アロキシ静注　0.75 mg／
アロキシ点滴静注バッグ　0.75 mg

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 小児がん治療における CINV の臨床的/病態生理学的側面，主な治療法及び問題点 6
2.5.1.3 臨床試験を行ったことを支持する科学的背景及び開発意義 7
2.5.1.4 臨床開発計画の概要 7
2.5.1.5 規制当局との治験相談 9
2.5.1.6 小児領域における臨床開発 10
2.5.1.7 臨床データパッケージ 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 薬物動態／薬力学解析 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性の評価対象とした臨床試験 17
2.5.4.2 試験デザイン及び有効性の評価項目 17
2.5.4.3 有効性の成績 21
2.5.4.4 有効性のまとめ 27
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の要約 29
2.5.5.2 安全性の要約 29
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 31
2.5.5.4 繰り返し投与時の有害事象 34
2.5.5.5 死亡 35
2.5.5.6 その他の重篤な有害事象 36
2.5.5.7 内因性要因及び外因性要因 37
2.5.5.8 国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の比較 37
2.5.5.9 国内小児 10037050 試験，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の比較 38
2.5.5.10 投与方法の違いによる安全性への影響 40
2.5.5.11 市販後使用経験 40
2.5.5.12 安全性のまとめ 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 治療の背景 42
2.5.6.2 ベネフィット 42
2.5.6.3 リスク 42

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 43
2.5.7　参考文献 44

表一覧

表 2.5.1.7-1　臨床データパッケージ 12
表 2.5.3.1-1　国内小児患者における本剤 20 μg/kg 静脈内投与時のパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（19DC01） 14
表 2.5.4.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験 17
表 2.5.4.3.1-1　患者背景（10037050） 22
表 2.5.4.3.2-1　評価期間別の CR 率（10037050） 22
表 2.5.4.3.2-2　副次評価項目（10037050） 23
表 2.5.4.3.2-3　コース別の CR 率（10037050） 23
表 2.5.4.3.3.1-1　年齢層別の CR 率（10037050） 24
表 2.5.4.3.3.1-2　性別の CR 率（10037050） 24
表 2.5.4.3.3.2-1　催吐性リスク別の CR 率（10037050） 24
表 2.5.4.3.4-1　試験デザイン（要約） 25
表 2.5.4.3.5-1　有効性（CR 率）の比較（10037050，PALO-10-20） 26
表 2.5.4.3.5-2　Day 1 レジメン患者の CR 率（PALO-10-20） 26
表 2.5.4.3.5-3　ステロイド併用の有無別 CR 率（PALO-10-20） 26
表 2.5.4.3.6-1　有効性の要約（10037050，10037030，10037040） 27
表 2.5.5.2-1　有害事象の要約（10037050） 30
表 2.5.5.2-2　有害事象の要約（PALO-10-20） 30
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用（10037050） 31
表 2.5.5.3-2　有害事象（発現割合 2%以上）（PALO-10-20） 33
表 2.5.5.7-1　年齢層別の安全性の要約（10037050） 37
表 2.5.5.7-2　性別，催吐性リスク別，投与法別の安全性の要約（10037050） 37
表 2.5.5.8-1　安全性の要約（10037050，PALO-10-20） 38
表 2.5.5.9-1　安全性の要約（10037050，10037030，10037040） 40

略号一覧表

略号	内容
$5\text{-}HT_3$	$5\text{-}Hydroxytryptamine_3$
AC	Doxorubicin + cyclophosphamide：ドキソルビシン ＋ シクロホスファミド
AE	Adverse event：有害事象
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the time at the last measureable plasma concentration：投与後血漿中濃度最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_0	Plasma concentration at time zero：投与直後の血漿中濃度
CBDCA	Carboplatin：カルボプラチン
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CI	Confidence interval：信頼区間
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting：化学療法誘発性悪心・嘔吐
CL	Clearance：クリアランス
CL_{tot}	Total body clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CPA	Cyclophosphamide：シクロホスファミド
CPT-11	Irinotecan：イリノテカン
CR	Complete response：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
C_T	Concentration at the end of infusion：点滴終了時の血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
DMC	Data Monitoring Committee：安全性データモニタリング委員会
EC	Epirubicin + cyclophosphamide：エピルビシン ＋ シクロホスファミド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	European Union：欧州連合
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍剤
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

略号	内容
	Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NK_1	Neurokinin 1
NOS	Not otherwise specified
PALO	Palonosetron hydrochloride：パロノセトロン塩酸塩 パロノセトロン塩酸塩の投与量は，パロノセトロン換算量で記載した.
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
QOL	Quality of life：生活の質
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event：治験薬投与下で発現した有害事象
V1	Distribution volume of central compartment：中央コンパートメントの分布容積
V2	Distribution volume of peripheral compartment : 末梢コンパートメントの分布容積
Vd_β	Distribution volume in the terminal phase：消失相における分布容積
WR	Written Request

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の主な発現メカニズムは，抗悪性腫瘍剤による刺激を受けて，消化管粘膜の enterochromaffin 細胞から神経伝達物質セロトニンが分泌され，消化管 5-hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体を介して求心性の迷走神経から直接又は Chemoreceptor trigger zone（CTZ）を経て嘔吐中枢に伝達される経路，抗悪性腫瘍剤が CTZ を直接刺激し，その刺激が 5-HT$_3$ 受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路[1]，内因性伝達物質サブスタンス P の Neurokinin 1（NK$_1$）受容体を介した経路が報告されている[2].

アロキシ®静注 0.75 mg／アロキシ®点滴静注バッグ 0.75 mg（PALO，パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）は，類薬よりも長い血漿中消失半減期（約 40 時間）を有する 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬であり，セロトニンの 5-HT$_3$ 受容体への結合を選択的かつ強力に遮断することにより，制吐作用を示すと考えられる.

2.5.1.2　小児がん治療における CINV の臨床的/病態生理学的側面，主な治療法及び問題点

小児がん診療ガイドライン[3]及びがん対策推進協議会（小児がん専門委員会）[4]からの報告によると，本邦における小児がんの年間罹患数は約 2000～2500 人とされ，その 4 割を占める白血病などの造血器腫瘍と，6 割を占める固形悪性腫瘍に大別できる．小児の固形悪性腫瘍は，更に胎児性腫瘍（芽腫）と肉腫に大別され，成人で多い上皮性腫瘍（腺がん）は小児では稀である．多くの小児がんは，成人のがんとは異なり，治療内容にも差異がある[5].

小児期に発現する悪性腫瘍の多くは薬物療法への感受性が高く，その治療は薬物療法が主体となっている．薬物感受性の高い腫瘍に使用される抗悪性腫瘍剤として，シスプラチン（CDDP），エトポシド，ドキソルビシン，シクロホスファミド（CPA）及び大量メソトレキサート等が汎用されており，これらの大部分は CINV リスクとして高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）から中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）に分類されている．また，CINV はその発現時期により，化学療法開始後 24 時間以内（急性期）に発現する急性 CINV，24 時間以降（遅発期）に発現する遅発性 CINV，及び化学療法を受けた後，悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに，実際の化学療法を受ける前（治療前夜又は化学療法を受ける医療機関を訪れた際など）に意識することで発現する予期性 CINV に分類される[6].

CINV は，成人と同様，小児でも発現し，催吐性が高い薬剤が使用される際の対策は臨床上，極めて重要と考えられる．本邦の制吐薬適正使用ガイドラインでも，小児がん治療において，制吐剤の適切な使用が患者の生活の質（QOL）を良好に維持しつつ，効果的な治療完遂のために必須と記載されている[6].

小児に推奨される制吐療法は，Multinational Association of Supportive Care in Cancer（MASCC）[7]や American Society of Clinical Oncology（ASCO）[8]のガイドラインの中で提示されている．いずれも HEC 及び MEC に対しては，成人と同様，積極的な予防が推奨されており，5-HT$_3$ 受容体拮抗薬及びデキサメサゾンの 2 剤併用療法を基本として，NK$_1$ 受容体拮抗薬が催吐性リスクに応じ追加投与される．本邦の制吐薬適正使用ガイドラインでも，これらの標準治療と同様の内容が記載されているが，使用薬剤が本邦で使用可能であるか，小児適応や用量について確認を要すると

注意喚起されている．また，本剤についても，「血中半減期が長く遅発性嘔吐に対する効果が期待される第二世代 5-HT_3 受容体拮抗薬であるパロノセトロンは, MASCC/European Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインでは小児にも推奨され，米国食品医薬品局（FDA）も 2014 年には既に小児適応を認めている．しかし，本邦では小児適応がない.」と記述されている [6].

本邦の小児がん治療の臨床現場では，使用可能な 5-HT_3 受容体拮抗薬の中でグラニセトロンが最も頻用されているが，小児腫瘍科医からの聞き取り調査によると，効果不十分の場合には追加投与している現状があり，現在の CINV に対する治療成績は必ずしも満足できるものではないとの意見があった．特に，遅発期に発現する CINV は，外来で化学療法を受ける患者や退院後の患者にも発現する場合があり，しばしば CINV 治療のための来院を余儀なくされるケースがあるとの問題点も挙がっている．また，類薬で，本邦の生後 28 日以上の乳児に対し安全性が確立している薬剤はない.

以上より，小児適応を有する制吐剤は限られており，上述したアンメットメディカルニーズを満たす更なる治療選択肢が望まれている.

2.5.1.3　臨床試験を行ったことを支持する科学的背景及び開発意義

本剤は, 海外で実施された小児患者を対象とする第 III 相比較試験（海外小児 PALO-10-20 試験）において，主要評価項目とした急性期嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率の対照薬オンダンセトロンに対する非劣性が検証され，良好な忍容性が確認された.

一方, 本邦で実施した成人を対象とする第 III 相比較試験（国内成人 10037030 試験）において，主要評価項目とした CR 率の対照薬グラニセトロンに対する急性期での非劣性，遅発期での優越性が検証され [9],「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果として承認された．なお，本剤は，成人において類薬にはない遅発期を含めた CINV の適応を有している [10].

以上より，本剤は，成人のみならず小児患者に対しても，改善が求められている遅発期を含めた CINV 抑制効果が期待できると考えた.

2.5.1.4　臨床開発計画の概要

本剤は，Syntex Inc.（米国）により創製され，1998 年に Helsinn Healthcare SA（Helsinn 社，スイス）へ承継，その後の開発が行われた．本邦における臨床開発は，大鵬薬品工業株式会社が実施している.

本剤は，CINV を適応とした静脈内投与製剤として，2003 年 7 月に初めて米国で承認されて以降，現在までに日本，米国，欧州連合（EU）を含む世界 80 ヶ国以上で承認されている．成人での適応は，「Prevention of ・acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC). ・acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC).」（米国）であり，海外承認用量は 0.25 mg である．なお，本剤は，経口剤として米国で 2008 年に承認されており，効能・効果は「Moderately emetogenic cancer chemotherapy --prevention of acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses」である.

海外における本剤の小児領域での開発は，Helsinn 社により進められた．2002 年より，生後 28 日超 17 歳以下の小児患者を対象に，本剤 3 μg/kg（上限 0.25 mg）及び 10 μg/kg（上限 0.75 mg）を検討する第 III 相試験（海外小児 PALO-99-07 試験）が開始された．20[redacted]年には，FDA からの要望に基づき，成人を対象とした海外 Thorough QT 試験（PALO-03-11 試験）が開始された.

Helsinn 社は，小児の開発プログラムに合意するため，海外小児 PALO-99-07 試験及び海外成人 PALO-03-11 試験の結果，並びに海外小児患者での術後悪心・嘔吐試験（PALO-07-29 試験）計画について，2006 年 11 月より FDA と協議を開始した．2010 年 7 月には FDA より Written Request（WR）が発行され，CINV について今後実施される試験は，①10 μg/kg を超える用量の設定をしなければならない，②月齢 6 ヶ月未満を含む小児患者に投与される実対照薬は CINV 予防の標準治療（オンダンセトロン等）に相応しなければならない，③[redacted]，④[redacted]，⑤[redacted]ことが盛り込まれた．

Helsinn 社は WR の要求に応えるために，2011 年より，新生児以上 17 歳未満の小児患者を対象に本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg），本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）及びオンダンセトロン 0.15 mg/kg/回（4 時間ごとに計 3 回，上限 32 mg）を比較する第 III 相試験（海外小児 PALO-10-20 試験）を実施した．当該試験では，有効性の主要評価項目について，本剤 20 μg/kg のオンダンセトロンに対する非劣性が検証された．

本剤は，上述した海外小児 PALO-10-20 試験成績に基づき，2014 年 5 月に FDA から「ALOXI is indicated in pediatric patients aged 1 month to less than 17 years for: Prevention of acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including highly emetogenic cancer chemotherapy」の適応で，2015 年 2 月に欧州医薬品庁（EMA）から「Aloxi is indicated in pediatric patients 1 month of age and older for: the prevention of acute nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy and prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.」の適応でそれぞれ承認を取得している．海外では，成人における推奨用量が 0.25 mg であるのに対し，小児では「20 μg/kg（上限 1.50 mg）」となっている．

本邦では，アロキシ静注 0.75 mg の販売名で 2010 年 1 月に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果として承認され，2012 年 8 月にはアロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg が承認された．用法・用量は，「通常，成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する」となっている．なお，承認当時，小児患者への投与経験がなかったことから，添付文書には使用上の注意として，小児等への投与は，「低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない.」と注意喚起を行っている．

