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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　分析法 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4　参考文献 5
2.7.1.5　付録 5

表一覧

表 2.7.1.1.1-1　血漿中パロノセトロン分析法におけるバリデーション結果の概略 ... 4

略号一覧表

略号	内容
LC/MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）は静脈内投与用製剤であり，生物薬剤学試験を実施していないことから，本項では臨床薬物動態研究に使用されたパロノセトロンの分析法についてのみ記載した．

2.7.1.1.1　分析法

血漿中パロノセトロン濃度分析法について以下に概説した．

母集団薬物動態解析（19DC04 及び PALO-10-35）並びに海外小児 PALO-99-07 試験に使用されたパロノセトロン分析法の方法及びバリデーション結果（PALO-99-09）の概略は，本剤の初回申請資料 第 2.7.1.1.1 項に示したとおりである．母集団薬物動態解析（19DC04 及び PALO-10-35），薬物動態／薬力学的解析（PALO-11-20）及び海外小児 PALO-10-20 試験（濃度測定報告書：010/11-05.PN）に使用されたパロノセトロン分析法として，血漿試料をチューブタイプの固相抽出にて前処理した後，96 穴タイプのプレートに移し，高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）で測定した．この分析法の妥当性はバリデーション試験（NETU-11-02 及び 010/11-05.PN）で確認され，定量下限は 45 pg/mL であった．母集団薬物動態解析（19DC04），薬物動態／薬力学的解析（19DC07）及び国内小児 10037050 試験（濃度測定報告書：16112）に使用されたパロノセトロン分析法として，血漿試料をオフラインでの固相抽出にて前処理した後に LC/MS/MS で測定した．この分析法の妥当性はバリデーション試験（15059）で確認され，定量下限は 50 pg/mL であった．各分析法のバリデーション結果の概略を表 2.7.1.1.1-1 に示した．

表 2.7.1.1.1-1　血漿中パロノセトロン分析法におけるバリデーション結果の概略

試験番号		NETU-11-02 及び 010/11-05.PN	15059
測定施設		[redacted]	[redacted]
マトリックス（抗凝固剤）		ヒト血漿（ヘパリンリチウム）	ヒト血漿（K2-EDTA）
定量範囲		45～1500 pg/mL	50～2000 pg/mL
選択性		妨害ピークなし	妨害ピークなし
真度	分析単位内	100.1%～103.3%	105.6%～111.2%
	分析単位間	100.0%～101.8%	105.3%～111.7%
精度	分析単位内	1.1%～7.2%	1.9%～5.3%
	分析単位間	2.2%～5.6%	2.1%～5.4%
希釈妥当性		2～500 倍	5 倍
マトリックス効果		1.4%（精度）	2.1%～5.0%（精度）
キャリーオーバー		なし	なし
安定性	凍結融解	4 回	3 回
	短期保存	24 時間／室温	24 時間／室温
	長期保存	27 箇月／–20°C	924 日／–70°C 以下 929 日／–18°C 以下
	前処理後試料中	147 時間／4°C	55 時間／2°C～8°C
添付資料番号		第 5.3.1.4.1 項及び第 5.3.1.4.2 項	第 5.3.1.4.3 項

[redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし.

2.7.1.4　参考文献

該当なし.

2.7.1.5　付録

該当なし.

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）

2.7.2　臨床薬理試験

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　小児患者における薬物動態の検討 6
2.7.2.1.2　薬物動態に対する影響因子の検討 6
2.7.2.1.3　薬力学的検討 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　小児患者における薬物動態 7
2.7.2.2.2　薬物動態に及ぼす影響因子（母集団薬物動態解析） 10
2.7.2.2.3　薬物動態／薬力学解析 11
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1　薬物動態における年齢の影響 13
2.7.2.3.2　国内及び海外小児患者における薬物動態の比較 15
2.7.2.3.3　国内における小児と成人の薬物動態 18
2.7.2.4　特別な試験 19
2.7.2.5　参考文献 19
2.7.2.6　付録 20
2.7.2.6.1　国内小児患者における薬物動態試験の要約 20
2.7.2.6.2　海外小児患者における薬物動態試験の要約 23

図一覧

図 2.7.2.2.1.1-1　国内小児患者における PALO 20 μg/kg 静脈内投与時のパロノセトロンの血漿中濃度推移（19DC01） 8
図 2.7.2.3.1-1　国内小児患者における母集団薬物動態モデルからの薬物速度論的パラメータ推定結果（患者単位データ）（19DC04） 15
図 2.7.2.3.2-1　母集団薬物動態モデルからの濃度推定値を用いて算出した薬物速度論的 パラメータ（患者単位データ）における国内と海外の小児患者の比較（19DC04） 18

表一覧

表 2.7.2.1-1　薬物動態解析一覧表 6
表 2.7.2.2.1.1-1　国内小児患者における PALO 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） 9
表 2.7.2.2.1.2-1　海外小児患者における PALO 10 又は 20 μg/kg 点滴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（PALO-10-20） 10

