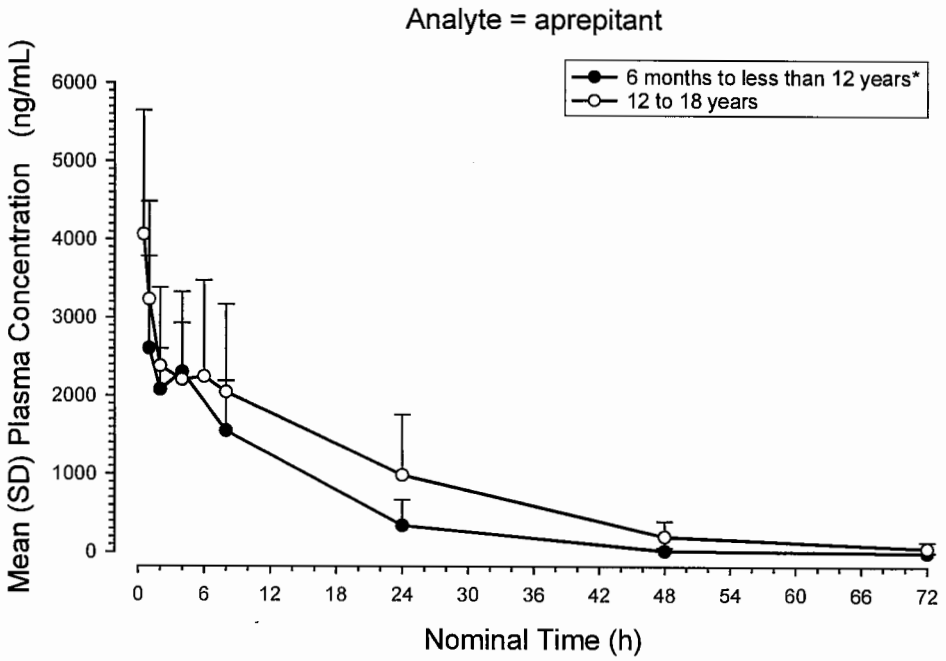
2.7.6.7.5 薬物動態の結果

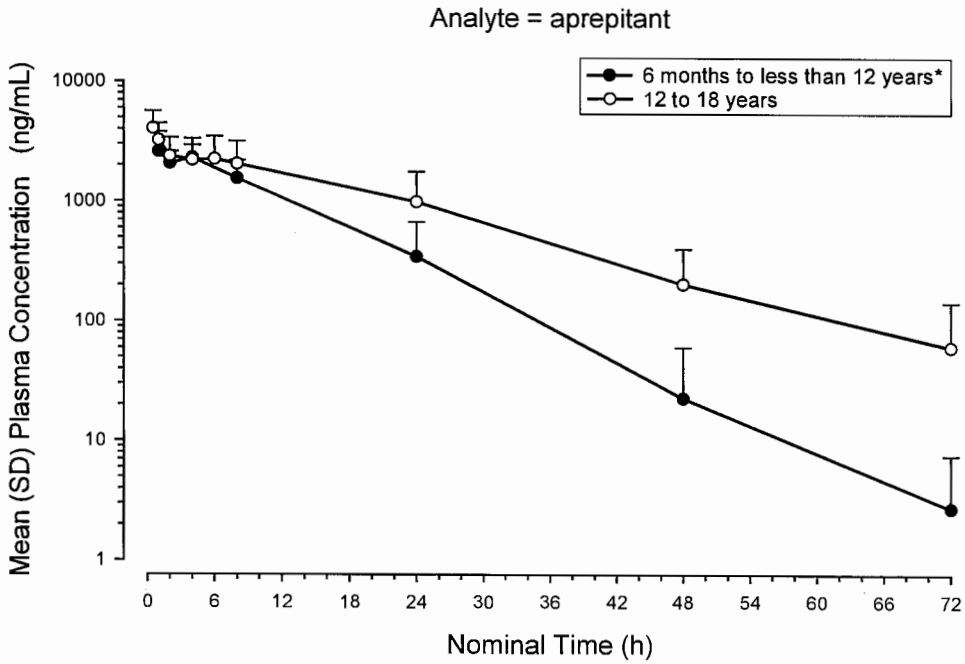
本治験に登録された小児悪性腫瘍患者 27 名を薬物動態解析対象集団としたが，単回静脈内投与の際，ONO-7847 の投与が一時中断した 1 名は，薬物動態が適切に評価できないと判断し，ノンコンパートメント解析による要約統計量の算出及び PPK 解析から除外した．したがって，12 歳以上 18 歳以下の患者 11 名及び生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者 15 名（7 時点採血：11 名，4 時点採血：4 名）の計 26 名をノンコンパートメント解析による薬物動態解析の要約統計量の算出及び PPK 解析の対象とした．

1)　ノンコンパートメント解析による薬物動態解析

ONO-7847 を単回静脈内投与（12 歳以上 18 歳以下の患者：150 mg，生後 6 カ月以上 12 歳以下の患者：3 mg/kg，ただし 150 mg を超えない）したときの平均血漿中アプレピタント濃度の推移を図 2.7.6.7-5 に，血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータを年齢層別（12 歳以上 18 歳以下，生後 6 カ月以上 12 歳未満）に表 2.7.6.7-12 に示した．

図 2.7.6.7-5 ONO-7847 を単回静脈内投与したときの平均血漿中アプレピタント濃度の推移（ONO-7847-03）





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 2.7.6.7-12 ONO-7847 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（ONO-7847-03）