アロキシ静注 0.75 mg 初回承認時，審査報告書（平成 21 年 10 月 6 日）に記載された医薬品医療機器総合機構の小児適応に対する見解は，「CINV は小児においても対策が必要とされている領域であり，製造販売後に小児に対して使用された場合には，その情報を把握するとともに，小児に対する適応の開発についても可能な限り速やかにかつ積極的に検討することが望ましい.」であった．当時，海外では Helsinn 社による小児患者を対象とした臨床開発が進行しており，国内では[redacted]した上で，小児患者に対する臨床試験を立案することを計画した．その後，[redacted]，国内臨床試験計画（案）の検討を重ねていった．

本邦で実施した小児患者を対象とする第 III 相試験（国内小児 10037050 試験）は，20 年 月 日に実施した 相談（受付番号： ）における を経て開始された．

国内小児 10037050 試験では，本剤の臨床的有用性が確認され，当該試験成績は本承認申請の主な根拠と位置付けることが可能と考えたことから，小児患者に対する新用量追加のための承認事項一部変更承認申請を行うに至った．

2.5.1.5　規制当局との治験相談

本邦で国内小児 10037050 試験を実施するに当たり， に， について，20 年 月の 相談（受付番号： ）で助言を得た．医薬品医療機器総合機構と合意した主な内容を以下に示す．

- として実施する．
- とする．
- とする． を設定する． とする．
- とする．
- する．
- について，安全性を担保する方法を 再度検討する．
- について， され， ， ことができる． については， ．
- についても する．

20 年 月 日に 相談を実施し， について確認した．これは， との医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ， ためであった． について，医薬品医療機器総合機構より の見解が示された．

2.5.1.6　小児領域における臨床開発

第 2.5.1.4 項で示した小児患者を対象に国内外で実施された 3 つの第 III 相試験（国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験及び PALO-99-07 試験）の成績について，以下にそれぞれ概説した．

2.5.1.6.1　国内小児 10037050 試験（評価）

国内小児 10037050 試験は，HEC 又は MEC 投与予定の生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象に，本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）の有効性，安全性及び薬物動態を評価する多施設共同非盲検非対照第 III 相試験であった．

有効性の解析は Full analysis set（FAS）58 名を対象とした．主要評価項目とした 1 コースにおける全期間 CR 率は 58.6%［95%信頼区間（CI）：44.9%～71.4%］であり，95% CI の下限が閾値 CR 率（30%）を上回った（$p < 0.0001$）ことから，本剤 20 μg/kg は国内小児患者に対し有効であることが検証された．また，繰り返し投与時においても本剤による一定の制吐効果が維持されていると考えた．

安全性の解析は，治験薬投与例 58 名を対象とした．発現割合が 10%以上であった有害事象は，抗悪性腫瘍剤投与時に発現することがよく知られている事象であった．死亡又は投与中止に至った有害事象はみられず，発現した重篤な有害事象は本剤との因果関係が否定された．副作用は，2 名（4 件）に発現したが，いずれの事象も試験期間中にベースラインのグレードまで回復し，2 名以上に発現した事象はみられなかった．2 コース以降に投与を継続した患者において，新規に発現又はグレードが悪化した副作用は認められなかった．

本剤 20 μg/kg の小児患者における安全性は良好であった．

パロノセトロンの薬物動態について，年齢による明らかな影響はみられなかった．

2.5.1.6.2　海外小児 PALO-10-20 試験（参考）

海外小児 PALO-10-20 試験は，HEC 又は MEC 投与予定の新生児以上 17 歳未満の小児患者を対象に，本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg），20 μg/kg（上限 1.50 mg）及びオンダンセトロン 0.15 mg/kg/回（4 時間ごとに計 3 回，上限 32 mg）の有効性，安全性の比較及び薬物動態を評価する多施設共同ランダム化二重盲検第 III 相試験であった．

主要評価項目とした急性期 CR 率は，PALO 10 μg/kg 群で 54.2%（90/166 名），PALO 20 μg/kg 群で 59.4%（98/165 名），オンダンセトロン群で 58.6%（95/162 名）であり，PALO 20 μg/kg 群のオンダンセトロン群に対する非劣性が検証された（$p = 0.0022$）．一方，PALO 10 μg/kg 群は，オンダンセトロン群に対する非劣性を示すことができなかった．副作用の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群 5.4%（9/167 名），PALO 20 μg/kg 群 4.9%（8/163 名）及びオンダンセトロン群 6.1%（10/164 名）であり，各群で同程度であった．薬物動態について，年齢の影響は顕著ではないと考えた．小児における投与量は，固定用量ではなく体重による換算が適切であることが確認された．

2.5.1.6.3　海外小児 PALO-99-07 試験（参考）

海外小児 PALO-99-07 試験は，HEC 又は MEC 投与予定の生後 28 日超 17 歳以下の小児患者を対象に，本剤 3 μg/kg（上限 0.25 mg）及び 10 μg/kg（上限 0.75 mg）の安全性，薬物動態及び有効性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検第 III 相試験であった．

主目的は安全性の評価であった．有害事象の発現割合は，PALO 3 μg/kg 群（80.0%，28/35 名）よりも PALO 10 μg/kg 群（97.3%，36/37 名）の方が高い傾向であったが，副作用については PALO

3 μg/kg 群で 5.7%（2/35 名），PALO 10 μg/kg 群で 2.7%（1/37 名）であり，いずれの群も発現割合は低かった．また，薬物動態解析の結果，曝露は用量依存的に増加すること，薬物動態に年齢による顕著な影響はみられなかったことが確認された．副次的に評価した有効性について，急性期 CR 率は PALO 3 μg/kg 群 37.1%（13/35 名），PALO 10 μg/kg 群 54.1%（20/37 名）であった．

2.5.1.7　臨床データパッケージ

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）結果を踏まえ，本剤の小児における臨床的有用性は生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象とした国内小児 10037050 試験で確認可能と考え，本一部変更承認申請における評価資料とした．

国内小児 10037050 試験を実施するにあたり，対象となる患者数は限られると考えたこと，当該試験で検討する用量は海外で検証された用量が本邦でも推奨されるとの想定で選択したこと等から，小児患者を対象とした海外試験成績で補完，参考にしながら進めていく必要があると考えた．したがって，海外小児 PALO-10-20 試験及び PALO-99-07 試験を参考資料とした．

また，国内における小児患者及び成人患者の試験成績（有効性，安全性及び薬物動態）を比較・考察する観点から，本剤の初回製造販売承認申請時に提出した，国内成人患者を対象に臨床的有用性を確認した国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験に，国内成人患者での薬物動態が評価された国内成人 10037010 試験を加えた 3 試験を参考資料とした．なお，国内成人 10037030 試験は HEC 投与患者におけるグラニセトロンを対照とした本剤（0.75 mg）単回静脈内投与比較試験，国内成人 10037040 試験は国内成人 10037030 試験を終了し化学療法を継続予定の患者を対象に本剤（0.75 mg）を繰り返し投与した際の安全性及び有効性を検討した臨床試験，国内成人 10037010 試験は HEC 投与患者を対象に本剤（0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg）単回静脈内投与における用量反応性及び薬物動態を検討した試験であった．

小児患者に対する本剤の新用量追加承認申請を支持する臨床データパッケージを表 2.5.1.7-1 に示す．なお，内容の詳細については，第 2.7.6 項に示した．

すべての試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，薬機法，薬機法施行規則，試験実施地域で適用される医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP を遵守して実施した．

表 2.5.1.7-1　臨床データパッケージ

添付場所 試験の種類	試験 番号	試験の目的	試験 デザイン	用法／用量	登録例数	対象	区分
第 5.3.5.2.1 項 国内 第 III 相試験	10037050	有効性，安全性及び薬物動態の評価	多施設共同 非盲検 非対照	静脈内投与又は点滴静脈内投与／ PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg）	60 名 （PK 24 名）	生後 28 日以上 18 歳以下の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	評価
第 5.3.5.1.3 項 海外 第 III 相試験	PALO-10-20	オンダンセトロンに対する有効性，安全性及び薬物動態の評価	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	点滴静脈内投与／ PALO 10 μg/kg （上限 0.75 mg）	169 名 （PK 144 名）	新生児以上 17 歳未満の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	参考
				点滴静脈内投与／ PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg）	169 名 （PK 137 名）		
				点滴静脈内投与／ オンダンセトロン 3 × 0.15 mg/kg （上限 32 mg）	164 名		
第 5.3.5.1.4 項 海外 第 III 相試験	PALO-99-07	安全性，薬物動態及び有効性の評価	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間	静脈内投与／ PALO 3 μg/kg （上限 0.25 mg）	35 名 （PK 34 名）	生後 28 日超 17 歳以下の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	参考
				静脈内投与／ PALO 10 μg/kg （上限 0.75 mg）	37 名 （PK 37 名）		
第 5.3.5.1.2 項 国内 第 III 相試験	10037030	グラニセトロンに対する有効性及び安全性の評価	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	静脈内投与／ PALO 0.75 mg	572 名	HEC 投与予定の成人患者	参考
				点滴静脈内投与／ グラニセトロン 40 μg/kg	571 名		
第 5.3.5.2.2 項 国内 第 III 相試験	10037040	繰り返し投与時の安全性及び有効性の評価	多施設共同 非盲検 非対照	静脈内投与／ PALO 0.75 mg	546 名	10037030 を終了した成人患者	参考
第 5.3.5.1.1 項 国内 第 II 相試験	10037010	用量反応性及び薬物動態の評価	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行用量反応	静脈内投与／ PALO 0.075，0.25，0.75 mg	233 名	HEC 投与予定の成人患者	参考

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は静脈内投与製剤であり，生物薬剤学試験を実施していないため，該当しない.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

国内小児 10037050 試験において，小児患者に本剤 20 μg/kg を約 30 秒かけて静脈内投与した際のパロノセトロンの薬物動態を検討した．

血漿中濃度は，静脈内投与後，経時的に減少し，その推移に年齢層間（生後 28 日以上 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）で大きな差異はみられなかった．年齢層別の薬物速度論的パラメータ（平均値 ± 標準偏差）は，年齢層順に投与直後の血漿中濃度（C_0）がそれぞれ 3.57 ± 1.91，4.32 ± 1.95，6.19 ± 1.27 及び 5.29 ± 0.729 ng/mL，消失半減期（$t_{1/2}$）がそれぞれ 37.9 ± 8.6，32.2 ± 7.7，44.7 ± 26.6 及び 33.2 ± 4.2 hr，投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）がそれぞれ 93.1 ± 41.3，107.7 ± 45.1，140.7 ± 30.4 及び 135.4 ± 27.8 ng·hr/mL，体重で補正した全身クリアランス（CL_{tot}）がそれぞれ 0.262 ± 0.147，0.211 ± 0.084，0.146 ± 0.030 及び 0.153 ± 0.036 L/hr/kg，体重で補正した消失相における分布容積（Vd_β）がそれぞれ 14.14 ± 9.07，9.24 ± 2.67，7.06 ± 1.06 及び 7.27 ± 1.49 L/kg であった（表 2.5.3.1-1）．一元配置分散分析にて薬物速度論的パラメータを年齢層間で比較した結果，C_0，$t_{1/2}$，AUC_{inf} に有意な差は認められなかった．CL_{tot} は，体重で補正しない場合は有意差が認められたが，体重で補正した場合は有意な差は認められなかった．Vd_β は，体重補正に関係なく有意差が認められたものの，体重で補正した場合，年齢層間で最大でも 2 倍程度の違いであった．これらの結果から，体重あたりの用量で本剤を投与した場合のパロノセトロンの薬物動態は年齢による明らかな影響を受けないことが示唆された．

表 2.5.3.1-1　国内小児患者における本剤 20 μg/kg 静脈内投与時のパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（19DC01）

年齢層		C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	CL_{tot} (L/hr/kg)*	Vd_β (L)	Vd_β (L/kg)*
28 日以上	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
2 歳未満	平均	3.57	86.7	93.1	37.9	2.16	0.262	119.2	14.14
	幾何平均	3.17	77.3	83.7	36.9	2.01	0.232	107.1	12.38
	標準偏差	1.91	39.9	41.3	8.6	1.00	0.147	72.9	9.07
	変動係数%	53.5	46.0	44.3	22.8	46.4	56.1	61.2	64.1
2 歳以上	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
6 歳未満	平均	4.32	101.5	107.7	32.2	3.30	0.211	143.1	9.24
	幾何平均	3.80	94.9	100.3	31.4	2.97	0.197	134.6	8.93
	標準偏差	1.95	41.3	45.1	7.7	1.68	0.084	58.9	2.67
	変動係数%	45.1	40.7	41.9	24.0	50.8	39.7	41.1	28.9
6 歳以上	例数	6	6	5	6	5	5	5	5
12 歳未満	平均	6.19	144.3	140.7	44.7	3.83	0.146	187.9	7.06
	幾何平均	6.09	140.6	138.1	40.3	3.76	0.144	183.0	7.00
	標準偏差	1.27	36.3	30.4	26.6	0.79	0.030	48.5	1.06
	変動係数%	20.4	25.2	21.6	59.5	20.7	20.4	25.8	15.1
12 歳以上	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
18 歳以下	平均	5.29	128.8	135.4	33.2	7.74	0.153	372.6	7.27
	幾何平均	5.25	126.3	132.8	33.0	7.63	0.150	363.3	7.14
	標準偏差	0.729	27.1	27.8	4.2	1.45	0.036	92.6	1.49
	変動係数%	13.8	21.0	20.5	12.6	18.7	23.4	24.9	20.5
分散分析	p 値	0.0630	-	0.1152	0.4768	0.0000	0.1302	0.0000	0.0322
	結果	NS	-	NS	NS	p<0.05	NS	P<0.05	P<0.05