表 2.7.2.2.3.1-1　国内小児患者におけるパロノセトロンの薬物速度論的パラメータの CR 群と Non-CR 群間の比較（19DC07） 12
表 2.7.2.2.3.2-1　海外小児患者（PALO-10-20）を対象としたパロノセトロンの曝露量と 急性期 CR のロジスティック回帰分析におけるパラメータ推定結果（PALO-11-20） 13
表 2.7.2.2.3.2-2　海外小児患者（PALO-10-20）を対象としたパロノセトロンの曝露量と 遅発期 CR のロジスティック回帰分析におけるパラメータ推定結果（PALO-11-20） 13
表 2.7.2.3.2-1　母集団薬物動態モデルから推定した薬物速度論的パラメータにおける国内小児患者と海外小児患者との比較（19DC04） 16
表 2.7.2.3.2-2　母集団薬物動態モデルからの濃度推定値を用いて算出した薬物速度論的パラメータにおける国内小児患者と海外小児患者との比較（19DC04） 17
表 2.7.2.6.1-1　国内小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（19DC01） 20
表 2.7.2.6.1-2　国内小児患者における薬物速度論的パラメータの年齢層間の一元配置分散分析（19DC01） 22
表 2.7.2.6.2-1　海外小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（PALO-10-20） 23

略号一覧表

略号	内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
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_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours：投与後 24 時間までの血漿中濃度－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
BMI	Body mass index：ボディマス指数
C_0	Plasma concentration at time zero：投与直後の血漿中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
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
CR	Complete response：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CRA	Acute response, 0-24 hours：急性期嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CRD	Delayed response, >24-120 hours：遅発期嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
C_T	Plasma concentration at the end of infusion：点滴終了時の血漿中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
GM	Geometric mean：幾何平均
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍剤
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤
NA	Not applicable：該当なし
NS	Not significant：有意ではない
OFV	Objective function value：目的関数値
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.
PD	Pharmacodynamics：薬力学
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
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
V1	Distribution volume of central compartment：中央コンパートメントの分布容積

略号	内容
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
Vd_{ss}	Distribution volume at the steady state：定常状態における分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

小児患者を対象に国内外で実施した 3 つの臨床試験（国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験及び PALO-99-07 試験）データを用いて，パロノセトロンの薬物動態，及び曝露量と有効性との関連性を検討した（表 2.7.2.1-1）．また，国内の小児と成人の比較について第 2.7.2.3.3 項に示した．

ヒト試料を用いた in vitro の検討並びに健康成人及び癌患者における薬物動態，特殊集団における薬物動態及び併用薬との薬物相互作用に関する検討は，初回申請資料 第 2.7.2 項に示したとおりである．

表 2.7.2.1-1　薬物動態解析一覧表

添付場所	解析番号 （地域）	該当する 臨床試験番号	試験の目的	用法・用量	解析対象 例数
第 5.3.3.2.1 項	19DC01 （国内）	10037050	薬物動態の評価	PALO 20 μg/kg 静脈内投与	24 名
第 5.3.5.1.3 項	PALO-10-20 （海外）	PALO-10-20	薬物動態の評価	PALO 10 μg/kg 点滴静脈内投与	144 名 （32 名*）
				PALO 20 μg/kg 点滴静脈内投与	137 名 （29 名*）
第 5.3.3.5.1 項	PALO-10-35 （海外）	PALO-99-07 PALO-10-20	母集団薬物動態解析	PALO 3～20 μg/kg	134 名
第 5.3.3.5.2 項	19DC04 （国内）	10037050 PALO-10-20 PALO-99-07	母集団薬物動態解析	PALO 3～20 μg/kg	158 名
第 5.3.4.2.1 項	19DC07 （国内）	10037050	薬物動態/薬力学解析	PALO 20 μg/kg	24 名
第 5.3.4.2.2 項	PALO-11-20 （海外）	PALO-10-20	薬物動態/薬力学解析	PALO 10 及び 20 μg/kg	279 名

*Pharmacokinetics (PK) sub-study population

2.7.2.1.1　小児患者における薬物動態の検討

国内小児 10037050 試験において，PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）20 μg/kg を約 30 秒かけて単回静脈内投与した際のパロノセトロンの薬物動態を年齢層別に検討し，年齢がパロノセトロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した．また，本結果を国内成人患者及び国内健康成人の薬物動態結果（初回申請資料 第 2.7.2.2.2 項）と比較した．

海外小児 PALO-10-20 試験において，本剤 10 μg/kg 又は 20 μg/kg を 15 分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年齢層別に検討し，年齢がパロノセトロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した．

2.7.2.1.2　薬物動態に対する影響因子の検討

海外小児 PALO-10-20 試験及び PALO-99-07 試験（初回申請資料 第 2.7.2.2.2 項）の薬物動態評価対象例に対して，母集団薬物動態解析（PALO-10-35）を実施し，人口統計学的因子，臨床検査値及び併用薬がパロノセトロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した．また，これらの海外試験に，国内小児 10037050 試験の薬物動態評価症例を併せた集団に対して，母集団薬物動態解析（19DC04）を実施し，人口統計学的因子，臨床検査値及び試験実施エリア（国内又は海外）がパロノセトロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した．

2.7.2.1.3　薬力学的検討

国内小児 10037050 試験において，薬物動態／薬力学解析（19DC07）を実施し，国内小児患者におけるパロノセトロンの曝露量と有効性との関連性について検討した．また，海外小児 PALO-10-20 試験において，薬物動態／薬力学解析（PALO-11-20）を実施し，海外小児患者におけるパロノセトロンの曝露量と有効性との関連性について検討した．