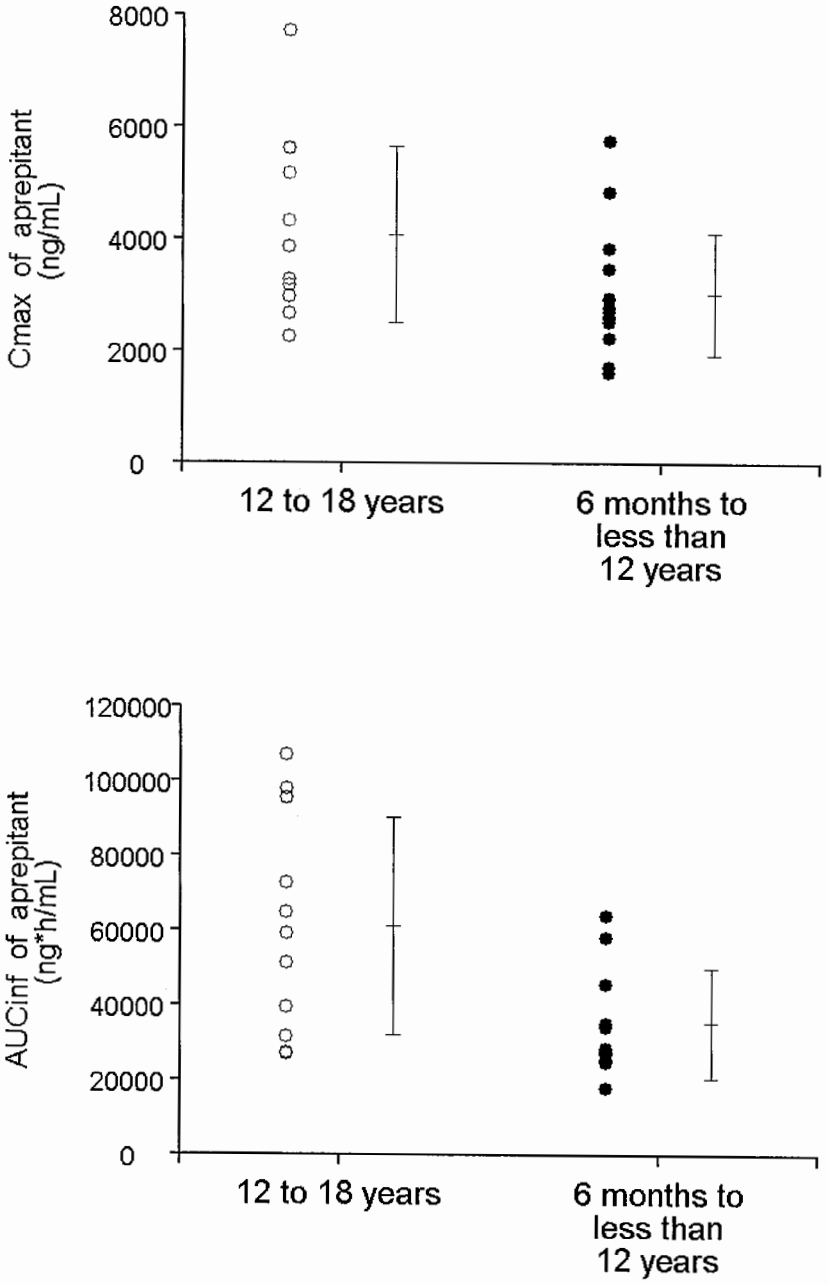
PK パラメータ	12 歳以上 18 歳以下	生後 6 カ月以上 12 歳未満	幾何平均値の比* （90%信頼区間）
Cmax (ng/mL)	4070 (1580)	3020 (1100)	0.75 (0.59 - 0.94)
Tmax (h)	0.483 (0.450, 3.70)	3.82 a) (1.00, 7.83)	-
AUCinf (ng･h/mL)	61100 (29200)	35200 a) (14700)	0.60 (0.43 - 0.84)
T1/2 (h)	10.1 (4.17)	5.69 a) (1.40)	-
C24h (ng/mL)	989 (774)	286 (295)	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 a) (4.77)	0.16 (0.04 - 0.70)

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
*：生後 6 カ月以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳以下
a) n=11

また，薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の分布を年齢層間で比較した結果を図 2.7.6.7-6 に示した．

12 歳以上 18 歳以下の患者に対する生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）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 歳未満の患者でやや低い傾向が認められたものの，両年齢層とも個体間差が大きく，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者における Cmax 及び AUCinf の分布の範囲は 12 歳以上 18 歳以下の患者の分布の範囲に概ね含まれていた．

図 2.7.6.7-6 血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータの年齢層間の比較（Cmax 及び AUCinf）（ONO-7847-03）



バー：平均値 ± 標準偏差
上図：Cmax（12 歳以上 18 歳以下：n = 11，生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 15）
下図：AUCinf（12 歳以上 18 歳以下：n = 11，生後 6 カ月以上 12 歳未満：n = 11）

2) PPK 解析による薬物動態解析

PPK 解析の結果，血漿中アプレピタント濃度を表現するモデルとして，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．構築した最終モデルのモデル式を表 2.7.6.7-13 に示し，最終モデルの PPK パラメータ推定値を表 2.7.6.7-14 に示した．体重のみが共変量として組み込まれ，体重の増加に伴い，CL，V1 及び V2 は大きくなったが，体重当たりの CL は体重の増加に伴い低下した．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．PPK 解析による，血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータのベイズ推定値を表 2.7.6.7-15 に示した．

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各被験者の Cmax，AUCinf，C24h，C48h 及び C72h のベイズ推定値は，それぞれノンコンパートメント解析で算出した値と大きな違いはなく，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 2.7.6.7-13 最終モデルのモデル式（ONO-7847-03）

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

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 2.7.6.7-14 最終モデルにおける PPK パラメータ推定値（ONO-7847-03）

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，
ωCLV1：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 2.7.6.7-15　ONO-7847 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のベイズ推定値（ONO-7847-03）

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)

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

2.7.6.7.6　　結論

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生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者に対して，ONO-7847 3.0 mg/kg 若しくは 150 mg を単回静脈内投与したとき，

(1) 全期間における Complete Response の患者割合は 40.7%であり，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する ONO-7847 と標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）の併用による予防的投与は有用であることが示唆された.

(2) 12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者に比べ生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者において，血漿中アプレピタントの曝露量がやや低くなる傾向が認められたが，いずれの年齢層においても個体間差が大きく，生後 6 カ月以上 12 歳未満の患者における Cmax 及び AUCinf の分布の範囲は，12 歳以上 18 歳以下の患者におけるそれらの分布の範囲に概ね含まれていた.

(3) ONO-7847 と標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）を併用したときの安全性及び忍容性は成人と同様に良好であった.

2.7.6.8 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7436-03）（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（ONO-7436-03）

治験の標題	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-7436-03
治験実施施設	7 施設（日本）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（1 例目の投薬開始日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終症例の最終観察日）
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	12 歳以上 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 ONO-7436 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検証する．
試験デザイン	非対照，非盲検
治験方法	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を対象に，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する ONO-7436 の安全性，有効性及び薬物動態を検証するための多施設共同非盲検非対照試験である．
被験者数	目標被験者数：22 名 安全性解析対象集団採用例数：22 名 FAS 採用例数：22 名 PPS 採用例数：20 名
対象	12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者
選択基準	下記 1）～7）のすべての基準を満たす悪性腫瘍患者を選択した． 1）12 歳以上 18 歳以下（同意取得時）の日本人 2）入院患者（治験薬投与開始時） 3）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） 4）Performance Status（ECOG：付録 16.1.1 治験実施計画書 付録 1 参照）が 0～2 の患者 5）3 カ月以上の生存が期待される患者 6）症状日誌を正確に記載できる患者 7）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	下記 1）～16）のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）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 2）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$_3$ 受容体拮抗薬（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等） －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，ペルフェナジン等） －ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等） －ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等） －ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 1）

除外基準（続き）	－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） 3）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，ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）は使用可能とした．なお，検査目的等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した． 4）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み入れ可能とした． 5）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 6）症候性の脳腫瘍患者 7）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 8）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 9）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 10）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 11）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 12）全身性の感染症，コントロール不能の糖尿病など，リン酸デキサメタゾンの 3 日間投与が不可能な随伴疾患のある患者 13）グラニセトロン又はリン酸デキサメタゾンに過敏症の既往を有する患者 14）過去に ONO-7436 を投与されたことがある患者 15）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 16）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
投与方法	1）ONO-7436（各投与群の投与量は下表参照） ・治験薬投与 1 日目：朝食後，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 1 時間 30 分前に経口投与 ・治験薬投与 2 日目～3 日目：朝食後（午前 8 時から 10 時を目安）に経口投与 2）リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液（各投与群の投与量は下表参照） ・治験薬投与 1 日目：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 30 分前に静脈内投与 ・治験薬投与 2 日目～3 日目：ONO-7436 の投与 1 時間後を目安に静脈内投与 3）グラニセトロン塩酸塩注射液（各投与群の投与量は下表参照） ・治験薬投与 1 日目：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 30 分前に静脈内投与