NS: Not significant，-: 未実施

* 体重補正あり

第 5.3.3.2.1 項 薬物動態報告書 19DC01 表 2，表 3 改変

海外小児 PALO-10-20 試験において，小児患者に本剤 10 μg/kg 又は 20 μg/kg を 15 分間かけて点滴静脈内投与した際のパロノセトロンの薬物動態を検討した．血漿中濃度は，点滴終了直後におおむねピークに達し，その後，経時的に減少した．この血漿中濃度の時間推移は，年齢層間（2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 17 歳未満）及び投与量間でおおむね類似した傾向がみられた．血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 2 用量間の用量比を反映した用量依存的な増加を示し，最高血漿中濃度（C_{max}）は個体間変動が大きく用量比を反映した増加はみられなかったものの，点滴終了時の血漿中濃度（C_T）は AUC と同様，用量比を反映した増加傾向が認められた．薬物速度論的パラメータを年齢層別に評価した結果，AUC 及び $t_{1/2}$ は年齢に応じて増加し，体重で補正した CL_{tot} は高年齢層で若干低い傾向がみられた．体重で補正した Vd_β は年齢層間で明らかな差異はみられなかった．年齢層間で差異のみられたパラメータは，患者間での変動や個体別データの分布を踏まえると，年齢による影響は顕著ではないと考えられた．更に，性別又は抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク（HEC 又は MEC）が薬物速度論的パラメータに及ぼす影響を評価した結果，明らかな違いはみられなかった．

国内外の小児患者における薬物動態の類似性を検討するために，国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-99-07 試験及び PALO-10-20 試験で得られた患者データを用いて，母集団薬物動態解析（19DC04）を実施した．最終モデルから患者ごとにパラメータ推定値を求め，これらについて国内小児患者及び海外小児患者間で比較した．薬物速度論的パラメータ［クリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V1），コンパートメント間のクリアランス（Q）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2）］の比較において，CL，Q 及び V2 は国内外の小児患者間で類似した値を示したが，V1 は海外小児患者に比べて国内小児患者の方が明らかに大きかった．また，最終モデルの血漿中濃度推定値より算出した薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL_{tot} 及び Vd_β）の比較において，AUC_{inf} 及び CL_{tot} は国内外の小児患者間で類似した値を示し，$t_{1/2}$ 及び Vd_β についても大きな差異は認められなかったが，C_{max} は海外小児患者に比べて国内小児患者の方が明らかに低かった．しかしながら，国内小児患者の C_{max} の個体間変動は，海外小児患者にみられた非常に大きな個体間変動に基づく分布のほぼ範囲内にあること，また，国内，海外のいずれの第 III 相試験においても，C_{max} と急性期における有効性に明確な関連性は認められていないことから，国内外の小児患者に認められた C_{max} の違いに起因して，有効性に国内外で差異が生じる可能性は低いと考えられた．

以上のことを踏まえ，全曝露（AUC_{inf}）及び消失（CL_{tot} 及び $t_{1/2}$）に大きな差異はなかったことから，パロノセトロンの薬物動態は，国内外の小児患者間で大きな違いはないと考えられた．

国内の小児及び成人の薬物動態を比較するために，国内小児患者（国内小児 10037050 試験）の薬物速度論的パラメータについて，国内成人患者（国内成人 10037010 試験における本剤 0.75 mg 静脈内投与）及び国内健康成人（国内成人 0100 試験における本剤 3～90 μg/kg 静脈内投与）（初回申請資料 第 2.7.2.2.2 項）のデータと比較した．薬物速度論的パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の違いを考慮）は，小児患者と成人患者及び健康成人で大きな差異は認められなかったことから，国内の小児患者及び成人患者間でパロノセトロンの薬物動態に大きな違いはないと考えられた．

2.5.3.2　　薬物動態／薬力学解析

国内小児 10037050 試験のデータを用いて，パロノセトロンの曝露量と有効性の関連性を検討した（19DC07）．1 コース目の各評価期間で CR が得られた患者群（CR 群）と CR が得られなかった患者群（Non-CR 群）について，パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ［C_0，投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）及び AUC_{inf}］の異同を t 検定にて評価した．すべての評価期間において，CR 群と Non-CR 群の間で薬物速度論的パラメータに有意な差が認められなかったことから，国内小児患者において，パロノセトロンの曝露量と有効性の間に明らかな関連性はないことが示唆された．

海外小児 PALO-10-20 試験のデータを用いて，パロノセトロンの曝露量と有効性の関連性を検討した（PALO-11-20）．パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ［C_{max}，C_T，投与後血漿中濃度最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{inf}］と急性期及び遅発期での CR の関連性を評価するために，ロジスティック回帰分析を実施した．モデル構築にあたり，曝露に加え，効果予測因子になり得る共変量候補（年齢，体重，性別，化学療法レジメン及び本剤の投与量）を検討した結果，基本モデルに対していずれの因子も有意でなかったことから，これらの因子は急性期及び遅発期の CR に影響を与えないことが示唆され，基本モデルを最終モデルとした．最終モデルにおけるパラメータを推定した結果，いずれの薬物速度論的パラメータについても対応する回帰モデルの傾きの値は極めて小さく，そのオッズ比の 95% CI が 1 を含んでいたことから，海外小児患者において，パロノセトロンの曝露量と急性期及び遅発期の CR の間に明らかな関連性はないことが示された．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性の評価対象とした臨床試験

本剤の小児患者に対する有効性は，デキサメタゾン併用下，全期間 CR 率を指標とし，生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象とした国内小児 10037050 試験成績に基づき評価することが適切と考えた．したがって，本項では，国内小児 10037050 試験の成績について概括した．

なお，海外小児 PALO-10-20 試験成績は，国内小児 10037050 試験で検討した用量の設定根拠となっていること，本剤の臨床的有用性を示す上で小児患者を対象とした試験間の比較には一定の意義があると考えたことから必要に応じ提示し，国内小児 10037050 試験との有効性の比較・考察については第 2.5.4.3.5 項に概括した．また，[redacted]相談における医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，成人を対象に実施した国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験から得られた結果についても必要に応じ提示し，国内小児 10037050 試験との有効性の比較・考察を第 2.5.4.3.6 項に概括した．

本承認申請において，有効性の評価に用いた臨床試験を表 2.5.4.1-1 に示した．

表 2.5.4.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験

添付場所 地域 治験の相 試験番号	試験 デザイン	対象患者		用法・用量 コース数	登録 例数	有効性 評価 例数	主要 評価項目	区分
第 5.3.5.2.1 項 国内 第 III 相 10037050	多施設共同 非盲検 非対照	HEC 又は MEC	生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者	PALO：20 μg/kg（上限 1.50 mg） 30 秒以上かけて静脈内投与 又は点滴静脈内投与 最大 4 コース	60 名	58 名	全期間 CR 率 （1 コース）	評価
第 5.3.5.1.3 項 海外 第 III 相 PALO-10-20	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	HEC 又は MEC	新生児以上 17 歳未満の小児患者	PALO： 10 μg/kg（上限 0.75 mg） 20 μg/kg（上限 1.50 mg） オンダンセトロン： 0.15 mg/kg/回×3 回（上限 32 mg） 15 分かけて点滴静脈内投与 最大 4 コース	169 名 169 名 164 名	166 名 165 名 162 名	急性期 CR 率 （1 コース）	参考
第 5.3.5.1.2 項 国内 第 III 相 10037030	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	HEC	20 歳以上の成人患者	PALO：0.75 mg 約 1 分間かけて静脈内投与 グラニセトロン：40 μg/kg 点滴静脈内投与 1 コース	572 名 571 名	555 名 559 名	急性期 CR 率 遅発期 CR 率	参考
第 5.3.5.2.2 項 国内 第 III 相 10037040	多施設共同 非盲検 非対照	HEC	20 歳以上の成人患者（国内成人 10037030 試験を終了した患者）	PALO：0.75 mg 約 1 分間かけて静脈内投与 最大 4 コース	546 名	538 名	安全性	参考

2.5.4.2　試験デザイン及び有効性の評価項目

国内小児 10037050 試験は，HEC 又は MEC に分類される CDDP，カルボプラチン（CBDCA）及び CPA を含む化学療法が施行される生後 28 日以上 18 歳以下の小児がん患者を対象に，本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）を単回及び繰り返し投与した際の有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的として実施した．デキサメタゾンは，体重 10 kg 未満の場合 0.66 mg/kg，体重 10 kg 以上の場合は 6.6 mg を Day 1～3 に併用した．本試験の目標例数を 60 名とし，各年齢層（生後 28 日以上 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）における最低登録例数を

12 名とした．患者の安全性に留意して試験を実施するために，本試験を Step 1（単回投与コホート）及び Step 2（繰り返し投与コホート）に分け，各年齢層の Step 1（6 名）における観察が終了した時点で安全性データモニタリング委員会（DMC）を年齢層ごとに開催し，安全性及び薬物動態を評価することとした．試験の継続が決定された場合，Step 2 の登録を再開した．Step 2 では，最大 4 コースまで本剤の投与を継続した．

[redacted]と考えた事項について，その背景及び設定根拠を以下に示した．なお，これらは[redacted]相談（受付番号：[redacted]）での協議を踏まえ，決定した．

・試験デザイン

本試験は，HEC 又は MEC 投与が予定される小児患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（第 III 相試験）とした．

対象年齢は，海外で承認され安全性が確認されている生後 28 日以上から，「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」で青少年に区分されている 18 歳までとした．

対象とした抗悪性腫瘍剤は，5-HT_3 受容体拮抗薬が主に HEC 又は MEC に伴う CINV に対し使用することを国内外のガイドラインが推奨し，本剤の小児適応取得後においても，ガイドラインに準じた使用が想定されることから，HEC 又は MEC とし，その中でも催吐性が高い等の理由から CDDP，CBDCA 及び CPA を含む化学療法とした．

本試験は，対象となる患者数が限られるため既存薬を対照とした比較デザインの設定は困難と考えたこと，また非対照試験であっても本剤の臨床的有用性は評価可能と考えたことから，非対照試験とした．なお，対象となる患者数が極めて少ないと考えた理由は以下のとおりである．

・国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」では，2015 年に診断された 20 歳未満の小児におけるがんの罹患数は 2891 人と報告され，がん全体の 0.32%に過ぎない [11].
・小児がんは約半数を白血病や悪性リンパ腫をはじめとする造血器腫瘍が占めており，その治療法として抗悪性腫瘍剤の連日投与やデキサメタゾン等の副腎皮質ステロイドを含む治療レジメンが多い. 本試験では HEC 又は MEC の連日投与が予定される症例を除外していること，併用するデキサメタゾンを含む副腎皮質ステロイドの用法・用量を規定していることから，造血器腫瘍を有する患者の登録が多く見込めない．

本試験が非対照試験であっても，以下の理由により本剤の臨床的評価は可能と考えた．

・海外小児 PALO-10-20 試験では，主要評価項目の急性期 CR 率について，PALO 20 μg/kg 投与群のオンダンセトロン投与群に対する非劣性が検証され，更に遅発期及び全期間 CR 率について，PALO 20 μg/kg 群は PALO 10 μg/kg 群及びオンダンセトロン群を上回っていること．
・海外小児 PALO-10-20 試験で対照とされたオンダンセトロンは, メタアナリシスの結果から国内小児患者で汎用されているグラニセトロンの有効性と類似しているとの報告 [12] があること．
・成人では，HEC 投与患者を対象とした国内成人 10037030 試験において，グラニセトロンを対照薬として比較しており，既に本剤との臨床的位置付けが明らかになっていること．
・本試験における有効性の主要評価項目について，グラニセトロンとの位置関係が確認できるような閾値を設定し，これを超えることを示せば，本剤の小児患者に対する有効性が評価可能と考えたこと．

・本剤の投与量・投与方法

海外小児 PALO-10-20 試験では，新生児以上 17 歳未満の小児患者に本剤を投与した際の薬物動態結果から，小児用量を設定する場合は体重による換算が適切であることが示された．海外の成人を対象とした臨床試験では固定用量で検討しているのに対し，小児を対象とした海外の臨床試験では体重換算で検討を行っていることを鑑み，国内小児 10037050 試験でも体重換算の用量で検討を行うこととした．

海外で実施された成人を対象とする第 III 相試験（海外成人 PALO-99-03 試験，PALO-99-04 試験及び PALO-99-05 試験，初回申請資料 第 2.5.4 項）及び海外小児 PALO-10-20 試験では，同じ主要評価項目（急性期 CR 率）を指標として評価が行われたが，小児（20 μg/kg，上限 1.50 mg）と成人（0.25 mg）で推奨用量は異なっている．海外の小児と成人では薬物動態がおおむね類似していること，血漿中曝露量と有効性に明らかな相関性がみられないことから，この推奨用量の差異を薬物動態の観点から説明することは困難と考えた．したがって，国内で小児と成人の薬物動態に大きな差異がないとしても，小児患者の推奨用量は成人以上の用量が必要となる可能性が考えられた．