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

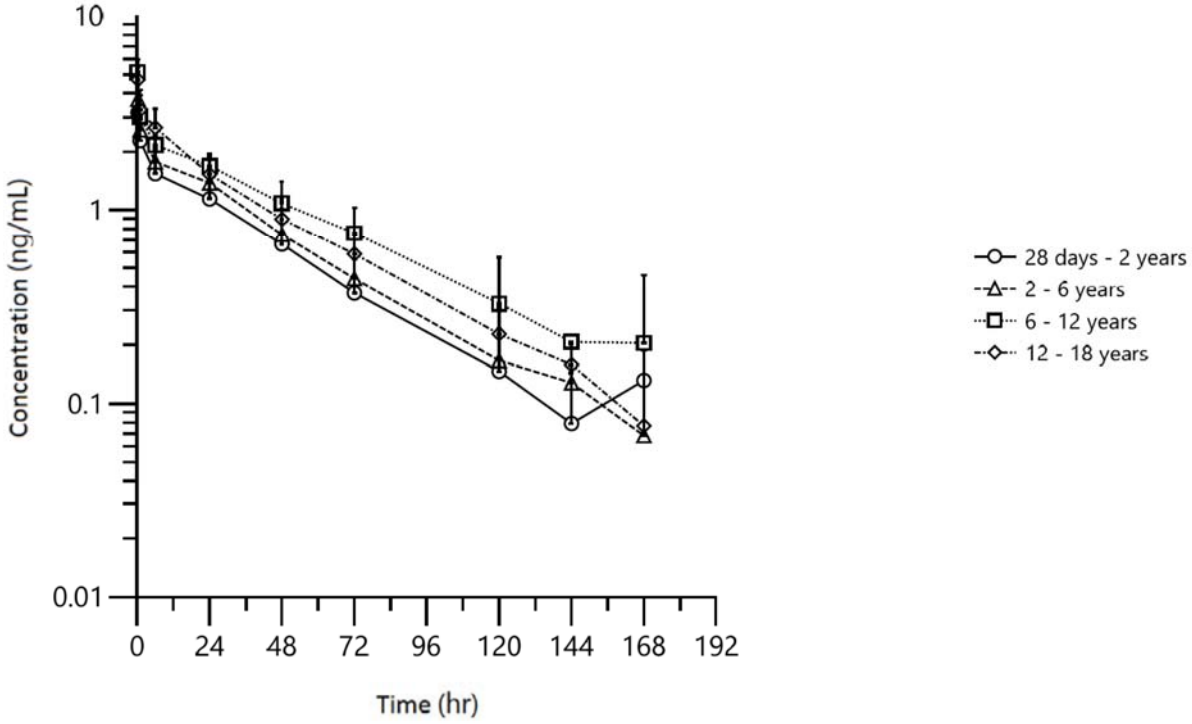
2.7.2.2.1　小児患者における薬物動態

2.7.2.2.1.1　19DC01（国内小児 10037050 試験）

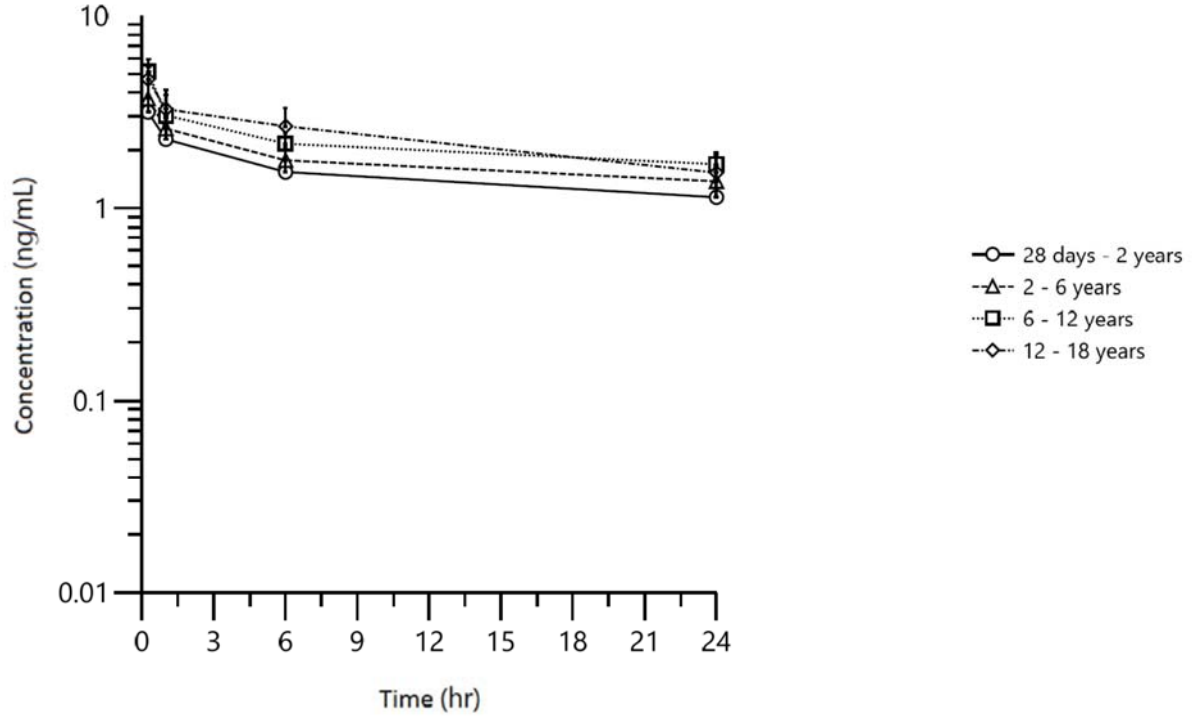
生後 28 日以上 18 歳以下の国内小児患者に本剤 20 μg/kg を約 30 秒かけて静脈内投与した際のパロノセトロンの薬物動態について，年齢層別（生後 28 日以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳以下）に検討した．