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 2）

<table>
<tr><td>投与方法（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>1 日目</th><th>2～3 日目</th><th>4～5 日目</th></tr>
<tr><td>ONO-7436（125 mg）
リン酸デキサメタゾン
ナトリウム（4 mg）
グラニセトロン塩酸塩
（40 μg/kg）</td><td>ONO-7436（80 mg）
リン酸デキサメタゾン
ナトリウム（4 mg）
【グラニセトロン塩酸塩
（40 μg/kg）】*1</td><td>【グラニセトロン塩酸塩
（40 μg/kg）】*1</td></tr>
</table>
*1：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，グラニセトロン塩酸塩（40 μg/kg）による予防投与を可能とした．
</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>
1）制吐薬
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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，これらの薬剤は発現した悪心・嘔吐に対する救済治療として使用可能（NK_1 受容体拮抗薬を除く）とした．
－5-HT_3 受容体拮抗薬（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等）なお，標準治療に用いるグラニセトロンを除く
－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，ペルフェナジン等）
－ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等）
－ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等）
－ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等）
－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）

2）全身性コルチコステロイド
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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，以下の場合は使用可能とした．
－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 時間より前からプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の全身性コルチコステロイドを同じ用法・用量にて継続使用
－発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としての使用
－局所作用を目的とした外用剤の使用
－標準治療に用いるリン酸デキサメタゾンの使用

3）ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤
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 時間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで併用禁止とした（除外基準参照）．ただし，以下の場合は使用可能とした．
－超短時間作用型製剤（トリアゾラム，ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与（頓用使用を含む）．なお，検査目的等での使用については，1 日 1 回以上の頓用使用を可能とし，最小限に留めた．
－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 時間より前から同じ用法・用量にて継続使用
－発現した悪心・嘔吐に対する救済治療としてのベンゾジアゼピン製剤の使用

4）CYP3A4 の基質，阻害剤，誘導剤
ONO-7436 との薬物相互作用の可能性のある薬剤は，下記の期間併用禁止とした．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 3）

併用療法（続き）	－治験薬投与開始前 7 日間以内から治験期間中まで禁止される薬剤 （CYP3A4 基質，阻害剤） ピモジド，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール －治験薬投与開始前 4 週間以内から治験薬投与開始 6 日目午前中まで禁止される薬剤 （CYP3A4 誘導剤） バルビツール酸系製剤，リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン なお，ONO-7436 は CYP2C9 の誘導剤でもあるため，CYP2C9 によって代謝される薬剤（ワルファリンなど）を併用する場合はこれらの薬剤の血漿中濃度を低下させることがあるため注意することとした． 5）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又は治験分担医師が処方した薬剤による処置と定義する．ただし，悪心の救済治療は，下記の基準を目安として実施を検討する．なお，悪心・嘔吐を予防するための処置は不可とした．治験責任医師等は救済治療の日付，時刻，薬剤名，用量及び使用理由を記録した． 高度の悪心（食物，水分ともに摂取不能）が発現した場合 なお，使用可能な救済治療薬を以下に示した． －5-HT_3 受容体拮抗薬（グラニセトロン，オンダンセトロン，アザセトロン等） －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，ペルフェナジン等） －ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール，ドロペリドール等） －ベンズアミド系製剤（スルピリド，チアプリド，スルトプリド等） －ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド，イトプリド，ドンペリドン等） －コルチコステロイド（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン等） －ベンゾジアゼピン製剤（ジアゼパム，ニトラゼパム，トリアゾラム等） －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） 6）食事制限 治験薬投与開始前 7 日以内から治験薬投与開始 6 日目までグレープフルーツ若しくはそれを含有する飲食物の摂取を禁止した．また，治験薬投与開始日から 6 日目まで 1 日にコップ 4 杯を超えるカフェイン含有飲料（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラなど）の摂取を禁止した． 7）入院期間 治験薬投与開始 6 日目の観察が終了するまで入院とした．なお，治験薬投与開始 6 日目の観察が終了するまで外泊は原則として禁止した．
評価基準	1）有効性の解析 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． ・ 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 ・ 全期間における Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし）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

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 4）

評価基準（続き）	・ 初回救済治療までの時間 2）安全性の解析 （1）有害事象，副作用 （2）有害事象の分類（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査） （3）一般臨床検査 （4）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温） （5）体重 （6）12 誘導心電図 3）薬物動態の解析 血漿中 ONO-7436 濃度．血漿中 ONO-7436 の薬物動態パラメータ：投与 1 日目の最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC24h），初回投与後 24，48，72 時間の血漿中濃度（C24h，C48h，C72h），体重 1 kg あたりの投与量で補正した Cmax，AUC24h，C24h，C48h，及び C72h（Cmax/(Dose/BW)，AUC24h/(Dose/BW)，C24h/(Dose/BW)，C48h/(Dose/BW)，及び C72h/(Dose/BW)）
治験スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照
統計的手法	1）用いられる有意水準 安全性及び有効性ともに検定を行わないため，有意水準は特に設定しなかった． 2）解析対象集団 安全性評価項目における解析対象集団は，安全性解析対象集団とした．ただし，安全性情報の報告は，治験薬が投与されたすべての被験者について行った． 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．Complete Response については，副次的に Per Protocol Set（PPS）での解析も行った． なお，治験実施計画書「9.3.3 症例の取り扱い基準」で示す GCP 不遵守例は FAS，PPS の対象外とした． ＜安全性解析対象集団＞ 以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． （1）対象疾患である． （2）ONO-7436 が 1 回以上投与されている． ＜FAS＞ 以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． （1）主要な登録基準を満たしている．なお，主要な登録基準は，治験実施計画書「4.2 被験者の選択基準」の 3）とした． （2）グラニセトロン塩酸塩及びリン酸デキサメタゾンナトリウムがいずれも 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こととした． （3）ONO-7436 が 1 回以上投与されている． （4）ONO-7436 投与後 1 回以上観察が行われている． ＜PPS＞ 以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． （1）治験実施計画書「9.3.3 症例の取り扱い基準」で示す不適格例ではない． （2）治験実施計画書「9.3.2 PPS の対象となる投与期間の定義」を満たす． （3）治験実施計画書「7.5 前治療及び併用療法」の 1）～4）に示されている治療法を実施していない．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除いた．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 5）