以上より，国内成人用量を上回り，海外小児 PALO-10-20 試験で有効性及び安全性が確認された 20 μg/ kg（上限 1.50 mg）の 1 用量を検討用量として選択した．上述したとおり，本邦において対象患者数が限られる中では，[redacted]と考えられること，これまで国内外で得られた臨床試験成績より安全性の担保が可能と考えていることも勘案した．なお，複数の用量を設定した場合でも，以下の理由から，海外試験と同様の結果が国内でも再現される可能性が高いと考えた．

- 国内小児 10037050 試験と海外小児 PALO-10-20 試験では主要評価項目が異なっている（海外小児 PALO-10-20 試験では急性期 CR 率，国内小児 10037050 試験では全期間 CR 率）が，海外小児 PALO-10-20 試験の遅発期 CR 率について，PALO 20 μg/kg 群（38.8%）は PALO 10 μg/kg 群（28.9%）及びオンダンセトロン群（28.4%）を上回り，全期間 CR 率についても PALO 20 μg/kg 群（32.7%）は PALO 10 μg/kg 群（23.5%）及びオンダンセトロン群（24.1%）を上回ったこと．なお，オンダンセトロンは，メタアナリシスの結果から，国内小児患者で汎用されているグラニセトロンの有効性と類似している旨の報告がある [12]．
- 小児がんに対する医療環境（CINV の基本対策及び小児がん化学療法の内容）は国内外で大きな差異はないと考えられること．
- 本剤の成人用量（国内では 0.75 mg，海外では 0.25 mg）の差は外因性要因（臨床エンドポイント等の違い）に基づくもので，国内外での有効性に大きな差はないと考えていること．
- 国内及び海外の小児患者，並びに国内の成人及び小児患者での薬物動態に大きな差はないと想定していること．
- 国内の健康成人男性における本剤 90 μg/kg までの忍容性及び薬物動態の線形性が確認されていること（0100 試験）．
- 海外成人 PALO-03-11 試験では本剤を 0.25～2.25 mg まで投与した際，心室の再分極への影響が認められず，忍容性も良好であったこと．

投与方法は，アロキシ添付文書及び制吐薬適正使用ガイドラインを参考に，30 秒以上かけて抗悪性腫瘍剤投与前までに投与を終了することとした．医療現場では，小児患者への投与は，[redacted]，単回投与コホートでは静脈内投

与を設定した．繰り返し投与コホートでは，承認取得後，点滴静脈内投与も選択される可能性があり，いずれも選択できるように設定した．

・デキサメタゾン製剤の投与量及び投与方法

5-HT_3受容体拮抗薬は，主に HEC 又は MEC の投与に伴う急性期及び遅発期 CINV に対して，デキサメタゾンと併用することが国内外のガイドラインで推奨されている．

本試験立案時の国内ガイドライン（制吐薬適正使用ガイドライン 第 2 版 2015 年 10 月[13]）において，アプレピタント及びホスアプレピタントと併用しない場合のデキサメタゾンは，成人では Day 1 に 6.6～16.5 mg を静脈内投与，Day 2～3 又は Day 2～4 にリン酸エステルとして 8 mg（デキサメタゾン 6.6 mg）を経口投与することが推奨されていた．一方，小児では推奨用量は記載されておらず，通常 10～12 mg/m^2 を静脈内投与すると記載されていた．

デキサメタゾン併用の有無及び投与量について，[redacted]したところ，[redacted]，おおよそ[redacted]で投与されており，[redacted]が確認された．

本試験では，国内ガイドラインでデキサメタゾンの併用が推奨されていること，本邦の臨床現場でも使用されている状況を踏まえ，デキサメタゾンの併用を必須とした．なお，投与量については，[redacted]，体重 10 kg 以上の小児には 1 日 1 回 6.6 mg，体重 10 kg 未満の小児には 1 日 1 回 0.66 mg/kg とした．投与経路は，体重による調製が必要なこと，対象患者は抗悪性腫瘍剤投与のためにルートを確保しておりデキサメタゾンの静脈内投与に新たな侵襲を伴わないことを考慮し，確実に投与できる静脈内投与に統一した．

・中間解析

これまでに得られた国内外の臨床試験成績及び製造販売後の使用成績調査結果等より，国内小児 10037050 試験で検討する用量は，安全性の担保が可能な用量と考えられたが，患者の安全に留意し，より慎重に試験を進めていくために，本試験では DMC を開催し，安全性及び薬物動態の確認を行うこととした．中間解析を実施するタイミングは，[redacted]を踏まえ，[redacted]設定した．すなわち，各年齢層（生後 28 日以上 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）6 名の安全性及び薬物動態評価を受けた患者が 1 コースの観察期間が終了した時点で評価することとした．DMC は有害事象及び副作用の頻度，グレード等で安全性評価並びに参考として薬物速度論的パラメータを国内成人患者及び海外小児患者と比較し，助言あるいは提言を行うこととした．DMC は年齢層ごとに行い，試験の継続を決定した場合には速やかに登録を再開することとした．

・有効性の評価に用いた項目

CINV は，抗悪性腫瘍剤投与開始から 120 時間後までの期間に発現する可能性があり，成人と同様，小児患者でも急性期から遅発期までの対策が必要と考えられている．後述するとおり，本承認申請で予定する効能･効果は成人と同じにすることが適切と考えており，主要評価項目を HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）での CR 率と設定した．

嘔吐性事象及び悪心の有無及び制吐処置の実施日時は下記に従い，判定した．

（1）嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）

HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として 120 時間後まで, 24 時間ごとに嘔吐性事象の有無を評価した.

（2）悪心

自身の症状を言語化するのが困難な幼若児では悪心の評価が困難であるため，海外小児 PALO-10-20 試験と同様に 6 歳以上の患者を対象に，HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として，120 時間後まで，24 時間ごとに悪心の有無を評価した.

（3）制吐処置（rescue medication）

HEC 又は MEC 投与後に悪心又は嘔吐性事象が発現し，治験担当医師が必要と判断した場合に制吐処置を実施した.

なお，嘔吐性事象，悪心及び自宅等で制吐剤を服用した場合の記録は治験日記を用い，制吐処置については治験担当医師が診療録に記録した．治験日記は，12 歳以上で患者本人が記載できると医師が判断した場合は患者が記載し, それ以外の場合は原則として代諾者が記載した. ただし，代諾者が確認していない時期は，治験担当医師又は治験協力者が原資料から転記することを可能とした．治験日記の記載は，可能な限り有効性観察期間を通じて同じ者が行うこととした.

・統計解析手法

FAS は，治験薬投与例のうち，デキサメタゾンが投与され，かつ Day 1 に選択基準として規定した HEC 又は MEC（CDDP，CBDCA，CPA）が投与された患者の集団とした．主要評価項目は 1 コースの全期間 CR 率であり, 主解析として, FAS を対象に, 全期間 CR 率及び 95% CI を推定し，閾値全期間 CR 率を 30%としたときの二項検定を行った．欠測した評価時点が存在した場合，CR の条件に当てはまらなかったものとみなした.

本試験の目的は，全期間 CR 率が閾値である 30%を超えることを検証することであった．ここで，期待全期間 CR 率を 50%と想定し，有意水準を片側 2.5%，検出力を 80%としたときの二項分布の母比率の検定により，CR 率が閾値 CR 率を上回ることを評価した．検定における帰無仮説及び対立仮説は次のとおりとした.

帰無仮説 H0：　$p = p_0$

対立仮説 H1：　$p > p_0$　　（例数設計では $p = p_1$）

ただし，p：真の全期間 CR 率，$p_0 = 30\%$（閾値全期間 CR 率），$p_1 = 50\%$（期待全期間 CR 率）である.

2.5.4.3　有効性の成績

2.5.4.3.1　患者集団の特性

国内小児 10037050 試験の主な患者背景を表 2.5.4.3.1-1 に示した.

年齢の中央値は 4.957 歳，体重の中央値は 16.7 kg，性別は女性よりも男性の方が多かった. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）は，全く問題なく活動できる PS 0 の患者が多数を占めた．癌腫は，急性リンパ性白血病が最も多く，次に網膜芽細胞腫及び横紋筋肉腫の順で多かった．投与された抗悪性腫瘍剤の種類は CPA が最も多く，次に CBDCA, CDDP の順に多かった.

一方，海外小児 PALO-10-20 試験（20 μg/kg 群）では，年齢の中央値は 7.85 歳，性別は男性よりも女性の方がやや多かった．PS（10 歳以上の患者）は，肉体的に激しい活動が制限される PS 1 の患者が過半数を占めた．癌腫は，国内小児 10037050 試験と同様に急性リンパ性白血病が最も多く，次いで腎芽細胞腫が多かった．国内外で登録された癌腫について，一部の癌腫の登録に差異がみられ，この主な要因は国内小児 10037050 試験で CDDP，CBDCA 又は CPA を含む化学療法に限定したことによるものと考えられた．

国内小児 10037050 試験で対象とした患者集団は，生後 28 日以上 18 歳以下で HEC 又は MEC の投与が計画されている小児患者であった．臨床的に重度の合併症を有する患者や短期間で複数回投与される化学療法レジメンが予定された患者は試験の対象から除外したが，市販後に本剤が投与される患者集団と大きな相違はないと考えた．

表 2.5.4.3.1-1　患者背景（10037050）

Item	Categories and Summary Statistics	(N=58) N (%)
Gender	Male	36 (62.1)
	Female	22 (37.9)
Age (years)	Median	4.957
	Range [Min , Max]	[0.34 , 18.24]
Weight (kg)	Median	16.70
	Range [Min , Max]	[5.7 , 73.1]
ECOG PS	0	52 (89.7)
	1	3 (5.2)
	2	3 (5.2)

Analysis population：FAS
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.2-1 改変

2.5.4.3.2　主要評価項目及び主な副次評価項目

国内小児 10037050 試験で主要評価項目とした全期間 CR 率を含む解析結果を表 2.5.4.3.2-1 に示した．

FAS（58 名）を対象に解析した結果，1 コースにおける全期間 CR 率（主要評価項目）は 58.6%（95% CI：44.9%～71.4%）であり，95% CI の下限が閾値（30%）を上回った（$p < 0.0001$）ことから，PALO 20 μg/kg（上限 1.50 mg）の有効性が検証された．

1 コースにおける急性期 CR 率は 72.4%（95% CI : 59.1%～83.3%），遅発期 CR 率は 63.8%（95% CI：50.1%～76.0%）であった．

表 2.5.4.3.2-1　評価期間別の CR 率（10037050）

Phase	(N=58) Patients with CR (%)	95% CI[a]	p-value[b]
Overall phase	34 (58.6)	44.9-71.4	<0.0001
Acute phase	42 (72.4)	59.1-83.3	-
Delayed phase	37 (63.8)	50.1-76.0	-

Analysis population：FAS
[a] Clopper pearson
[b] One-sided Binomial test p-value, Threshold of Overall CR rate 30%
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.1.1-1，表 11.4.1.2.1.1-1 改変

副次的に評価した有効性の成績（1 コース）を表 2.5.4.3.2-2 に示した.

表 2.5.4.3.2-2　副次評価項目（10037050）

	(N=58)			(N=26)*
Phase	Patients with no vomiting (%)	Patients with no emetic episode (%)	Patients with no rescue medication (%)	Patients with no nausea (%)
Overall phase	38 (65.5)	34 (58.6)	51 (87.9)	9 (34.6)
Acute phase	46 (79.3)	42 (72.4)	54 (93.1)	13 (50.0)
Delayed phase	43 (74.1)	38 (65.5)	51 (87.9)	11 (42.3)

Analysis population：FAS
* 悪心は 6 歳以上の患者で評価
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.2-1，表 11.4.1.2.1.3-1，表 11.4.1.2.1.4-1，表 11.4.1.2.1.5-1 改変

化学療法レジメンは，一般的に繰り返し施行されることから，複数コースにわたっても本剤の有効性が維持されていることを確認するために，コースごとに，評価期間別の CR 率を解析した（表 2.5.4.3.2-3）．全期間 CR 率は，2 コースが 71.4%，3 コースが 33.3%及び 4 コースが 0.0%であった．2 コースは，1 コースとおおむね同様の CR 率が認められた．また，CR 率を除く副次評価項目についても，2 コースは 1 コースとおおむね同様であった．3 及び 4 コースの CR 率は前コースよりも低い結果となったが，これは対象となった多くの化学療法レジメンが複数コース施行される計画ではなかったこと（担当医からの聞き取り調査に基づく）で 3 及び 4 コースまで投与を継続した患者数が少なくなったことが影響したと考えた．しかし，海外小児 PALO-10-20 試験（PALO 20 μg/kg 群）では 31 名（18.8%）が最大コースである 4 コースに移行し，複数コースにわたり有効性は維持されたことを踏まえると，本剤を本邦の小児患者に繰り返し投与した場合でも，一定の有効性は維持されると考えた.

表 2.5.4.3.2-3　コース別の CR 率（10037050）

Phase	Course 1 (N=58) Patients with CR (%)	Course 2 (N=7) Patients with CR (%)	Course 3 (N=3) Patients with CR (%)	Course 4 (N=1) Patients with CR (%)
Overall phase	34 (58.6)	5 (71.4)	1 (33.3)	0 (0.0)
Acute phase	42 (72.4)	7 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
Delayed phase	37 (63.8)	5 (71.4)	1 (33.3)	1 (100.0)

Analysis population: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1，表 11.4.1.2.2.1-1 改変

2.5.4.3.3　部分集団に対する有効性の成績

潜在的患者集団の探索として，内因性要因又は外因性要因による有効性への影響を検討するために，部分集団解析を実施した．部分集団解析は，ベースラインの患者背景因子別に，全期間 CR 率について実施した.