いずれの年齢層においても，パロノセトロンの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で大きな差異は見られなかった（図 2.7.2.2.1.1-1）．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 2.7.2.2.1.1-1）．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，$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は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．

1)　採血時点 168 時間までの血漿中濃度推移（平均＋標準偏差，N=6／各年齢層）



2)　採血時点 24 時間までの血漿中濃度推移（平均＋標準偏差，N=6／各年齢層）



第 5.3.3.2.1 項 薬物動態報告書 19DC01 図 4

図 2.7.2.2.1.1-1　国内小児患者における PALO 20 μg/kg 静脈内投与時のパロノセトロンの血漿中濃度推移（19DC01）

表 2.7.2.2.1.1-1　国内小児患者における PALO 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 及び表 3 改変

2.7.2.2.1.2　海外小児 PALO-10-20 試験

新生児以上 17 歳未満の海外小児患者に本剤 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について，年齢層別（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）に検討した（表 2.7.2.2.1.2-1）

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，年齢層間及び投与量間でおおむね類似した傾向がみられた（図 2.7.6.3.4.2-1）．AUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）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（表 2.7.2.6.2-1 及び表 2.7.6.3.4.3-3）．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に関して，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［高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（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．

表 2.7.2.2.1.2-1　海外小児患者における PALO 10 又は 20 μg/kg 点滴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（PALO-10-20）

Population	Dose (μg/kg)		t_{max} (hr)	C_{max} (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)[a]	Vd_{β} (L)	Vd_{β} (L/kg)[a]
ALL	10	N/Nmiss	32/0	32/0	31/1	28/4	28/4	28/4	28/4	28/4	28/4
		GM	0.270[b]	6343.58	43.707	47.761	21.409[b]	5.052	0.209	151.80	6.291
		(CV%)	NA	(213.1)	(51.8)	(49.2)	NA	(46.8)	(50.9)	(60.0)	(38.8)
	20	N/Nmiss	29/0	29/0	29/0	24/5	24/5	24/5	24/5	24/5	24/5
		GM	0.280[b]	19322.49	86.452	106.574	29.497[b]	5.759	0.186	223.26	7.195
		(CV%)	NA	(194.3)	(45.0)	(34.7)	NA	(50.6)	(46.2)	(61.1)	(35.6)
<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0
		GM	0.290[b]	8300.68	28.278	31.439	11.715[b]	3.286	0.318	60.93	5.898
		(CV%)	NA	(102.6)	(44.9)	(41.1)	NA	(45.7)	(34.4)	(53.8)	(40.0)
	20	N/Nmiss	3/0	3/0	3/0	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1
		GM	0.250[b]	9820.57	57.693	69.001	24.030[b]	3.081	0.290	101.31	9.531
		(CV%)	NA	(153.1)	(47.5)	(49.5)	NA	(41.7)	(49.5)	(3.4)	(5.2)
2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	10/0	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1
		GM	0.270[b]	8489.94	35.096	39.421	18.058[b]	4.111	0.254	109.24	6.741
		(CV%)	NA	(205.1)	(69.7)	(65.4)	NA	(50.9)	(51.2)	(47.5)	(46.9)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	8/0	5/3	5/3	5/3	5/3	5/3	5/3
		GM	0.275[b]	34778.93	66.321	103.505	27.981[b]	3.430	0.193	109.45	6.166
		(CV%)	NA	(143.6)	(63.1)	(40.4)	NA	(48.3)	(45.6)	(65.8)	(60.0)
6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
		GM	0.275[b]	5204.77	50.357	54.662	21.409[b]	5.387	0.183	182.73	6.206
		(CV%)	NA	(174.5)	(44.3)	(40.3)	NA	(39.9)	(39.4)	(59.9)	(41.1)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	8/0	7/1	7/1	7/1	7/1	7/1	7/1
		GM	0.300[b]	26084.86	88.226	98.671	23.297[b]	5.737	0.203	213.92	7.558
		(CV%)	NA	(98.1)	(51.0)	(47.7)	NA	(51.2)	(52.8)	(60.1)	(34.4)
12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	12/0	12/0	9/3	9/3	9/3	9/3	9/3	9/3
		GM	0.260[b]	5022.27	55.501	63.691	27.717[b]	7.201	0.157	279.65	6.097
		(CV%)	NA	(102.4)	(39.6)	(34.5)	NA	(34.8)	(34.6)	(23.2)	(27.6)
	20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
		GM	0.310[b]	11635.33	118.718	124.504	30.463[b]	8.481	0.156	384.80	7.098
		(CV%)	NA	(85.4)	(19.2)	(19.1)	NA	(30.0)	(21.3)	(31.3)	(30.3)

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated
GM: Geometric mean; CV: Coefficient of variance; NA: Not applicable
[a] Body weight-adjusted; [b] Median
第 5.3.5.1.3 項 CSR PALO-10-20 Table 70, Table 73, Table 74 改変

2.7.2.2.2　薬物動態に及ぼす影響因子（母集団薬物動態解析）

2.7.2.2.2.1　PALO-10-35

海外小児 PALO-99-07 試験及び PALO-10-20 試験で得られた小児患者データ（本剤用量 3～20 μg/kg，134 名，779 濃度データ）を用いて，母集団薬物動態解析（PALO-10-35）を実施した．基本モデルとして，すべてのモデルパラメータに個体間変動を組み入れた 2-コンパートメントモデルを選択し，個体内変動には混合誤差モデルを選択した．基本モデルを用いて，共変量［年齢，体重，性別，人種，ボディマス指数（BMI），クレアチニンクリアランス，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ，総ビリルビン及び併用薬（CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害薬並びに誘導薬を含む）］を探索した結果，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）について，有意な共変量と