統計的手法（続き）	(4) 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おり，ONO-7436，グラニセトロン塩酸塩及びリン酸デキサメタゾンナトリウムが規定された用法，用量で投与されている．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こととした． (5) 全期間における Complete Response のデータが欠測でない． 3) 背景因子 以下の項目について頻度分布及び要約統計量（平均値，標準偏差，中央値，最大値及び最小値）を算出した． (1) 人口統計学的変数 性別，年齢，身長，体重 (2) 患者特性 入退院の記録，Performance Status，がん腫，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投与のコース回数，合併症，既往歴（一般的な既往歴の他，抗悪性腫瘍剤（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）の投与経験の有無，抗悪性腫瘍剤（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）誘発嘔吐の既往，シスプラチンの投与経験の有無，シクロホスファミドの投与経験の有無，カルボプラチンの投与経験の有無，乗り物酔いの有無），シスプラチンの用量，シクロホスファミドの用量，カルボプラチンの用量，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 (3) 治験薬投与期間中の処置 4) 安全性の解析 ＜解析方法＞ (1) 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，死亡例，治験薬投与中止の原因に至った有害事象及び治験薬投与中止の原因に至った副作用の発現率及び Clopper-Pearson 正確法に基づく両側 95%信頼区間を算出した． (2) 有害事象（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）は，因果関係別，程度別，器官別大分類，項目別などの集計を行った． (3) 臨床検査値について，評価時期ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．更に，臨床検査の異常値の割合，異常変動の割合について集計した． (4) バイタルサイン及び体重について，評価時期ごとに要約統計量を算出した． (5) 心電図について，評価時期ごとに正常，異常及び異常変動の割合を算出した． 5) 有効性評価項目における解析 ＜解析項目＞ (1) 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 (2) 全期間における Total Control（嘔吐なし，救済治療なし，かつ悪心なし）の患者割合 (3) 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） (4) 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 (5) 悪心なしの患者割合 (6) 嘔吐の頻度 (7) 初回嘔吐発現までの時間

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-7436-03）（続き 6）

統計的手法（続き）	（8）初回救済治療までの時間 なお，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． ＜解析方法＞ （1）解析項目（1）～（5）に対し，以下の解析を行った． 各項目の患者割合及び Clopper-Pearson 正確法に基づく両側 95%信頼区間を算出した． （2）解析項目（6）に対し，以下の解析を行った． 頻度分布を算出した． （3）解析項目（7），（8）に対し，以下の解析を行った． 初回発現までの時間の分布を Kaplan-Meier 法により推定した． 6）薬物動態 血漿中 ONO-7436 濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．また，小児悪性腫瘍患者と ONO-7436-02 試験で得られた成人悪性腫瘍患者の薬物動態パラメータ（Cmax，AUC24h，C24h，C48h，C72h，Cmax/(Dose/BW)，AUC24h/(Dose/BW)，C24h/(Dose/BW)，C48h/(Dose/BW)，及び C72h/(Dose/BW)）について，各薬物動態パラメータの幾何平均値の比（小児／成人）及びその 90%信頼区間を算出した．さらに，成人と小児における投与 1～3 日目までの血漿中濃度の平均値の推移図及び各薬物動態パラメータの散布図を作成した． 7）データレビュー データ集積後，固定前のデータを用いて，背景因子の分布状況などについて予備的な検討を行い，適切な解析方法を決定した． 8）その他の項目 有効性についてサブグループ解析を行った．また，その他必要に応じて，安全性及び有効性に関連する項目について探索的な解析を行った．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（ONO-7436-03）

項　目		治験開始前 (4 週間以内)	試験日							
			1	2	3	4	5	6 日目又は投与中止時	15	治験中止日
文書同意取得		○								
選択・除外基準		○								
患者背景		○								
体重		○[*1]							○	○
一般臨床検査[*2]		○[*3]						○	○	○
心電図検査（12 誘導）		○[*3]							○	○
バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）			○[*4]	○[*4]	○[*4]			○	○	○
薬剤投与	ONO-7436		○	○	○					
	グラニセトロン塩酸塩		○							
	リン酸デキサメタゾンナトリウム		○	○	○					
血漿中薬物濃度測定用採血			○	○[*5]	○[*5]	○				
入退院の記録			○[*6]							
症状日誌			○[*7]							
悪心評価								○[*8]		○
併用療法			○							
有害事象			○							

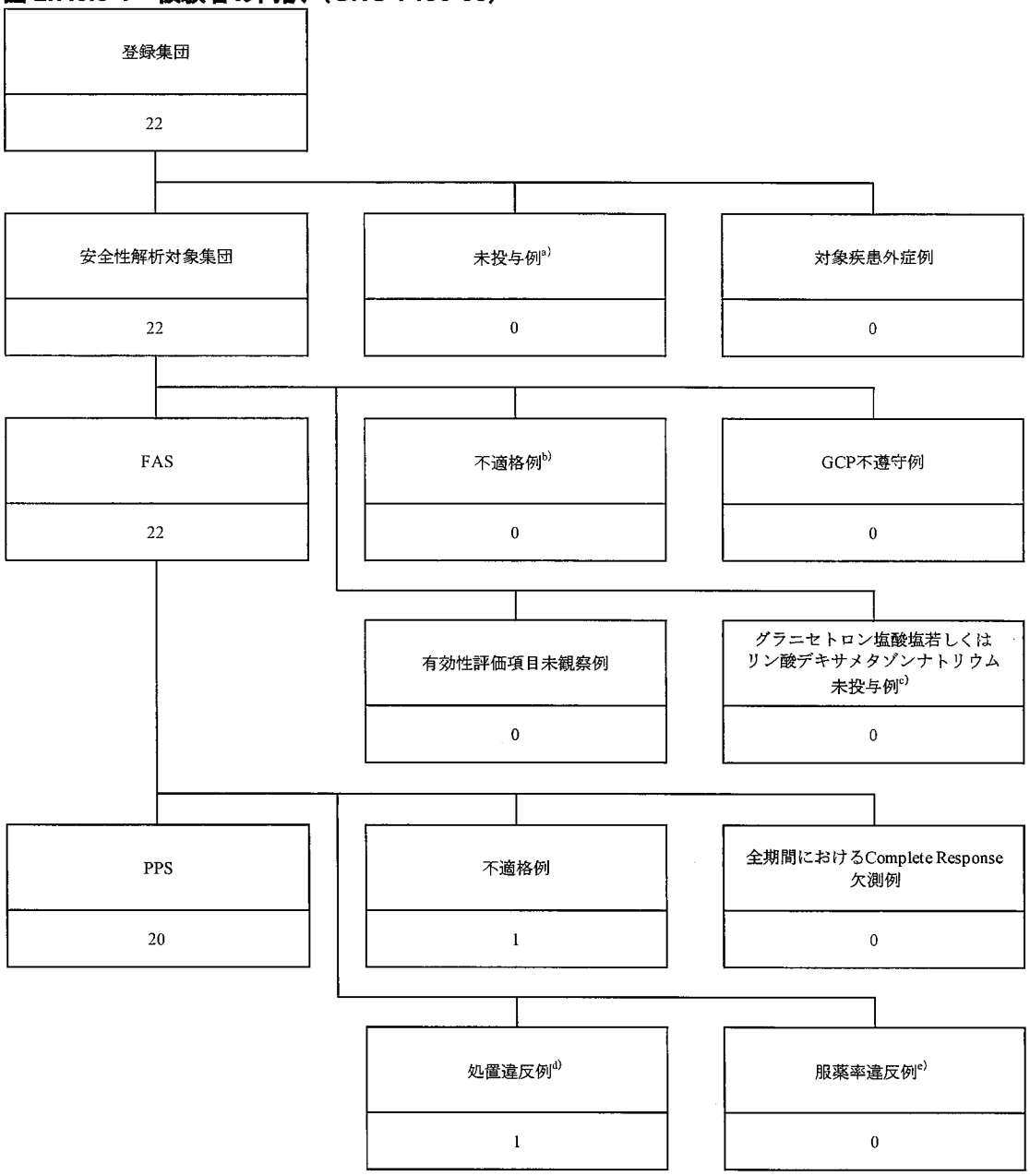
*1　治験薬投与開始前 7 日間以内，かつハイドレーションを含む治療の開始前に実施した．
*2　一般臨床検査のための採血は，可能な限り食前の空腹時に実施した．
*3　治験薬投与開始前 7 日間以内に実施した．
*4　ONO-7436 投与前に実施した．
*5　採血ポイント：ONO-7436 投与前のみとした．
*6　6 日目の観察が終了するまで入院とし，外泊は原則として禁止した．
*7　6 日目の午前中まで記載した．
*8　6 日目に実施する．投与中止時は実施しなかった．