2.5.4.3.3.1　内因性要因

内因性要因として，年齢及び性別について検討した．解析結果を表 2.5.4.3.3.1-1 及び表 2.5.4.3.3.1-2 に示した.

年齢について，年齢層別の 1 コースの全期間 CR 率はそれぞれ生後 28 日以上 2 歳未満で 64.3%，2 歳以上 6 歳未満で 61.1%，6 歳以上 12 歳未満で 50.0%及び 12 歳以上 18 歳以下で 57.1%であり，おおむね同様の成績であったことから，年齢による有効性への影響は大きくないと考えた.

性別について，男女別の 1 コースの全期間 CR 率は男性で 61.1%，女性で 54.5%であり，おおむね同様の成績であったことから，性別による有効性への影響は大きくないと考えた．

表 2.5.4.3.3.1-1　年齢層別の CR 率（10037050）

	28 days to <2 years (N=14)	2 to <6 years (N=18)	6 to < 12 years (N=12)	12 to 18 years (N=14)
Patients with CR in Overall phase (%)	9 (64.3)	11 (61.1)	6 (50.0)	8 (57.1)

Analysis population: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.1.3-1 改変

表 2.5.4.3.3.1-2　性別の CR 率（10037050）

	Male (N=36)	Female (N=22)
Patients with CR in Overall phase (%)	22 (61.1)	12 (54.5)

Analysis population: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.2.8-1 改変

2.5.4.3.3.2　外因性要因

外因性要因として，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクについて検討した．解析結果を表 2.5.4.3.3.2-1 に示した．

催吐性リスク別に，1 コースの全期間 CR 率を解析した結果，HEC 投与患者の全期間 CR 率は MEC 投与患者より低かったことから，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクによる有効性への影響は否定できないと考えた．なお，CDDP が投与された部分集団の患者数は少なかったが，1 名に CR が得られた（第 2.7.3.3.3.3.1 項）．

表 2.5.4.3.3.2-1　催吐性リスク別の CR 率（10037050）

	HEC (N=10)	MEC (N=48)
Patients with CR in Overall phase (%)	2 (20.0)	32 (66.7)

Analysis population: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.2.8-1 改変

2.5.4.3.4　試験間での有効性の比較

国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の有効性の比較に際し，試験デザインに関連する事項を表 2.5.4.3.4-1 に示した．

表 2.5.4.3.4-1　試験デザイン（要約）

	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験	国内成人 10037030 試験	国内成人 10037040 試験
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	多施設共同，非盲検，非対照
対照薬	無	オンダンセトロン	グラニセトロン	無
主要評価項目	全期間 CR 率（1 コース）	急性期 CR 率（1 コース）	急性期 CR 率 遅発期 CR 率	有害事象
対象とした抗悪性腫瘍剤	CDDP，CBDCA，CPA	HEC 又は MEC	CDDP，AC/EC	CDDP，AC/EC
デキサメタゾンの併用	Day 1～3：6.6 mg/body 静脈内投与（体重 10 kg 未満は 0.66 mg/kg）	投与の規定なし（医師判断）	Day 1：16 mg/body 静脈内投与 Day 2～3：8 mg/body 静脈内投与（CDDP）4 mg/body 経口投与又は静脈内投与（AC/EC）	Day 1：16 mg/body 静脈内投与 Day 2～3：8 mg/body 静脈内投与（CDDP）4 mg/body 経口投与又は静脈内投与（AC/EC） ただし，Day 8,15 に CPT-11 を投与する場合，医師判断とした．
年齢	生後 28 日以上 18 歳以下	新生児以上 17 歳未満	満 20 歳以上	満 20 歳以上
PALO の投与量, 投与方法	20 μg/kg（最大 1.5 mg） Step 1 : 静脈内投与（30 秒以上） Step 2 : 静脈内投与又は点滴静脈内投与	lower dose: 10 μg/kg（最大 0.75 mg） higher dose: 20 μg/kg（最大 1.5 mg） 点滴静脈内投与（15 分）	0.75 mg/body，静脈内投与（約 1 分）	0.75 mg/body，静脈内投与（約 1 分）
投与期間	Step 1：1 コース Step 2：最大 4 コース	最大 4 コース	1 コース	最大 4 コース

上述した臨床試験成績の有効性に関する類似性を評価するに当たり，一部，試験デザインに差異がみられるが，必要に応じ患者背景を可能な限り揃え比較することで，一定の評価は可能と考えた．

2.5.4.3.5　国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の比較

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験（PALO 20 μg/kg 群）の有効性の要約を表 2.5.4.3.5-1 に示した．

1 コースの全期間 CR 率は, 国内小児 10037050 試験で 58.6%, 海外小児 PALO-10-20 試験で 32.7%であり, 国内小児 10037050 試験の方が高かった．しかしながら, 海外小児 PALO-10-20 試験では，主要評価項目が急性期 CR 率（国内小児 10037050 試験は全期間 CR 率）であり，急性期を除く有効性評価期間内（24～120 時間）に HEC 又は MEC の投与（化学療法レジメン）を可能としていたことから，これが遅発期における有効性評価に影響を与え，試験間の全期間 CR 率に差異が生じたと考えた．したがって，国内小児 10037050 試験との比較可能性の観点から，海外小児 PALO-10-20 試験で Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与する化学療法レジメン（Day 1 レジメン）を受けた患者の部分集団解析を実施し，比較した（表 2.5.4.3.5-2）．なお，表 2.5.4.3.4-1 で示したとおり，国内小児 10037050 試験と海外小児 PAO-10-20 試験では，デキサメタゾンの併用規定が異なっているが, 海外小児 PALO-10-20 試験におけるステロイド併用の有無別の解析で急性期 CR 率

に大きな差異はみられなかったことから，デキサメタゾン併用規定の違いが有効性に及ぼす影響は大きくないと考え，考察には含めていない（表 2.5.4.3.5-3）．

海外小児 PALO-10-20 試験で Day 1 レジメンを受けた患者の全期間 CR 率は 51.8%（95% CI：40.6%～62.8%）であった（表 2.5.4.3.5-2）．表 2.5.4.3.2-2 で示したとおり，国内小児 10037050 試験の全期間 CR 率は 58.6%であり，試験間で類似していた．なお，遅発期 CR 率についても同様であった．

表 2.5.4.3.5-1　有効性（CR 率）の比較（10037050，PALO-10-20）

	国内小児 10037050 試験				海外小児 PALO-10-20 試験			
Phase	Course 1 (N=58) Patients with CR (%)	Course 2 (N=7) Patients with CR (%)	Course 3 (N=3) Patients with CR (%)	Course 4 (N=1) Patients with CR (%)	Course 1 (N=165) Patients with CR (%)	Course 2 (N=90) Patients with CR (%)	Course 3 (N=59) Patients with CR (%)	Course 4 (N=31) Patients with CR (%)
Overall phase	34 (58.6)	5 (71.4)	1 (33.3)	0 (0.0)	54 (32.7)	32 (35.6)	24 (40.7)	9 (29.0)
Acute phase	42 (72.4)	7 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	98 (59.4)	59 (65.6)	48 (81.4)	20 (64.5)
Delayed phase	37 (63.8)	5 (71.4)	1 (33.3)	1 (100.0)	64 (38.8)	35 (38.9)	25 (42.4)	10 (32.3)

Analysis population: FAS
国内小児 10037050 試験：第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1，表 11.4.1.2.2.1-1 改変
海外小児 PALO-10-20 試験：第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 24, Table 34, Table 36, Table 50 改変（PALO 20 μg/kg 群）

表 2.5.4.3.5-2　Day 1 レジメン患者の CR 率（PALO-10-20）

Phase	(N=83) Patients with CR (%)	95% CI*
Overall phase	43 (51.8)	40.6-62.8
Acute phase	62 (74.7)	63.8-83.3
Delayed phase	51 (61.4)	50.1-71.7

Analysis population：FAS
* Wilson
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 59, Table 60, Table 61 改変（PALO 20 μg/kg 群）

表 2.5.4.3.5-3　ステロイド併用の有無別 CR 率（PALO-10-20）

	With steroids (N=92)	No steroids (N=73)
Patients with CR in Acute phase (%)	57 (62.0)	41 (56.2)

Analysis population：FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 63 改変（PALO 20 μg/kg 群）

以上より，国内小児 10037050 試験と海外小児 PALO-10-20 試験の有効性に大きな差異はないと考えた．

2.5.4.3.6　国内小児 10037050 試験と国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の比較

国内小児 10037050 試験，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の有効性の要約を表 2.5.4.3.6-1 に示した．

1 コースの全期間 CR 率は，国内小児 10037050 試験で 58.6%，国内成人 10037030 試験で 51.5%であり，小児の成績は成人と遜色ないと考えた．繰り返し投与においても，国内小児 10037050 試験及び国内成人 10037040 試験ともに一定の有効性は維持されていると考えた．なお，1 コースの急性期及び遅発期における CR 率は，国内小児 10037050 試験でそれぞれ 72.4%，63.8%，国内成

人 10037030 試験でそれぞれ 75.3%，56.8%であり，全期間 CR 率と同様，大きな差異はみられなかった．

国内における成人及び小児を対象とした試験では，主に対象となる抗悪性腫瘍剤（国内小児 10037050 試験は MEC の組み入れを許容）が異なっている．国内成人 10037030 試験が HEC を対象としたことを踏まえ，国内小児 10037050 試験の HEC 投与患者を対象とした部分集団解析を実施し，比較した．国内小児 10037050 試験で HEC が投与された患者の CR 率は，全期間，急性期及び遅発期でそれぞれ 20.0%，50.0%及び 20.0%であり（表 2.5.4.3.3.2-1），国内成人 10037030 試験の成績より数値上，低かった．しかし，国内成人 10037030 試験と国内小児 10037050 試験の有効性解析対象数はそれぞれ 555 名と 10 名で明らかな違いがあること，国内小児 10037050 試験の一部の患者において，高用量の CPA が他の抗悪性腫瘍剤併用下で投与されたことを踏まえると，国内小児 10037050 試験成績と国内成人 10037030 試験成績の数値上の差異は説明可能と考えた．

表 2.5.4.3.6-1　有効性の要約（10037050，10037030，10037040）

	国内小児 10037050 試験				国内成人 10037030 試験	国内成人 10037040 試験*			
Phase	Course 1 (N=58) Patients with CR (%)	Course 2 (N=7) Patients with CR (%)	Course 3 (N=3) Patients with CR (%)	Course 4 (N=1) Patients with CR (%)	Course 1 (N=555) Patients with CR (%)	Course 1 (N=538) Patients with CR (%)	Course 2 (N=486) Patients with CR (%)	Course 3 (N=389) Patients with CR (%)	Course 4 (N=171) Patients with CR (%)
Overall phase	34 (58.6)	5 (71.4)	1 (33.3)	0 (0.0)	286 (51.5)	294 (54.6)	251 (51.6)	213 (54.8)	96 (56.1)
Acute phase	42 (72.4)	7 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	418 (75.3)	414 (77.0)	362 (74.5)	279 (71.7)	129 (75.4)
Delayed phase	37 (63.8)	5 (71.4)	1 (33.3)	1 (100.0)	315 (56.8)	318 (59.1)	272 (56.0)	232 (59.6)	107 (62.6)

Analysis population：FAS

* 10037030 試験を完了した症例を対象とした．

国内小児 10037050 試験：第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1，表 11.4.1.2.2.1-1 改変

国内成人 10037030 試験：第 5.3.5.1.2 項 10037030 CSR 表 11.4.1.2.2.1-1 改変（PALO 群）

国内成人 10037040 試験：第 5.3.5.2.2 項 10037040 CSR 表 11.4.1.1-1 改変

2.5.4.4　有効性のまとめ

- CDDP を含む HEC 又は MEC の投与が予定される生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象とした国内小児 10037050 試験において，主要評価項目とした 1 コースにおける全期間 CR 率の 95% CI の下限は閾値を上回り，デキサメタゾン併用下での本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）の有効性が検証された．また，繰り返し投与時においても，本剤による一定の制吐効果が維持されていると考えた．
- 国内外で実施された小児又は成人患者を対象とした試験（国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験，国内成人 10037030 試験）では，主に，主要評価項目，対象となった抗悪性腫瘍剤，デキサメタゾンの用法・用量について差異がみられるものの，CR 率に基づいた比較及び部分集団解析結果を踏まえると，国内小児 10037050 試験の成績はオンダンセトロンと比較した海外小児 PALO-10-20 試験及びグラニセトロンと比較した国内成人 10037030 試験の成績と遜色ないと考えた．
- 本剤の遅発期における有効性について，上述した国内外の臨床試験と遜色ない CR 率がみられており，成人で示されている本剤の遅発期における臨床的特徴が小児でも示唆された．

- 小児を対象とした国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験において，HEC の代表的な抗悪性腫瘍剤としてみなされている CDDP 投与例に対し，CR が認められた.
- 以上より，本剤は，既存薬では十分な効果が得られていないとされる遅発期を含む CINV 抑制効果を示したことから，生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者の「抗悪性腫瘍薬（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期含む）」に対して有効な薬剤であると考えた.