して体重が選択された．共変量に体重を組み入れた最終モデルを用いて，患者ごとに体重で補正したパラメータを予測した結果，年齢の上昇に伴い，CL 及び V1 は若干減少し，Q 及び V2 は若干増加する傾向がみられたものの，年齢層間で顕著な違いはないことが示唆された．

2.7.2.2.2.2　19DC04

国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験及び PALO-99-07 試験で得られた小児患者データ（本剤用量 3～20 μg/kg，158 名，966 濃度データ）を用いて，母集団薬物動態解析（19DC04）を実施した．基本モデルとして，すべてのパラメータに個体間変動を組み入れた 2-コンパートメントモデルが選択され，個体内変動には比例誤差モデルが選択された．PALO-10-35 では，体重がすべてのパラメータに対して有意な共変量であったこと，国内外のいずれの臨床試験でも CL_{tot} 及び Vd_{β} の年齢層間の変動が体重を補正したことで明らかに減少したこと（表 2.7.2.2.1.1-1 及び表 2.7.2.2.1.2-1）から，本解析では，基本モデルの段階からすべてのパラメータに体重を共変量として組み入れることとした．このモデルを用いて，変数増加法（有意水準 1%）と変数減少法（有意水準 0.1%）を組み合わせたステップワイズフルモデル法を適用し，共変量［年齢，性別，BMI，クレアチニンクリアランス，ALT，AST，総ビリルビン及び試験実施エリア（国内／海外）］を探索した．その結果，V1 に対する有意な共変量として，試験実施エリアが選択された．最終モデルでの検討の結果，パラメータの個体間変動に共分散構造は設定しないこととした．これらの一連の検討にて構築された最終モデルは以下のとおりであった．最終モデルに対し，視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を実施し，モデルが妥当であることを確認した．

$CL = 5.11 \times (WT/28.4)^{0.68}$

$V1 = 19.9 \times (WT/28.4)^{0.52} \times \exp(1.71 \times SAREA==1)$

$Q = 57.7 \times (WT/28.4)^{1.02}$

$V2 = 133 \times (WT/28.4)^{1.00}$

［WT：体重，SAREA：試験実施エリア（SAREA=1 と SAREA=0 はそれぞれ国内及び海外臨床第 III 相試験に相当）］

最終モデルから患者ごとに推定したパラメータを用いて，薬物動態に及ぼす年齢の影響並びに国内及び海外小児患者における薬物動態の差異を検討した．検討結果は，それぞれ第 2.7.2.3.1 項及び第 2.7.2.3.2 項に示した．

2.7.2.2.3　薬物動態／薬力学解析

2.7.2.2.3.1　19DC07

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．各期間［HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間），0～24 時間（急性期）及び 24～120 時間（遅発期）］で嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（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）（1 コース目）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}］の異同を評価した．その結果，すべての期間において，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，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（表 2.7.2.2.3.1-1）．

表 2.7.2.2.3.1-1　国内小児患者におけるパロノセトロンの薬物速度論的パラメータの CR 群と Non-CR 群間の比較（19DC07）

パラメータ		全期間 (0-120hr)		急性期 (0-24hr)		遅発期 (24-120hr)	
		CR	Non-CR	CR	Non-CR	CR	Non-CR
C_0 (ng/mL)	n	13	11	17	7	14	10
	平均	4.69	5.02	4.67	5.26	4.65	5.11
	幾何平均	4.09	4.87	4.15	5.20	4.09	4.95
	標準偏差	2.14	1.26	2.01	0.91	2.06	1.29
	変動係数(%)	45.5	25.2	43.0	17.3	44.2	25.3
	p 値*	0.390		0.305		0.351	
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	n	12	11	16	7	13	10
	平均	115.9	120.9	112.3	132.0	117.4	119.4
	幾何平均	103.6	118.2	102.8	129.6	105.7	116.6
	標準偏差	50.1	26.9	43.8	26.6	48.3	27.9
	変動係数(%)	43.2	22.3	39.0	20.2	41.1	23.4
	p 値*	0.452		0.221		0.582	
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	n	13	11	17	7	14	10
	平均	44.2	50.8	44.3	54.3	44.9	50.5
	幾何平均	41.6	49.9	42.2	53.4	42.4	49.5
	標準偏差	14.1	10.5	12.5	11.0	13.8	11.0
	変動係数(%)	31.8	20.7	28.3	20.3	30.6	21.8
	p 値*	0.180		0.111		0.256	

* Student の t 検定
第 5.3.4.2.1 項 薬物動態報告書 19DC07 表 2 改変

2.7.2.2.3.2　PALO-11-20

海外小児 PALO-10-20 試験で得られた 279 名の海外小児患者データを用いてパロノセトロンの曝露量と有効性との関連性を検討した．1 コース目における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（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．

基本モデルに対して共変量を検討した結果，いずれの因子も有意な共変量ではなかったことから，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（表 2.7.2.2.3.2-1 及び表 2.7.2.2.3.2-2），いずれの薬物速度論的パラメータ（C_{max}，C_T，AUC_{last} 及び AUC_{inf}）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%信頼区間が 1 を含んでいたことから，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．

表 2.7.2.2.3.2-1　海外小児患者（PALO-10-20）を対象としたパロノセトロンの曝露量と急性期 CR のロジスティック回帰分析におけるパラメータ推定結果（PALO-11-20）