2.7.6.8.2　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した．登録集団は 22 名であった．全例が安全性解析対象集団及び FAS に移行した．PPS は不適格例 1 名及び処置違反例 1 名を除く 20 名であった．

図 2.7.6.8-1　被験者の内訳（ONO-7436-03）



a) ONO-7436未投与例

b) 統計解析計画書「**2.3.2　被験者の選択基準**」の3）を違反している場合とする．

c) 悪心・嘔吐の際に，救済治療で使用される場合は除く．

d) 統計解析計画書「**2.4　用法・用量及び投与期間**」で規定されていない治療法，及び統計解析計画書「**2.5　前治療及び併用療法**」1）～4）に示された治療法を実施した被験者．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除く．

e) 嘔吐又は救済治療のいずれかのイベントが発生し，かつイベント発生までのONO-7436の投与が規定どおりに行われている場合は除く．

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-3 に示した．性別は，男性が 59.1%を占めており，男性の組み入れが多かった．平均年齢は，15.2 歳であった．がん腫は骨肉腫が最も多く，シスプラチンの平均投与量は 106.00 mg/m^2，シクロホスファミドの平均投与量は 1536.58 mg/m^2，カルボプラチンの平均投与量は 408.38 mg/m^2 であった．

表 2.7.6.8-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7436-03）

解析対象集団：登録集団

項目	分類	125 / 80 mg群
対象者数		22
性別	男性	13 (59.1)
	女性	9 (40.9)
年齢（歳）	12 - <15	8 (36.4)
	15 - 18	14 (63.6)
	平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 1.7
	中央値	16.0
	最小値 ～ 最大値	12 ～ 18
身長（cm）	<150.0	1 (4.5)
	150.0 - <160.0	9 (40.9)
	160.0 - <170.0	5 (22.7)
	170.0 - <180.0	5 (22.7)
	>=180.0	2 (9.1)
	平均値 ± 標準偏差	163.55 ± 10.37
	中央値	161.80
	最小値 ～ 最大値	145.3 ～ 183.6
体重（kg）	<40.0	1 (4.5)
	40.0 - <50.0	9 (40.9)
	50.0 - <60.0	8 (36.4)
	60.0 - <70.0	2 (9.1)
	>=70.0	2 (9.1)
	平均値 ± 標準偏差	52.94 ± 9.31
	中央値	54.13
	最小値 ～ 最大値	37.1 ～ 72.2
入退院の記録	入院	12 (54.5)
	入院→退院	10 (45.5)
	その他	0 (0.0)
Performance Status	0	14 (63.6)
	1	7 (31.8)
	2	1 (4.5)
がん腫[a)]	骨肉腫	9 (40.9)
	Ewing腫瘍	2 (9.1)
	横紋筋肉腫	5 (22.7)
	その他	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．

b) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする．

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 2.7.6.8-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7436-03）（続き 1）
解析対象集団：登録集団

項目	分類	125 / 80 mg群	
シスプラチン投与のコース回数（回）	1	2	(16.7)
	2	4	(33.3)
	3	3	(25.0)
	4	0	(0.0)
	>=5	3	(25.0)
	該当せず	10	
シクロホスファミド投与のコース回数（回）	1	1	(11.1)
	2	2	(22.2)
	3	2	(22.2)
	4	3	(33.3)
	>=5	1	(11.1)
	該当せず	13	
カルボプラチン投与のコース回数（回）	1	4	(66.7)
	2	1	(16.7)
	3	0	(0.0)
	4	0	(0.0)
	>=5	1	(16.7)
	該当せず	16	
合併症	有	21	(95.5)
	無	1	(4.5)
既往歴	有	19	(86.4)
	無	3	(13.6)
シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン以外の抗悪性腫瘍剤の投与経験の有無	有	20	(90.9)
	無	2	(9.1)
抗悪性腫瘍剤（シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン以外）誘発嘔吐の既往[b)]	有	14	(70.0)
	無	6	(30.0)
シスプラチンの投与経験の有無	有	10	(45.5)
	無	12	(54.5)
シクロホスファミドの投与経験の有無	有	8	(36.4)
	無	14	(63.6)
カルボプラチンの投与経験の有無	有	4	(18.2)
	無	18	(81.8)
乗り物酔いの有無	有	8	(36.4)
	無	14	(63.6)

（ ）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.
b) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする.
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 2.7.6.8-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-7436-03）（続き 2）

解析対象集団：登録集団

項目	分類	125 / 80 mg群
シスプラチンの用量（mg/m^2）[c]	<100.0	5 (50.0)
	100.0 - <110.0	1 (10.0)
	>=110.0	4 (40.0)
	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用量（mg/m^2）[c]	<1200.0	3 (33.3)
	1200.0 - <1800.0	3 (33.3)
	>=1800.0	3 (33.3)
	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
カルボプラチンの用量（mg/m^2）[c]	<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
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抗悪性腫瘍剤の有無	有	16 (72.7)
	無	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.

b）抗悪性腫瘍剤（シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン以外）の投与経験がある患者を対象とする.

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.

2.7.6.8.3 有効性の結果

（1） Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）

Complete Response 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 2.7.6.8-4 に示した.

Complete Response（全期間）の患者割合は，45.5%（10/22 名）であり，急性期及び遅発期の患者割合はそれぞれ 68.2%（15/22 名），59.1%（13/22 名）であった.

表 2.7.6.8-4　Complete Response の患者割合（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	Complete Response の患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	125 / 80 mg群	10 / 22	(45.5)	[24.4 , 67.8]
急性期	125 / 80 mg群	15 / 22	(68.2)	[45.1 , 86.1]
遅発期	125 / 80 mg群	13 / 22	(59.1)	[36.4 , 79.3]

（ ）内は%を示す.

Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし

全期間：治験開始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.

(2)　嘔吐なしの患者割合

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 2.7.6.8-5 に示した.

嘔吐なし（全期間）の患者割合は，63.6%（14/22 名）であり，急性期及び遅発期の患者割合はそれぞれ 72.7%（16/22 名），72.7%（16/22 名）であった.

表 2.7.6.8-5　嘔吐なしの患者割合（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	嘔吐なし の患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	125 / 80 mg群	14 / 22	(63.6)	[40.7 , 82.8]
急性期	125 / 80 mg群	16 / 22	(72.7)	[49.8 , 89.3]
遅発期	125 / 80 mg群	16 / 22	(72.7)	[49.8 , 89.3]

（ ）内は%を示す.

全期間：治験開始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

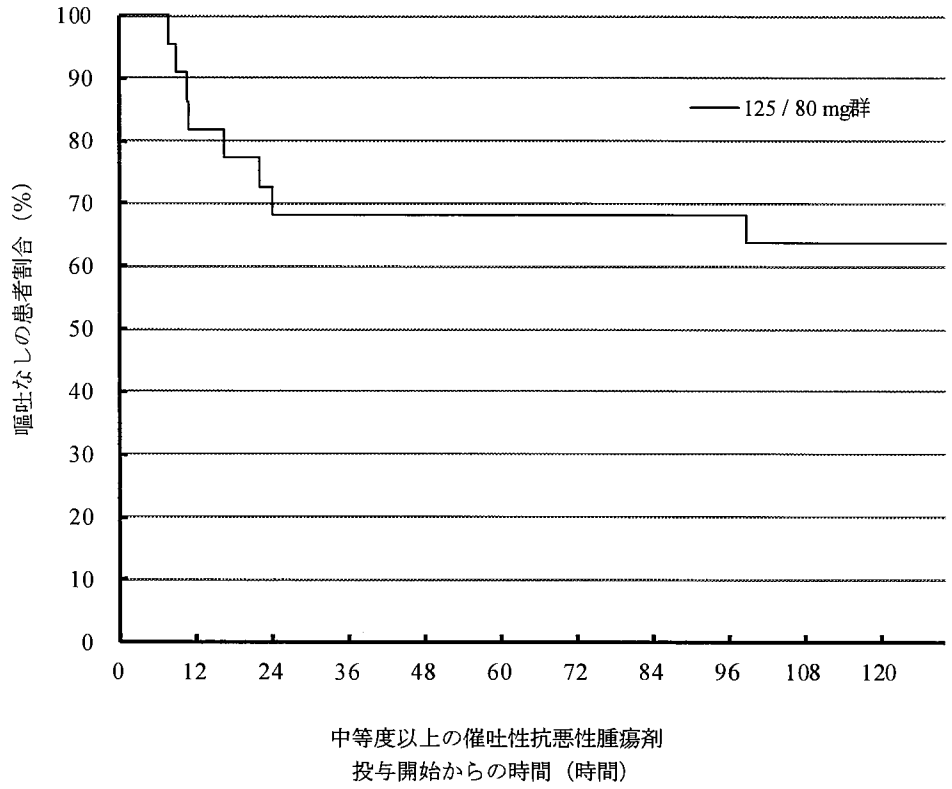
遅発期：治験開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤
投与開始後24<～120時間

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

(3)　初回嘔吐発現までの時間

Kaplan-Meier 法による嘔吐なし（全期間）の患者割合の推移を図 2.7.6.8-2 に示した．初回嘔吐の多くが中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始から 24 時間に発現する傾向であった.

図 2.7.6.8-2 Kaplan-Meier 法による嘔吐なしの（全期間）患者割合の推移（FAS）（ONO-7436-03）



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
125 / 80 mg群	16	15	15	15	14

(4) 嘔吐の頻度

救済治療の有無に関わらず嘔吐を発現した患者割合を嘔吐の頻度別に表 2.7.6.8-6 に示した．全期間に 3 回以上の嘔吐（反復性嘔吐）発作を認めた患者の割合は 125/80 mg 群 27.3%（6/22 名）であった．

表 2.7.6.8-6 嘔吐の頻度別の患者割合（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	嘔吐の頻度（回） 0		1，2		>=3		対象者数
全期間	125 / 80 mg群	14	(63.6)	2	(9.1)	6	(27.3)	22
急性期	125 / 80 mg群	16	(72.7)	4	(18.2)	2	(9.1)	22
遅発期	125 / 80 mg群	16	(72.7)	0	(0.0)	6	(27.3)	22

（ ）内は%を示す.

全期間：治験開始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

(5) 悪心なしの患者割合

悪心なしの患者割合を表 2.7.6.8-7 に示した.

悪心なし（全期間）の患者割合は 50.0%（11/22 名）であった.

表 2.7.6.8-7 悪心なしの患者割合（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	悪心なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	125 / 80 mg群	11 / 22	(50.0)	[28.2 , 71.8]

（ ）内は%を示す.

全期間：治験開始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.

(6) 救済治療なしの患者割合

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 2.7.6.8-8 に示した.

救済治療なし（急性期）の患者割合は，59.1%（13/22 名）であり，急性期及び遅発期の患者割合はそれぞれ 81.8%（18/22 名），72.7%（16/22 名）であった.

表 2.7.6.8-8 救済治療なしの患者割合（ONO-7436-03）

解析対象集団：FAS

評価対象期間	投与群	救済治療なしの患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	125 / 80 mg群	13 / 22	(59.1)	[36.4 , 79.3]
急性期	125 / 80 mg群	18 / 22	(81.8)	[59.7 , 94.8]
遅発期	125 / 80 mg群	16 / 22	(72.7)	[49.8 , 89.3]

（ ）内は%を示す.