2.5.5　安全性の概括評価

小児患者を対象に国内外で実施した臨床試験の中で，本剤の小児患者における臨床的安全性は，主に国内小児 10037050 試験から得られたデータに基づき評価した．したがって，本項では，国内小児 10037050 試験の成績を主に概括した．海外小児 PALO-10-20 試験（PALO 20 μg/kg 群），国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験（本剤投与群）は，国内小児 10037050 試験のデータを比較，補完する位置付けとし，必要に応じて提示した．海外小児 PALO-99-07 試験では，国内小児 10037050 試験で検討された用量よりも低い用量（3 μg/kg 及び 10 μg/kg）で検討されているが，同じ小児患者を対象とした臨床試験として，参考に一部の安全性情報を提示した．

国内小児 10037050 試験の安全性の評価項目は，有害事象，副作用，臨床検査値の推移，バイタルサインの推移及び 12 誘導心電図とした．有害事象の重症度のグレード判定は，有害事象共通用語規準（CTCAE）v 4.03-日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の基準を用いて評価した．有害事象項目の集計は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 22.0 の器官別大分類及び基本語を用いた，有害事象のうち治験担当医師が本剤との因果関係を「関係あり」，「多分関係あり」，「可能性あり」と判断した事象を副作用として取り扱った．有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象及び悪心は有効性評価の指標とみなし，有害事象としなかった．ただし，有効性観察期間終了後に継続又は新たに発現した嘔吐性事象及び悪心については有害事象として取り扱った．

2.5.5.1　患者集団及び曝露状況の要約

国内小児 10037050 試験

安全性は，登録例 60 名のうち，治験薬投与前に除外基準に抵触することが判明し治験薬の投与に至らなかった 2 名を除き，本剤の投与を受けた 58 名を対象に解析した．安全性解析対象例の年齢別内訳は，生後 28 日以上 2 歳未満が 14 名，2 歳以上 6 歳未満が 18 名，6 歳以上 12 歳未満が 12 名，及び 12 歳以上 18 歳以下が 14 名であった．

本剤の曝露状況に関する要約を第 2.7.4.1.2.1 項に示した．1 コースを超えて治験薬の投与を継続した患者は 7 名であり，いずれも生後 28 日以上 6 歳未満であった．ほとんどの患者は，化学療法レジメン上の制限のため 1 コースで試験を終了した．

2.5.5.2　安全性の要約

国内小児 10037050 試験

有害事象の要約を表 2.5.5.2-1 に示した．

有害事象は 87.9%（51/58 名），副作用は 3.4%（2/58 名）に発現した．年齢層別の有害事象発現割合は，生後 28 日以上 2 歳未満で 100.0%，2 歳以上 6 歳未満で 77.8%，6 歳以上 12 歳未満で 91.7%及び 12 歳以上 18 歳以下で 85.7%，副作用発現割合はそれぞれ 0.0%，5.6%，0.0%及び 7.1%であり，有害事象及び副作用のいずれについても，年齢層間で大きな差異はみられなかった．治験薬の投与中止又は死亡に至る有害事象は発現しなかった．

表 2.5.5.2-1　有害事象の要約（10037050）

	28 days to < 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to <= 18 years N (%)	Total N (%)
Number of patients	14	18	12	14	58
Any adverse events	14 (100.0)	14 (77.8)	11 (91.7)	12 (85.7)	51 (87.9)
Any >= G3 adverse events	11 (78.6)	13 (72.2)	11 (91.7)	11 (78.6)	46 (79.3)
Any treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Any serious adverse events	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-1

海外小児 PALO-10-20 試験

有害事象の要約を表 2.5.5.2-2 に示した．

PALO 20 μg/kg 群において，有害事象は 79.8%（130/163 名），副作用は 4.9%（8/163 名）に発現した．なお，当該試験では，有害事象のうち治験担当医師が治験薬との因果関係を「関係あり」，「多分関係あり」，「可能性あり」及び「評価不能」と判断した事象を副作用として取り扱った．有害事象の重症度のグレード判定は，CTCAE v 4.03 の基準を用いて評価した．有害事象項目の集計は，MedDRA Ver. 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いた．

PALO 20 μg/kg 群における年齢層別の有害事象発現割合（新生児以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 17 歳未満，以下，同順）は，それぞれ 80.0%，88.7%，75.6%及び 74.0%，副作用発現割合はそれぞれ 6.7%，7.5%，6.7%及び 0.0%であり，年齢層間で大きな差異はみられなかった．

表 2.5.5.2-2　有害事象の要約（PALO-10-20）

	< 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to < 17 years N (%)	Total N (%)
Number of patients	15	53	45	50	163
At least one TEAE	12 (80.0%)	47 (88.7%)	34 (75.6%)	37 (74.0%)	130 (79.8%)
At least one drug related TEAE*	1 (6.7%)	4 (7.5%)	3 (6.7%)	-	8 (4.9%)
At least one serious TEAE	4 (26.7%)	19 (35.8%)	20 (44.4%)	19 (38.0%)	62 (38.0%)
At least one serious drug related TEAE	1 (6.7%)	-	-	-	1 (0.6%)
At least one severe TEAE	4 (26.7%)	19 (35.8%)	14 (31.1%)	9 (18.0%)	46 (28.2%)
At least one severe drug related TEAE	1 (6.7%)	-	-	-	1 (0.6%)
At least one TEAE with CTC grade ≥3	9 (60.0%)	40 (75.5%)	28 (62.2%)	31 (62.0%)	108 (66.3%)
At least one drug-related TEAE with CTC grade ≥3	1 (6.7%)	1 (1.9%)	1 (2.2%)	-	3 (1.8%)
Fatal TEAE	-	1 (1.9%)	2 (4.4%)	-	3 (1.8%)
Withdrawn due to TEAE	-	-	2 (4.4%)	-	2 (1.2%)
Withdrawn due to drug-related TEAE	-	-	-	-	-

Analysis population：Safety population
* Drug Related AEs are AEs assessed by the Investigator as having definite, probable, possible, unassessable or missing relationship to study drug.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table83, Table 94, Table 95 改変（PALO 20 μg/kg 群）

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

国内小児 10037050 試験

発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.5.5.3-1 に示した.

発現割合が 5%以上であった有害事象は，好中球数減少（65.5%），白血球数減少（50.0%），リンパ球数減少（32.8%），嘔吐（19.0%），血小板数減少（19.0%），食欲減退（15.5%），貧血（13.8%），便秘（12.1%），悪心（12.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（8.6%），発熱（6.9%），限局性浮腫（6.9%），下痢（5.2%），口内炎（5.2%），顔面浮腫（5.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（5.2%），血中ナトリウム減少（5.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.2%），ヘモグロビン減少（5.2%）及び背部痛（5.2%）であった.

発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象は，好中球数減少（63.8%），白血球数減少（48.3%），リンパ球数減少（31.0%），血小板数減少（15.5%），貧血（8.6%），ALT 増加（5.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.2%）及びヘモグロビン減少（5.2%）であった.

発現割合が 2%以上の副作用はみられなかった．なお，認められた副作用は，AST 増加，ALT 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び急性膵炎の計 4 件であり，2 名（各 1.7%）に発現した．そのうち，グレード 3 以上の副作用はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった.

本試験で発現した有害事象は併用した抗悪性腫瘍剤でよくみられる事象であり，副作用は各 1 件発現し，グレード 3 以上のものは既知の事象であった.

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用（10037050）

	Adverse Events (N=58)		Treatment-related Adverse Events (N=58)	
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)
Any events	51 (87.9)	46 (79.3)	2 (3.4)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	10 (17.2)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	8 (13.8)	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	23 (39.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
Retching	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised oedema	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	6 (10.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin infection	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Varicella	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用（10037050）（続き）

	Adverse Events (N=58)		Treatment-related Adverse Events (N=58)	
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)
Oral herpes	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medication error	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Radial head dislocation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	48 (82.8)	46 (79.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	3 (5.2)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (5.2)	3 (5.2)	1 (1.7)	1 (1.7)
Haemoglobin decreased	3 (5.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	19 (32.8)	18 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	38 (65.5)	37 (63.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count decreased	11 (19.0)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	29 (50.0)	28 (48.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine ketone body present	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin disorder	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.2-1，表 12.3.2-2 改変

<u>海外小児 PALO-10-20 試験</u>

発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.5.5.3-2 に示した.

発現割合が 5%以上であった有害事象は，貧血（42.9%），血小板減少症（23.3%），好中球減少症（22.1%），発熱性好中球減少症（20.9%），白血球減少症（17.8%），発熱（13.5%），白血球数減

少（11.0%），嘔吐（11.0%），腹痛（8.0%），口内炎（8.0%），血小板数減少（7.4%），便秘（6.1%）及び頭痛（5.5%）であった．

グレード 3 以上の有害事象は 66.3%に発現し，発現割合が 5%以上であった事象は貧血（36.2%），好中球減少症（22.1%），発熱性好中球減少症（20.2%），血小板減少症（19.0%），白血球減少症（16.6%），白血球数減少（11.0%）及び血小板数減少（6.7%）であった（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 14.3.1.9.1.1）．

発現割合が 2%以上の副作用はみられなかった．なお，認められた副作用は，頭痛，浮動性めまい，ジスキネジア，心電図 QT 延長，アレルギー性皮膚炎，皮膚障害，注射部位疼痛，下痢及び脱水で各 1 名（0.6%）に発現しており，そのうちグレード 3 以上の副作用は心電図 QT 延長，注射部位疼痛，下痢及び脱水であった（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.2.3.1 及び 12.2.3.2.2）．

表 2.5.5.3-2　有害事象（発現割合 2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	N=163 n (%)
Any SOC	130 (79.8%)
Blood and lymphatic system disorders	101 (62.0%)
Anaemia	70 (42.9%)
Thrombocytopenia	38 (23.3%)
Leukopenia	29 (17.8%)
Neutropenia	36 (22.1%)
Febrile neutropenia	34 (20.9%)
Gastrointestinal disorders	59 (36.2%)
Vomiting	18 (11.0%)
Abdominal pain	13 (8.0%)
Stomatitis	13 (8.0%)
Diarrhoea	8 (4.9%)
Constipation	10 (6.1%)
Nausea	6 (3.7%)
Abdominal pain upper	4 (2.5%)
General disorders and administration site conditions	38 (23.3%)
Pyrexia	22 (13.5%)
Mucosal inflammation	6 (3.7%)
Investigations	37 (22.7%)
White blood cell count decreased	18 (11.0%)
Platelet count decreased	12 (7.4%)
Lymphocyte count decreased	7 (4.3%)
Neutrophil count decreased	8 (4.9%)
Alanine aminotransferase increased	4 (2.5%)
C-reactive protein increased	4 (2.5%)
Infections and infestations	34 (20.9%)
Device related infection	4 (2.5%)
Respiratory tract infection	4 (2.5%)
Upper respiratory tract infection	4 (2.5%)
Nervous system disorders	20 (12.3%)
Headache	9 (5.5%)
Metabolism and nutrition disorders	19 (11.7%)
Hypokalaemia	4 (2.5%)
Hypoalbuminaemia	5 (3.1%)
Decreased appetite	4 (2.5%)
Dehydration	4 (2.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (9.8%)
Cough	4 (2.5%)

表 2.5.5.3-2　有害事象（発現割合 2%以上）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	N=163 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (6.7%)
Back pain	4 (2.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (8.0%)
Rash	6 (3.7%)
Vascular disorders	4 (2.5%)
Cardiac disorders	5 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (4.9%)
Eye disorders	4 (2.5%)
Psychiatric disorders	4 (2.5%)

Analysis population：Safety population
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 85 改変（PALO 20 μg/kg 群）

国内成人 10037030 試験

発現したすべての有害事象及び副作用を第 5.3.5.1.2 項 10037030 試験 総括報告書 表 12.2.2-1 及び表 12.2.3.2-3 に示した．有害事象の重症度のグレードは，CTCAE v 3.0 の基準を用いて評価した．有害事象項目の集計は，MedDRA/J Ver. 10.0 の器官別大分類及び基本語を用いた．

発現割合が 5%以上であった有害事象は，便秘（50.4%），食欲不振（41.3%），白血球数減少（38.6%），リンパ球数減少（28.4%），悪心（26.9%），好中球数減少（25.3%），倦怠感（22.8%），血中ブドウ糖増加（17.6%），しゃっくり（17.2%），血小板数減少（16.0%），ALT 増加（14.0%），尿中蛋白陽性（14.0%），尿中ブドウ糖陽性（12.2%），白血球数増加（11.5%），頭痛（11.5%），血中ナトリウム減少（11.1%），不眠症（11.0%），好中球数増加（10.4%），血中クレアチニン増加（9.9%），下痢（9.5%），AST 増加（9.0%），胃不快感（8.8%），食欲減退（7.9%），嘔吐（7.2%），血中ビリルビン増加（7.2%），体重減少（7.0%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6.5%），ヘモグロビン減少（6.5%），血中アルブミン減少（6.3%），血中尿素増加（6.1%），単球数減少（5.9%）及び味覚異常（5.0%）であった．

発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象は，好中球数減少（8.8%），リンパ球数減少（6.1%），食欲不振（6.1%）及び白血球数減少（5.9%）であった．

発現割合が 2%以上の副作用は，便秘（17.4%），ALT 増加（4.3%），頭痛（3.2%），AST 増加（2.9%），心電図 QT 補正間隔延長（2.7%）及び血管障害（2.3%）であった．