PK Parameter	PD Parameter	OFV	INTERCEPT	SLOPE (95% CI)	Odds Ratio[a] (95% CI)[b]
C_{max}	CRA	83.727	0.537	-0.0330 (-0.396, 0.33)	0.968 (0.673, 1.391)
AUC_{last}	CRA	82.102	0.150	0.0288 (-0.665, 0.723)	1.029 (0.514, 2.061)
AUC_{inf}	CRA	70.834	0.0422	0.0628 (-0.831, 0.957)	1.065 (0.436, 2.604)
C_T	CRA	379.225	-0.425	0.0820 (-0.0885, 0.253)	1.085 (0.915, 1.288)

[a] Odds ratio = e^{slope}

[b] 95% Confidential interval (CI) = ($e^{slope, 95\%CI\ lower\ limit}$, $e^{slope, 95\%\ CI, upper\ limit}$)

OFV: Objective function value

CRA: Acute response, 0-24 hours

第 5.3.4.2.2 項 Data analysis report PALO-11-20 Table 10-6 改変

表 2.7.2.2.3.2-2　海外小児患者（PALO-10-20）を対象としたパロノセトロンの曝露量と遅発期 CR のロジスティック回帰分析におけるパラメータ推定結果（PALO-11-20）

PK Parameter	PD Parameter	OFV	INTERCEPT	SLOPE	Odds Ratio[a] (95% CI)[b]
C_{max}	CRD	81.770	-0.514	0.00876 (-0.354, 0.371)	1.009 (0.702, 1.449)
AUC_{last}	CRD	80.597	0.207	-0.149 (-0.86, 0.562)	0.862 (0.423, 1.754)
AUC_{inf}	CRD	70.135	-0.649	0.0613 (-0.864, 0.986)	1.063 (0.421, 2.680)
C_T	CRD	357.825	-0.854	0.0214 (-0.154, 0.197)	1.022 (0.857, 1.218)

[a] Odds ratio = e^{slope}

[b] 95% Confidential interval (CI) = ($e^{slope, 95\%CI\ lower\ limit}$, $e^{slope, 95\%\ CI, upper\ limit}$)

OFV: Objective function value

CRD: Delayed response, >24-120 hours

第 5.3.4.2.2 項 Data analysis report PALO-11-20 Table 10-6 改変

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態における年齢の影響

国内小児 10037050 試験の薬物速度論的パラメータを年齢層別（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）に比較した結果（表 2.7.2.2.1.1-1），C_0，$t_{1/2}$，AUC_{inf}及び体重で補正した CL_{tot} は年齢層間で有意な差はみられなかった．体重で補正した Vd_β は年齢層間で有意な差が認められ，低年齢層の方が高い傾向にあったが，年齢層間で最大でも 2 倍程度の違いであった．

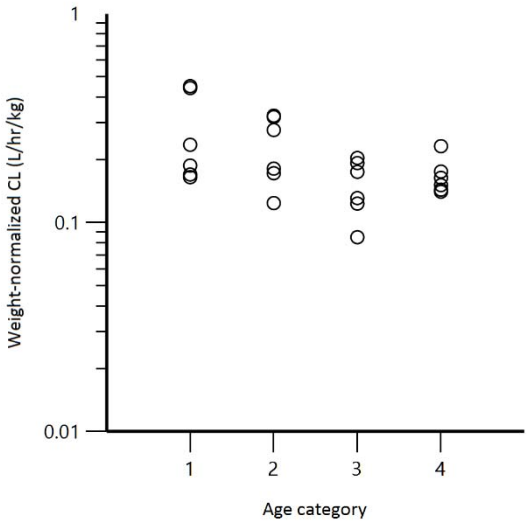
海外小児 PALO-10-20 試験の薬物速度論的パラメータを年齢層別（2 歳未満　2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 17 歳未満）に比較した結果（表 2.7.2.2.1.2-1），AUC 及び $t_{1/2}$ は年齢に応じて増加する傾向がみられ，体重で補正した Vd_β は明らかな差異はみられなかったものの，体重で補正した CL_{tot} は高年齢層の方が若干低い傾向がみられた．しかしながら，患者間での変動や個体別データの分布を踏まえると，これらのパラメータに対する年齢の影響は顕著ではないと考えられた．

母集団薬物動態解析（19DC04）において，パラメータ（CL，V1，Q 及び V2）に体重を組み入れた基本モデルに対して共変量の探索を実施した結果，年齢はいずれのパラメータに対しても有意な共変量とならなかった．また，最終モデルから国内小児患者におけるパラメータを推定し

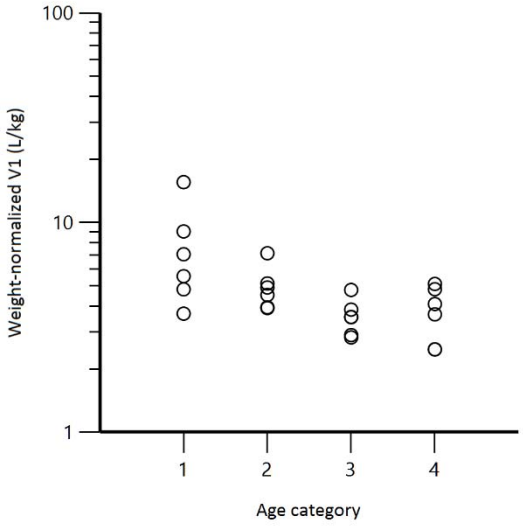
た結果，患者間の変動やデータ分布の重なりを考慮すると，いずれのパラメータも年齢層間で顕著な違いはないと考えられた（図 2.7.2.3.1-1）．海外小児患者においても同様の傾向であった（第 2.7.2.2.2.1 項）．