全期間：治験開始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

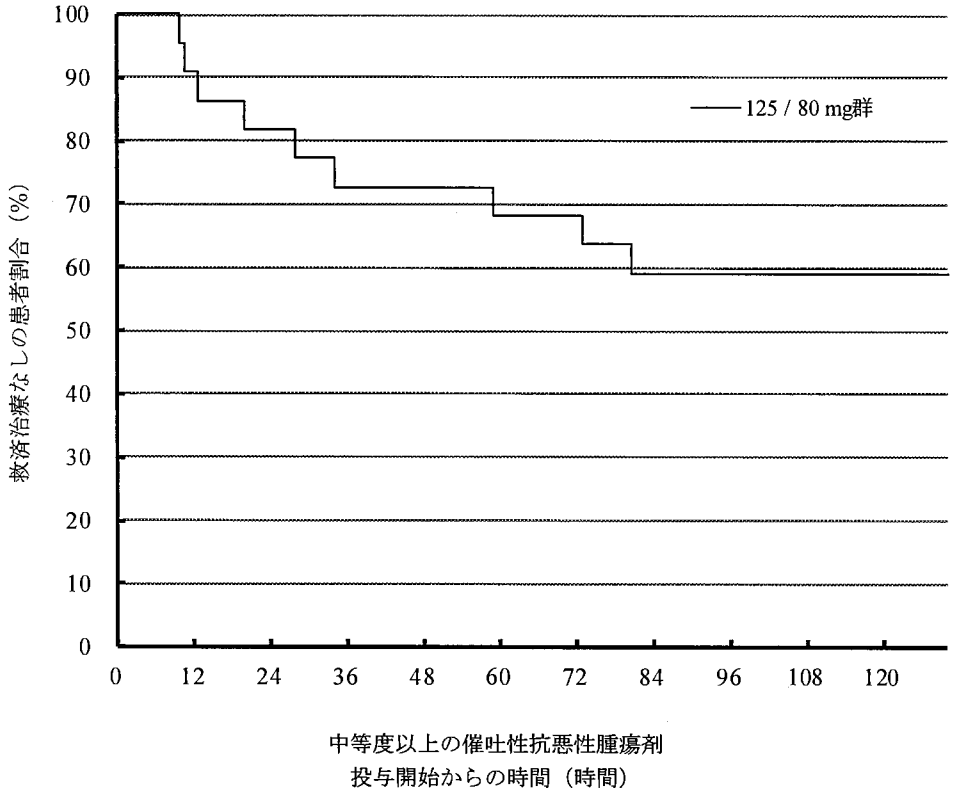
遅発期：治験開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間

a) Clopper-Pearson正確法により算出した.

(7) 初回の救済治療までの時間

Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移を図 2.7.6.8-3 に示した. 救済治療なしの患者割合は，中等度以上の抗悪性腫瘍剤投与開始から 3 日目まで緩徐に減少する傾向であった.

図 2.7.6.8-3 Kaplan-Meier 法による救済治療なし（全期間）の患者割合の推移（FAS）（ONO-7436-03）



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
125 / 80 mg群	18	16	15	13	13

2.7.6.8.4 安全性の結果

本試験では治験薬との因果関係は 5 段階（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，関連ない）で判定し，因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，又は「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義し，［総括報告書（5.3.5.2-3）］ではこの結果を提示していたが，本項では「関連ない」と判定された有害事象以外を副作用と定義して再集計した結果を示した．この再集計した結果については，［Statistical Report（5.3.5.2-4）］として別途まとめた．

1) 有害事象

(1) 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-9 に示した．有害事象の発現率は，100.0%（22/22 名）であった．副作用の発現率は，31.8%（7/22 名）であった．重篤な有害事象の発現率は，9.1%（2/22 名）であった．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 2.7.6.8-9 有害事象の要約（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	
対象者数	22	
有害事象発現例	22	(100.0)
重篤な有害事象発現例	2	(9.1)
有害事象による投与中止例	0	(0.0)
重篤な有害事象による投与中止例	0	(0.0)
副作用発現例[a)]	7	(31.8)
重篤な副作用発現例[a)]	0	(0.0)
副作用による投与中止例[a)]	0	(0.0)
重篤な副作用による投与中止例[a)]	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)

（ ）内は%を示す．

a) 因果関係の判断基準：因果関係は，「関係ない」，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

引用：［Statistical Report 表 2.1-1（5.3.5.2-4）］

(2) 有害事象の分析

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.8-10 に示した．

有害事象（臨床所見及び臨床検査値）は 100.0%（22/22 名）に認められた．50%以上に認められた有害事象は，好中球数減少 95.5%（21/22 名），白血球数減少 90.9%（20/22 名），リンパ球数減少 81.8%（18/22 名），血小板数減少 81.8%（18/22 名），ヘモグロビン減少 59.1%（13/22 名），赤血球数減少 54.5%（12/22 名），倦怠感 50.0%（11/22 名），ヘマトクリット減少 50.0%（11/22 名），食欲減退 50.0%（11/22 名）であった．

副作用（臨床所見及び臨床検査値）は 31.8%（7/22 名）に認められた．10%以上に認められた副作用はリンパ球数減少 18.2%（4/22 名），好中球数減少 18.2%（4/22 名），血小板数減少 18.2%（4/22 名），白血球数減少 18.2%（4/22 名），血中ナトリウム減少 13.6%（3/22 名），ヘマトクリット減少 13.6%（3/22 名），ヘモグロビン減少 13.6%（3/22 名），赤血球数減少 13.6%（3/22 名）であった．

表 2.7.6.8-10　有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-7436-03）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
投与群	125 / 80 mg群		125 / 80 mg群	
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 (%)	発現者数	対象者数 発現率 (%)
有害事象が発現した被験者数	22	22 (100.0)	7	22 (31.8)
血液およびリンパ系障害	6	22 (27.3)	0	22 (0.0)
貧血	4	22 (18.2)	0	22 (0.0)
発熱性好中球減少症	2	22 (9.1)	0	22 (0.0)
耳および迷路障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
耳鳴	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
胃腸障害	15	22 (68.2)	3	22 (13.6)
腹部不快感	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
腹痛	2	22 (9.1)	1	22 (4.5)
便秘	4	22 (18.2)	1	22 (4.5)
下痢	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
舌痛	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
悪心	10	22 (45.5)	2	22 (9.1)
逆流性食道炎	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
口内炎	3	22 (13.6)	0	22 (0.0)
嘔吐	5	22 (22.7)	1	22 (4.5)
排便痛	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	22 (68.2)	2	22 (9.1)
悪寒	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
疲労	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
倦怠感	11	22 (50.0)	2	22 (9.1)
粘膜障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
発熱	3	22 (13.6)	0	22 (0.0)
免疫系障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
アレルギー性輸血反応	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
感染症および寄生虫症	2	22 (9.1)	1	22 (4.5)
膿疱性ざ瘡	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
胃腸炎	1	22 (4.5)	1	22 (4.5)
臨床検査	22	22 (100.0)	6	22 (27.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	22 (9.1)	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．

因果関係の判断基準：因果関係は，「関係ない」，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

引用：［Statistical Report　表 2.2-1（5.3.5.2-4）］

表 2.7.6.8-10　有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-7436-03）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
投与群	125 / 80 mg群		125 / 80 mg群	
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（%）	発現者数 / 対象者数	発現率（%）
臨床検査	22 / 22	(100.0)	6 / 22	(27.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 / 22	(13.6)	2 / 22	(9.1)
血中ビリルビン増加	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中コレステロール増加	1 / 22	(4.5)	1 / 22	(4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中クレアチニン増加	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中カリウム減少	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
血圧上昇	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
血中ナトリウム減少	5 / 22	(22.7)	3 / 22	(13.6)
血中尿素増加	3 / 22	(13.6)	2 / 22	(9.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 / 22	(18.2)	1 / 22	(4.5)
尿中ブドウ糖陽性	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
ヘマトクリット減少	11 / 22	(50.0)	3 / 22	(13.6)
尿中血陽性	1 / 22	(4.5)	0 / 22	(0.0)
ヘモグロビン減少	13 / 22	(59.1)	3 / 22	(13.6)
リンパ球数減少	18 / 22	(81.8)	4 / 22	(18.2)
単球数減少	1 / 22	(4.5)	1 / 22	(4.5)
好中球数減少	21 / 22	(95.5)	4 / 22	(18.2)
好中球数増加	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
血小板数減少	18 / 22	(81.8)	4 / 22	(18.2)
赤血球数減少	12 / 22	(54.5)	3 / 22	(13.6)
体重減少	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
白血球数減少	20 / 22	(90.9)	4 / 22	(18.2)
白血球数増加	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
尿中蛋白陽性	2 / 22	(9.1)	0 / 22	(0.0)
代謝および栄養障害	11 / 22	(50.0)	1 / 22	(4.5)
食欲減退	11 / 22	(50.0)	1 / 22	(4.5)