発現割合が 2%以上であったグレード 3 以上の副作用はみられなかった．なお，グレード 3 以上の副作用は，便秘（0.7%），心電図 QT 補正間隔延長（0.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.4%），ALT 増加（0.2%），肝機能異常（0.2%），肝炎（0.2%），肝障害（0.2%），血中アミラーゼ増加（0.2%）及び血中カリウム増加（0.2%）であった．

以上より，小児及び成人患者に発現した有害事象の多くは併用した抗悪性腫瘍剤でよく知られた事象であり，発現割合が 2%以上かつグレード 3 以上の副作用は小児及び成人ではみられなかった．

2.5.5.4　繰り返し投与時の有害事象

国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験及び国内成人 10037040 試験では，施行される化学療法レジメンに応じて複数コースにわたり本剤が投与された．各試験におけるコースごとの患者数を，それぞれ第 2.7.4.1.2.1 項，第 2.7.4.1.2.2 項及び第 5.3.5.2.2 項 10037040 試験 総括報告書補遺 12.1 に示した．

国内小児 10037050 試験

2 コース以降に新規で発現した有害事象は，皮膚感染，皮膚擦過傷及び橈骨頭脱臼であった．当該事象と治験薬との因果関係は否定された．1 コースよりも発現割合が高くなった有害事象及びグレードが悪化した有害事象はみられたものの，本剤に起因するものではなく，特異的な傾向は認められなかった．2 コース以降に新規に発現又はグレードが悪化した副作用は認められなかった．本剤が繰り返し投与された患者は少数であったものの，本剤を繰り返し投与した際の安全性は良好であった．

海外小児 PALO-10-20 試験

有害事象の発現割合は，すべてのコースにおいて対照薬（オンダンセトロン）よりも低かった．繰り返し投与における本剤の安全性は良好であった．

国内成人 10037040 試験

2 コース以降に新規で発現した有害事象（2 名以上）は，眼瞼浮腫，呼吸困難，膀胱炎，湿性咳嗽，裂肛，気管支炎，ヘルペスウイルス感染，鼻炎，低カリウム血症，側腹部痛，感覚障害，くしゃみ，水疱及び皮膚乾燥であった．低カリウム血症及び感覚障害を除き，いずれの事象についても治験薬との因果関係は否定された．なお，低カリウム血症及び感覚障害はそれぞれ 2 コースに発現し，いずれも回復した．1 コースよりも発現割合が著しく高くなった事象，グレードが著しく悪化した事象及び特異的に発現した事象はみられず，本剤を繰り返し投与した際の安全性は良好であった．

以上より，小児患者に対して本剤を繰り返し投与しても，成人と同様，安全性に大きな問題はないと考えた．

2.5.5.5　死亡

国内小児 10037050 試験

死亡に至った有害事象はみられなかった．

海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 20 μg/kg 群において，死亡に至った有害事象が 3 名（1.8%）報告され，その内訳は心停止，呼吸停止及び意識消失が 1 名，新生物進行（腫瘍増悪）が 1 名，脳浮腫，出血性卒中及び多臓器不全が 1 名であった．これらの事象はすべて原疾患の悪化によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された．

国内成人 10037030 試験

本剤投与群において，死亡に至った有害事象はみられなかった．

国内成人 10037040 試験

死亡に至った有害事象はみられなかった．

海外小児 PALO-99-07 試験

死亡に至った有害事象はみられなかった.

以上より，海外小児 PALO-10-20 試験で 3 名に有害事象による死亡が認められたものの，治験薬との因果関係は否定されており，上述した国内外の臨床試験で臨床的に問題となる死亡例はみられなかった.

2.5.5.6　その他の重篤な有害事象

国内小児 10037050 試験

重篤な有害事象の発現割合は 3.4%（2 名）であった．発現した事象は，水痘（1.7%）及び発熱（1.7%）であった．これらの事象はすべて偶発的なものと判断され，治験薬との因果関係は否定された.

海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 20 μg/kg 群において，死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 38.0%（62 名）であった．発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（18.4%），貧血（8.6%）及び好中球減少症（6.1%）であった．1 名の患者に発現した下痢（1.2%）及び脱水（1.2%）を除き，治験薬との因果関係はすべて否定された．なお，下痢及び脱水は，2 コースに発現し，回復した.

国内成人 10037030 試験

本剤投与群の重篤な有害事象は 5 名（6 件）に発現し，その内訳は悪心 2 件，食欲不振 2 件，肝炎 1 件及び意識消失 1 件であった．肝炎は，治験薬との因果関係を可能性ありと判断された．この 1 例を除き，その他の事象は治験薬との因果関係は否定された.

国内成人 10037040 試験

重篤な有害事象は 22 名（27 件）に発現した．主な事象（2 件以上に発現）は，発熱性好中球減少症 6 件，肺炎 3 件，好中球数減少 2 件及び食欲不振 2 件であった．これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定された.

海外小児 PALO-99-07 試験

重篤な有害事象の発現割合は，PALO 3 μg/kg 群で 37.1%（13 名），10 μg/kg 群で 37.8%（14 名）であった．主な事象（発現割合が 5%以上）は，PALO 3 μg/kg 群で発熱，発熱性好中球減少症，汎血球減少症，貧血 not otherwise specified（NOS）及び好中球減少症，10 μg/kg 群で発熱，敗血症 NOS，汎血球減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び低血圧 NOS であった．いずれの事象についても，治験薬との因果関係は否定された．なお，当該試験の有害事象項目の集計は，MedDRA Ver. 5.1 の器官別大分類及び基本語を用いた.

以上より，上述した国内外の臨床試験において臨床的に問題となる重篤な副作用はみられなかった.

2.5.5.7　内因性要因及び外因性要因

内因性要因及び外因性要因が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するために，国内小児 10037050 試験において年齢層別及び性別，並びに催吐性リスク別及び本剤の投与法別に安全性の解析を実施し，主に副作用の発現割合及び重症度，並びに投与中止に至った有害事象の発現割合を評価した（表 2.5.5.7-1，表 2.5.5.7-2）．これらについて，年齢層別及び性別，並びに催吐性リスク別及び本剤の投与法別で比較した結果，個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが（第 2.7.4.2.1.3.1 項 表 2.7.4.2.1.3.1-7～表 2.7.4.2.1.3.1-14），個々の事象を含めた副作用の発現割合及び重症度に大きな差異はなく，投与中止に至った有害事象も認められず，総じて特異的な傾向がみられなかったことから，本剤の安全性に大きな影響を与える内因性及び外因性要因はないと考えた．

表 2.5.5.7-1　年齢層別の安全性の要約（10037050）

	28 days to < 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to <= 18 years N (%)	Total N (%)
Number of patients	14	18	12	14	58
Any adverse events	14 (100.0)	14 (77.8)	11 (91.7)	12 (85.7)	51 (87.9)
Any >= G3 adverse events	11 (78.6)	13 (72.2)	11 (91.7)	11 (78.6)	46 (79.3)
Any treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Any serious adverse events	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-1

表 2.5.5.7-2　性別，催吐性リスク別，投与法別の安全性の要約（10037050）

	Gender		Emetogenicity		Route of PALO	
	Male N (%)	Female N (%)	HEC N (%)	MEC N (%)	Intravenous Bolus N (%)	Intravenous Drip N (%)
Number of patients	36	22	10	48	50	8
Any adverse events	30 (83.3)	21 (95.5)	9 (90.0)	42 (87.5)	44 (88.0)	7 (87.5)
Any >= G3 adverse events	27 (75.0)	19 (86.4)	8 (80.0)	38 (79.2)	40 (80.0)	6 (75.0)
Any treatment-related adverse events	1 (2.8)	1 (4.5)	1 (10.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (12.5)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Any serious adverse events	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (10.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (12.5)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.3-1，表 12.3.3.4-1，表 12.3.3.5-1 改変

2.5.5.8　国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の比較

国内小児 10037050 試験では，有害事象の発現割合は 87.9%，副作用の発現割合は 3.4%であった．副作用は，4 件［AST 増加（グレード 2），ALT 増加（グレード 2），γ-グルタミルトランスフ

ェラーゼ増加（グレード 3）及び急性膵炎（グレード 2)］に認められた．死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.5.5.8-1)．

海外小児 PALO-10-20 試験（PALO 20 μg/kg 群）では，有害事象の発現割合は 79.8%，副作用の発現割合は 4.9%であった．副作用は，10 件［1 名 2 件：心電図 QT 延長（グレード 2 及び 3)，各 1 名 1 件：頭痛（グレード 2)，浮動性めまい（グレード 2)，ジスキネジア（グレード 1)，アレルギー性皮膚炎（グレード 2)，皮膚障害（グレード 2)，注射部位疼痛（グレード 3)，下痢（グレード 4) 及び脱水（グレード 3)］発現した．死亡は 3 名（1.8%)，投与中止に至った事象は 2 名（1.2%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.5.5.8-1)．

両試験間の安全性データを比較した結果，有害事象，副作用，グレード 3 以上の有害事象，グレード 3 以上の副作用及び重篤な副作用の発現割合は概ね同様であった．しかし，重篤な有害事象の発現割合は，海外小児 PALO-10-20 試験の方が国内小児 10037050 試験よりも高く（38.0% vs 3.4%)，差異がみられた．この要因として，登録時に PS 1 と判断された患者の割合が海外小児 PALO-10-20 試験の方が高く（53.6% vs 5.2%．ただし，海外小児 PALO-10-20 試験では 10 歳以上の患者で評価した．なお，PS 2 の割合は同程度)，全身状態に違いがみられたこと，及び 2 コース以上継続し抗悪性腫瘍剤を複数コース投与された患者の割合は海外小児 PALO-10-20 試験の方が高く（54.5% vs 12.1%)，安全性観察期間が長くなったことが影響した可能性が考えられた．

個々の事象について，有害事象の発現割合が海外小児 PALO-10-20 試験より国内小児 10037050 試験の方で 10%以上高かった事象は，好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，血小板数減少及び食欲減退であった．これらの事象は併用した抗悪性腫瘍剤投与でよくみられる事象であった．副作用の種類は両試験間で異なったものの，個々の事象の発現割合はいずれも 2%未満と低く，また 2 名以上に発現した事象はみられなかった．

以上より，国内小児 10037050 試験で確認された安全性は，海外小児 PALO-10-20 試験と大きな差異はないと考えた．

表 2.5.5.8-1　安全性の要約（10037050，PALO-10-20）

	国内小児 10037050 試験 N (%)	海外小児 PALO-10-20 試験 N (%)
Number of patients	58	163
Any adverse events	51 (87.9)	130 (79.8)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)	108 (66.3)
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)	8 (4.9)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)	3 (1.8)
Any serious adverse events	2 (3.4)	62 (38.0)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (0.6)

Analysis population : All treated population（国内小児 10037050 試験)，Safety population（海外小児 PALO-10-20 試験）
国内小児 10037050 試験:：第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.1-1 改変
海外小児 PALO-10-20 試験：第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 83 改変（PALO 20 μg/kg 群）

2.5.5.9　国内小児 10037050 試験，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の比較

本邦の小児患者を対象とした国内小児 10037050 試験で確認された安全性は，上述したとおりである．

本邦の成人患者を対象とした国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験では，本剤 0.75 mg を投与した際の良好な安全性が確認されている．有害事象の発現割合は各試験でそれぞれ 97.8%及び 99.6%，副作用の発現割合はそれぞれ 30.5%及び 44.1%であった．発現割合が 10%以上の副作用は，いずれの試験においても便秘（17.4%及び 24.0%）であった．

小児患者及び成人患者の安全性データを比較した（表 2.5.5.9-1）．

有害事象及び副作用の発現割合は，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験と比べ，国内小児 10037050 試験の方が低かった．グレード 3 以上の有害事象は国内成人 10037030 試験と比べ国内小児 10037050 試験の方が高かったが，骨髄抑制関連の有害事象発現割合の差が大きく影響したと考えられ，これは主に登録された癌腫（特に，白血病などの造血器腫瘍の登録は国内小児 10037050 試験のみであった）に基づく化学療法の違いによる可能性があると考えた．なお，グレード 3 以上の副作用については，国内小児 10037050 試験の方が低かった．

個々の事象について，国内成人 10037030 試験と比べ国内小児 10037050 試験の方が 10%以上発現頻度の高かった有害事象は，好中球数減少（25.3%，65.5%），白血球数減少（38.6%，50.0%），嘔吐（7.2%，19.0%）及び貧血（0.7%，13.8%）であった．これは，上述したとおり，主に登録された癌腫に基づく化学療法の違いによる可能性が考えられた．副作用について，国内小児 10037050 試験の方が 10%以上発現頻度の高い事象及び重症度に差異がある事象はみられなかった．

国内小児 10037050 試験でみられた個々の副作用について，成人での発現状況と比較した．小児患者に発現した AST 増加，ALT 増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は，既に国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験で発現が報告されており，小児患者に特有なものではないと考えた．非重篤な急性膵炎は，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験では報告されていないが，試験期間中に回復し，現時点で本剤との因果関係が明確ではないと考えられることから，小児患者で新たに問題となるものではないと考えた．なお，国内小児 10037050 試験では，副作用として便秘の報告はなかった．便秘について，成人と小児患者で発現割合に差異がみられた原因は不明であるが，海外小児 PALO-10-20 試験でも便秘（副作用）はみられなかった．

以上より，国内小児 10037050 試験の安全性リスクは，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験を上回らないと考えられ，小児患者で新たに臨床上大きな問題となるものはないと考えた．