以上より，一部の薬物動態パラメータについては年齢層間で差異が認められたが，その差異の程度は大きくなかったことから，パロノセトロンの薬物動態は年齢によって大きな影響を受けることはないと考えられた．また，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確な関連性は認められなかった（第 2.7.2.2.3 項）．以上のことから，小児患者において本剤の用量を体重で換算する場合には，更に年齢によって用量を調整する必要はないと考えられた．

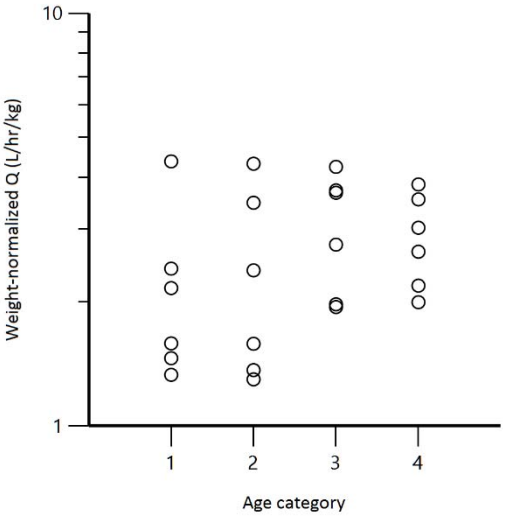
1) Weight-normalized CL



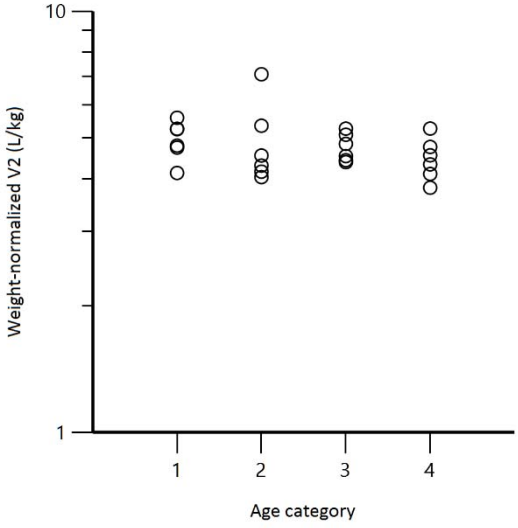
2) Weight-normalized V1



3) Weight-normalized Q



4) Weight-normalized V2



年齢層 1：生後 28 日以上 2 歳未満，2：2 歳以上 6 歳未満，3：6 歳以上 12 歳未満，4：12 歳以上 18 歳以下
第 5.3.3.5.2 項 薬物動態報告書 19DC04 図 7 改変

図 2.7.2.3.1-1　国内小児患者における母集団薬物動態モデルからの薬物速度論的パラメータ推定結果（患者単位データ）（19DC04）

2.7.2.3.2　　国内及び海外小児患者における薬物動態の比較

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，母集団薬物動態解析（19DC04）の共変量の探索を通じて，試験実施エリア（国内又は海外）が小児患者の薬物動態に及ぼす影響を検討した．また，母集団薬物動態解析の最終モデルから患者ごとにパラメータ推定値を求め，国内小児患者及び海外小児患者の間で比較した．

体重を組み入れた薬物速度論的パラメータ（CL，V1，Q 及び V2）のうち，試験実施エリアは，V1 に対して有意な共変量であり，これ以外のパラメータに対しては有意な共変量ではなかった．これより，試験実施エリアが V1 に影響することが示唆された．

最終モデルを用いて各被験者におけるパラメータを推定し，これを国内小児患者と海外小児患者で比較した結果（表 2.7.2.3.2-1），CL，Q 及び V2 は両者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，最終モデルにより患者ごとに推定した血漿中濃度を用いて薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL_{tot} 及び Vd_{β}）を算出し，これを国内小児患者と海外小児患者で比較した（表 2.7.2.3.2-2）．その結果，AUC_{inf} 及び CL_{tot} は両者で類似した値を示し，Vd_{β} や $t_{1/2}$ も大きな差異は認められなかったが，V1 の結果に対応して，C_{max} は海外小児患者に比べて国内小児患者で明らかに低かった．しかしながら，患者ごとのデータ分布で見ると（図 2.7.2.3.2-1），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，海外のいずれの臨床第 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（第 2.7.2.2.3 項），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．V1 や C_{max} に認められた国内外の差異の要因は不明であるが，共変量の探索において体重以外の内因性要因が選択されなかったことから，患者背景以外の要因による可能性が推察された．

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．

表 2.7.2.3.2-1　母集団薬物動態モデルから推定した薬物速度論的パラメータにおける国内小児患者と海外小児患者との比較（19DC04）

小児患者	国内 [a]				海外 [b]			
体重補正パラメータ	CL (L/hr/kg)	V1 (L/kg)	Q (L/hr/kg)	V2 (L/kg)	CL (L/hr/kg)	V1 (L/kg)	Q (L/hr/kg)	V2 (L/kg)
n	24	24	24	24	134	134	134	134
平均	0.207	4.97	2.64	4.78	0.204	1.50	2.54	4.79
幾何平均	0.191	4.52	2.44	4.73	0.182	0.67	1.72	4.69
標準偏差	0.094	2.74	1.03	0.69	0.097	1.84	2.22	0.99
最小値	0.085	2.48	1.30	3.81	0.038	0.02	0.13	2.34
中央値	0.175	4.30	2.39	4.65	0.188	0.66	2.01	4.76
最大値	0.450	15.59	4.38	7.09	0.485	8.43	14.3	8.23
変動係数(%)	45.3	55.0	39.1	14.4	47.5	123.0	87.2	20.6
幾何変動係数(%)	41.8	43.2	42.2	13.5	52.6	244.5	127.7	21.2