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．

因果関係の判断基準：因果関係は，「関係ない」，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

引用：［Statistical Report　表 2.2-1（5.3.5.2-4）］

表 2.7.6.8-10　有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-7436-03）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
投与群	125 / 80 mg群		125 / 80 mg群	
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 (%)	発現者数	対象者数 発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
筋炎	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
神経系障害	3	22 (13.6)	1	22 (4.5)
浮動性めまい	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
頭痛	3	22 (13.6)	1	22 (4.5)
腎および尿路障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
腎機能障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
生殖系および乳房障害	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
外陰腟痛	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	22 (27.3)	1	22 (4.5)
鼻出血	2	22 (9.1)	1	22 (4.5)
しゃっくり	4	22 (18.2)	0	22 (0.0)
口腔咽頭痛	1	22 (4.5)	0	22 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5	22 (22.7)	0	22 (0.0)
皮膚炎	2	22 (9.1)	0	22 (0.0)
紅斑	2	22 (9.1)	0	22 (0.0)
蕁麻疹	2	22 (9.1)	0	22 (0.0)

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．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関係ない」，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の5段階で評価され，「関連ありそうにない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．
引用：［Statistical Report　表 2.2-1（5.3.5.2-4）］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

本試験では死亡例は認められなかった．

(2)　その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-11 に，一覧表を表 2.7.6.8-12 に示した．重篤な有害事象（臨床所見）の発現率は 9.1%（2/22 名）であった．認められた事象は，発熱性好中球減少症及び粘膜障害であり，いずれも 1 名に発現した．

表 2.7.6.8-11　重篤な有害事象の発現頻度（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		
重篤な有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	対象者数	発現率（%）
重篤な有害事象が発現した被験者数	2	22	(9.1)
血液およびリンパ系障害	1	22	(4.5)
発熱性好中球減少症	1	22	(4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	22	(4.5)
粘膜障害	1	22	(4.5)

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．

引用：［総括報告書　表 12.3.1.2-1（5.3.5.2-3）］

表 2.7.6.8-12　重篤な有害事象一覧表（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

*：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）

3) 臨床検査値

NCI CTCAE v3.0(有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)により分類した臨床検査値の Grade 分類において，Grade 4 以上に分類された有害事象（臨床検査）として，好中球数減少 90.9%（20/22 名），白血球数減少 77.3%（17/22 名），リンパ球数減少 50.0%（11/22 名），血小板数減少 31.8%（7/22 名）及びヘモグロビン減少 4.5%（1/22 名）であったが，いずれの事象も治験責任医師により重篤な有害事象とは判断されなかった.

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

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 6 日目，投与 15 日目，最終評価時の推移）において，変化量（中央値）では収縮期血圧では投与前値と比較していずれの測定時点も低下を示す傾向であったが，臨床上問題となるような変動ではなかった．なお，血圧上昇の有害事象が 4.5%（1/22 名）認められたが，血圧低下の有害事象は認められなかった.

脈拍数の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 6 日目，投与 15 日目，最終評価時の推移）において，変化量（中央値）では投与前値と比較して投与 15 日目及び最終評価時の測定時点で増加を示す傾向であったが，臨床上問題となるような変動ではなかった.

体温の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 6 日目，投与 15 日目，最終評価時の推移）において，変化量（中央値）ではいずれの測定時点でも投与前値と比較して変動はなかった．なお，発熱の有害事象が 13.6%（3/22 名）認められた.

体重の投与前後の推移（治験開始前に対する投与 15 日目，最終評価時の推移）において，変化量（中央値）では投与前値と比較していずれの測定時点でも減少を示す傾向であったが，臨床上問題となるような変動ではなかった．なお，体重減少の有害事象が 9.1%（2/22 名）認められた.

治験期間を通じて，12 誘導心電図の異常を認める被験者はいなかった.

2.7.6.8.5 薬物動態の結果

小児悪性腫瘍患者 22 名（男／女，13/9；年齢，12～18 歳；体重，37.1～72.2 kg）を薬物動態解析対象集団とした.

小児悪性腫瘍患者に ONO-7436 を 1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg（125/80 mg）の用量を投与したとき，投与期間を通したトラフ濃度の変動は 492～675 ng/mL と小さかった.

小児及び成人悪性腫瘍患者に ONO-7436 125/80 mg を投与したとき，Cmax 及び AUC24h は小児と成人で同程度であったが，C24h，C48h，及び C72h は成人と比べて小児で低値を示

す傾向が認められた．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含まれていた．

表 2.7.6.8-13　小児及び成人の悪性腫瘍患者に ONO-7436 125/80 mg を投与したときの血漿中 ONO-7436 の薬物動態パラメータ（ONO-7436-03）

PK パラメータ	小児悪性腫瘍患者	成人悪性腫瘍患者	幾何平均値の比* (90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	2350 (920)	2210 (870)	1.04 (0.80, 1.37)
AUC24h (ng·h/mL)	28100 (10400)	30000 (8700)	0.92 (0.73, 1.15)
C24h (ng/mL)	675 (482)	1020 (480)	0.61 (0.42, 0.90)
C48h (ng/mL)	492 (408)	1160 (530)	0.35 (0.20, 0.61)
C72h (ng/mL)	603 (608)	1340 (680)	0.35 (0.19, 0.67)

平均値（標準偏差），小児悪性腫瘍患者：n = 22，成人悪性腫瘍患者：n = 10
*：小児悪性腫瘍患者／成人悪性腫瘍患者

2.7.6.8.6　　結論

シスプラチン，カルボプラチン，シクロホスファミドのいずれかを含むがん化学療法を受ける 12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者に対して，ONO-7436 を 3 日間経口投与（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg の経口投与）したとき，

(1) 成人悪性腫瘍患者に比べ小児悪性腫瘍患者において，血漿中 ONO-7436 の曝露量が低くなる傾向が認められたが，小児及び成人のいずれにおいて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含まれていた．

(2) ONO-7436 投与群の全期間における Comprete Response の患者割合は 45.5%であり，中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する ONO-7436 と標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）の併用による予防的投与は有用であると考えられた．

(3) ONO-7436 と標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐薬及びコルチコステロイド）を併用した際の安全性及び忍容性は成人と同様に良好であった．

以上の成績を基に，12 歳以上の小児における ONO-7436 の臨床推奨用量は，成人と同様の 1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg であると考えられた．