表 2.5.5.9-1　安全性の要約（10037050，10037030，10037040）

	国内小児 10037050 試験 N (%)	国内成人 10037030 試験 N (%)	国内成人 10037040 試験 N (%)
Number of patients	58	557	538
Any adverse events	51 (87.9)	545 (97.8)	536 (99.6)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)	165 (29.6)	-
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)	170 (30.5)	237 (44.1)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)	14 (2.5)	-
Any serious adverse events	2 (3.4)	5 (-)	22 (-)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (-)	0 (-)

Analysis population：All treated population（国内小児 10037050 試験），安全性解析対象集団（国内成人 10037030 試験，国内成人 10037040 試験）
国内小児 10037050 試験：第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.1-1 改変
国内成人 10037030 試験：第 5.3.5.1.2 項 10037030 CSR 表 12.2.1-1，表 12.2.2-1, 12.2.32-1，表 12.2.3.2-3 改変（PALO 群）
国内成人 10037040 試験：第 5.3.5.2.2 項 10037040 CSR 補遺 表 12.2.1-1，表 12.2.3.2-1，表 12.3.1.2-1 改変

2.5.5.10　投与方法の違いによる安全性への影響

国内小児 10037050 試験では，臨床現場で想定される本剤の投与方法を考慮して，静脈内投与と点滴静脈内投与のいずれも選択可能とした．

これら 2 つの投与方法の差異が安全性に及ぼす影響について検討した結果（第 2.5.5.7 項），投与方法の違いは本剤の安全性に大きな影響を与えないと考えた．

2.5.5.11　市販後使用経験

2019 年 7 月 24 日時点で，本剤の静脈内投与製剤は 86 ヶ国，経口投与製剤（カプセル）は 44 ヶ国で承認されている．Helsinn 社が実施した試験での累積使用患者は 8000 名を超えており，世界での製造販売後における推定累積使用患者数は約 1572 万名であった．本邦では，製造販売承認取得日（2010 年 1 月 20 日）から再審査期間満了日（2020 年 1 月 19 日）までに，製造販売後で本剤を投与された推定使用患者数は約 313 万名であった．

本邦において，使用成績調査は 2010 年 6 月から開始され，本剤の投与 1 コースのみが対象であった．副作用は 13.4%（138/1031 名）に認められ，主な副作用（発現割合が 2%以上）は便秘 8.5%（88/1031 名），しゃっくり 2.5%（26/1031 名）であった．小児（18 歳未満）への投与は 5 名報告され，年齢の内訳は 4 歳が 2 名，8 歳，9 歳及び 17 歳が各 1 名であり，いずれの小児患者においても副作用の発現はなかった．

特定使用成績調査も 2010 年 6 月から開始された. 特定使用成績調査の患者ごとの調査期間は，本剤の初回投与から半年後までとし，初回投与（使用成績調査での投与）を 1 コースとして，2 コースから調査の対象とした．最も多く認められた副作用は便秘 23 件であった．使用成績調査における小児 5 名のうち，3 名が本剤の投与を 2 コース以上継続し，投与コース数の内訳は 3 コース，4 コース及び 7 コースであった．いずれのコースでも副作用の発現はなかった．

本邦で実施された上記のいずれの調査においても，安全性上の新たな問題は認められなかった．

本剤の本邦での製造販売承認取得日から再審査期間満了日までに入手した情報のうち，医薬品医療機器総合機構へ報告した国内の重篤な副作用は 55 名 70 件であった．これらのうち，MedDRA Ver. 22.1 の基本語別で 3 名以上に認められた事象は，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様反応であり，添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「ショック，アナフィラキシー」として記載済みの事象であった．その他の事象については，

報告数が少なく，安全性上の新たな問題にはならないと判断した．本邦の自発報告で，小児（18歳未満）患者5名の投与情報が収集された．年齢の内訳は6歳，11歳，12歳が各1名で，年齢不明が2名であり，いずれの患者においても副作用は報告されなかった．

Helsinn社のPeriodic Safety Update Report（第23回，調査対象期間：2018年7月25日～2019年7月24日）においても，EU-Risk Management Plan（第6版，2014年7月23日付）にて既に記載されているリスク（重要な特定されたリスク：重症な過敏反応，重症な便秘，重要な潜在的リスク：QT延長，痙攣事象，セロトニン症候群）以外の新たな重要なリスクは特定されず，本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに影響する情報はなかった．

以上より，製造販売後の情報において，本剤の安全性に問題となる情報は得られていない．

2.5.5.12　安全性のまとめ

- CDDPを含むHECまたはMECの投与が予定される生後28日以上18歳以下の小児患者を対象とした国内小児10037050試験では，ほぼすべての患者（87.9%）に有害事象が発現したが，その多くは併用した抗悪性腫瘍剤によるものと考えられ，副作用の発現割合（3.4%）は低かった．副作用は，2名に4件［AST増加（グレード2），ALT増加（グレード2），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード3）及び急性膵炎（グレード2)］発現したが，死亡，重篤な副作用又は投与中止に至った事象は認められず，問題となる副作用はみられなかった．本剤が繰り返し投与された患者は少数であったものの，安全性は良好であった．年齢層，性別，催吐性リスク，本剤の投与法別の有害事象及び副作用の発現状況について，特異的な傾向はみられなかった．国内小児10037050試験において，小児患者における本剤の良好な安全性が確認された．
- 国内小児患者及び海外小児患者を対象とした国内外の2試験（国内小児10037050試験，海外小児PALO-10-20試験）で確認された安全性に，大きな差異はないと考えた．
- 国内小児患者（国内小児10037050試験）で確認された安全性リスクは，国内成人患者（国内成人10037030試験及び10037040試験を上回らないと考えられ，小児患者で新たに臨床上大きな問題となるものはないと考えた．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

本邦における小児がんの年間罹患数は約 2000～2500 人とされ[3,4]，その 4 割を占める白血病などの造血器腫瘍と，6 割を占める固形悪性腫瘍に大別できる．小児の固形悪性腫瘍は，更に胎児性腫瘍（芽腫）と肉腫に大別され，成人で多い上皮性腫瘍（腺がん）は小児では稀である．多くの小児がんは，成人のがんとは異なり，治療内容にも差異がある[5]．

小児期に発現する悪性腫瘍の多くは薬物治療への感受性が高く，その治療は薬物治療が主体となっている．薬物治療において，催吐性が高い抗悪性腫瘍剤が投与される際に発現する CINV 対策は，小児患者のみならずその家族を含めた QOL を維持し，効果的な治療を完遂させるためにも，極めて重要と考えられている[6]．

2.5.6.1.2　現行の治療

小児患者に発現する CINV 予防について，国内ガイドラインは 5-HT_3 受容体拮抗薬及びデキサメタゾンの 2 剤併用療法を基本に，NK_1 受容体拮抗薬を CINV リスクに応じ追加投与することを推奨している[6]．本邦で使用可能な 5-HT_3 受容体拮抗薬で，最も汎用されている薬剤はグラニセトロンであるが，これ以外に小児適応を有する薬剤は限られており，更に，類薬で，本邦の生後 28 日以上の乳児に対し安全性が確立している薬剤はない．臨床現場からは，現在の CINV の治療成績は必ずしも満足できるものではないとの意見が挙がっており，特に，遅発期に発現する CINV は，外来で化学療法を継続する患者や退院後の患者にも発現する場合があり，しばしば治療のための来院を余儀なくされるケースがあるとの問題点も挙がっている．

以上より，小児適応を有する制吐剤は限られており，上述したアンメットメディカルニーズを満たす更なる治療選択肢が望まれている．

2.5.6.2　ベネフィット

国内小児 10037050 試験で示されたデキサメタゾン併用下における本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）の全期間 CR 率（主要評価項目）は 58.6%であり，95% CI の下限（44.9%）が事前に設定した閾値 CR 率（30%）を上回ったことから，本剤の国内小児患者における臨床的有用性が検証された．また，本剤は繰り返し投与した場合でも安全に投与でき，一定の制吐効果は維持されると考えた．既存薬では十分な効果が得られていないとされる遅発期の CR 率について，本試験で得られた成績（63.8%）は，グラニセトロン（44.5%）との比較で優越性が示された国内成人 10037030 試験（56.8%），及びオンダンセトロン（48.9%，Day 1 レジメン）との比較で点推定値が上回った海外小児 PALO-10-20 試験（61.4%，Day 1 レジメン，PALO 20 μg/kg 群）と比べ遜色ない結果であり，これは本邦の小児患者においても本剤の臨床的特徴を示唆するものである．

以上より，本剤は，HEC 及び MEC 投与が予定される生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者に対し，遅発期を含む CINV 抑制効果が期待できると考えた．

2.5.6.3　リスク

国内小児 10037050 試験では，本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）の静脈内投与又は点滴静脈内投与時の良好な安全性が確認できた．また，本試験の安全性は，海外小児 PALO-10-20 試験で示された

安全性と比べ，大きな差異はみられなかった．更に，国内成人 10037030 及び 10037040 試験の安全性と比較した結果，小児患者で新たに大きな問題となる安全性上のリスクは確認されなかった．

したがって，本邦の小児患者に対して新たに注意喚起すべき安全性上の大きな懸念はなく，現行のアロキシ添付文書を引き続き医療現場に注意喚起していくことで，リスクは管理可能と考えた．

2.5.6.3.1　重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクとして，「ショック，アナフィラキシー」が挙げられる．これらは，国内小児 10037050 試験で発現がみられなかったものの，成人に対する使用成績調査で本剤との関連性が否定できない症例報告があったこと，発現した場合には重篤化又は致命的転帰を辿る可能性があることから，成人と同様の注意喚起を継続する．

2.5.6.3.2　重要な潜在的リスク

重要な潜在的リスクとして，「QT 延長」が挙げられる．海外で実施された Through QT 試験（PALO-03-11 試験，初回申請資料 第 5.3.5.4.1 項）で本剤は心電図補正 QT 間隔（QTc）延長に影響を及ぼさないことが示され，また，国内小児 10037050 試験でも臨床的に問題となる異常はみられず，有害事象の発現は認められていない．しかしながら，成人では副作用として心電図 QTc 延長が報告されたこと，国内の成人及び小児患者を対象とした臨床試験で心電図異常（初回申請資料 第 2.7.4.4.2 項，及び本申請資料 第 2.7.4.4.1.1 項）がみられたこと，非臨床試験で心血管系への影響が示唆されていること（初回申請資料 第 2.4.2.5 項）を踏まえ，成人と同様の注意喚起を継続する．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は，国内小児 10037050 試験において，既存薬では十分な効果が得られていないとされる遅発期を含む全期間の CINV に優れた有効性を示し，良好な安全性が確認できたことから，ベネフィットはリスクを上回ると考えた．したがって，本剤は，類薬では安全性が確立していない生後 28 日以上の乳児を含めた小児がん患者に対する新たな治療選択肢となり，デキサメタゾンとの併用で使用されると考える．なお，本剤は，臨床現場において，患者の年齢，遅発期に対する効果，化学療法レジメン（投与間隔）等を踏まえ，選択されると考える．

		国内小児 10037050 試験 PALO 20 μg/kg （N=58）	（参考）国内成人 10037030 試験 PALO 0.75 mg （有効性 N=555，安全性 N=557）
ベネフィット	全期間 CR 率 （1 コース）	58.6%	51.5%
	遅発期 CR 率 （1 コース）	63.8%	56.8%
リスク	ショック，アナフィラキシー （重要な特定されたリスク）	0 名	0 名
	QT 延長 （重要な潜在的リスク）	0 名	15 名
	重篤な副作用	0 名	1 名

2.5.7　参考文献

1. 佃守．化学療法剤による催吐作用と制吐剤．日本臨床．2003；61：902-905．（第 5.4.1 項）
2. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT_3 and NK_1 receptor antagonists in prevention of emesis. Eur J Pharmacol. 2014;722:26-37.（第 5.4.9 項）
3. 小児がん診療ガイドライン．日本小児血液・がん学会．http://www.jsco-cpg.jp/childhood-cancer/. Update Oct 2018. Accessed 11 Mar 2020.（第 5.4.10 項）
4. 20 歳未満における悪性新生物罹患者数と死亡者数の推移．第 1 回がん対策推進協議会小児がん専門委員会資料．https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000104w1-att/2r985200000104z0.pdf. Updated 11 Jan 2011. Accessed 10 Mar 2020.（第 5.4.11 項）
5. 細井創．わが国の小児がん治療研究の歴史と展望．京府医大誌．2016；125：687-699．（第 5.4.12 項）
6. 制吐薬適正使用ガイドライン．2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2．日本癌治療学会．http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html. Updated Oct 2018. Accessed 10 Mar 2020.（第 5.4.2 項）
7. ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO. https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf. Updated July 2019. Accessed 11 Mar 2020.（第 5.4.3 項）
8. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et.al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:3240-3261.（第 5.4.4 項）
9. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et.al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. Lancet Oncol. 2009;10:115-124.（第 5.4.13 項）
10. アロキシ®静注 0.75 mg／点滴静注バック 0.75 mg 添付文書．2020 年 1 月改訂（第 1 版）（第 5.4.14 項）
11. 全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）．国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」．https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Updated 31 Jan 2020. Accessed 11 Mar 2020（第 5.4.15 項）
12. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy‐induced nausea and vomiting. Cancer. 2000;89:2301-2308.（第 5.4.16 項）
13. 日本癌治療学会編．制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版．東京：金原出版；2015．p.1-115.（第 5.4.5 項）