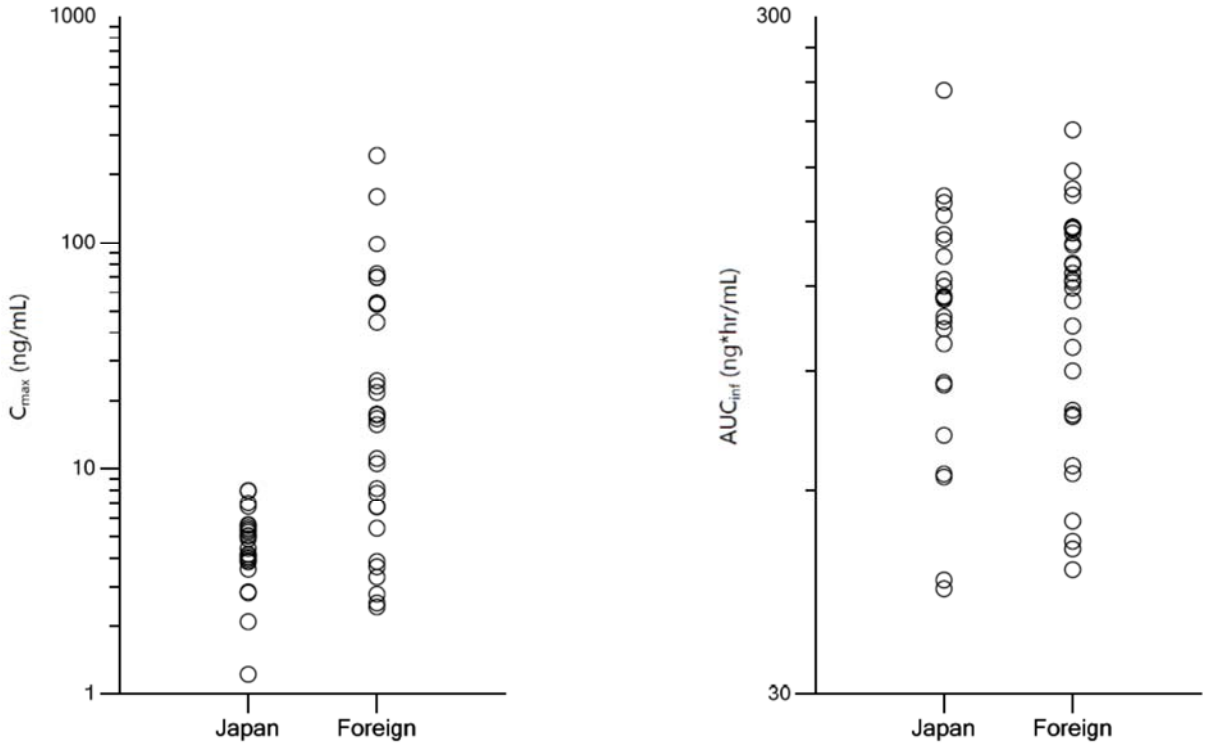
[a] 国内小児第 III 相試験（10037050），[b] 海外小児第 III 相試験（PALO-10-20 及び PALO-99-07）
第 5.3.3.5.2 項 薬物動態報告書 19DC04 表 9 改変

表 2.7.2.3.2-2　母集団薬物動態モデルからの濃度推定値を用いて算出した薬物速度論的パラメータにおける国内小児患者と海外小児患者との比較（19DC04）

小児患者	パラメータ	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr/kg)	Vd_{β} (L/kg)
国内 [a]	N	24	24	24	24	24
	平均	4.7	112.8	36.2	0.204	9.84
	幾何平均	4.4	104.9	35.0	0.188	9.50
	標準偏差	1.7	42.3	10.3	0.092	3.06
	最小値	1.2	42.9	22.5	0.085	6.33
	中央値	4.6	115.1	34.2	0.173	8.99
	最大値	8.0	233.6	72.2	0.444	21.35
	変動係数(%)	35.7	37.5	28.4	44.9	31.1
	幾何変動係数(%)	44.0	42.2	26.0	41.3	26.1
海外 [b]	N	30	30	30	30	30
	平均	37.8	114.6	27.8	0.205	7.30
	幾何平均	17.3	106.2	25.8	0.187	6.95
	標準偏差	52.9	42.0	11.8	0.097	2.47
	最小値	2.4	45.7	11.6	0.096	4.23
	中央値	17.0	122.1	28.1	0.164	6.91
	最大値	243.7	204.4	73.9	0.437	14.54
	変動係数(%)	140.1	36.6	42.6	47.3	33.8
	幾何変動係数(%)	210.7	43.6	40.4	44.9	31.4

[a] 国内小児 10037050 試験，[b]海外小児 PALO-10-20 試験（20 µg/kg 群のみ）
第 5.3.3.5.2 項 薬物動態報告書 19DC04 表 10 改変

1)　C_{max}　　2)　AUC_{inf}



Japan: 国内小児 10037050 試験，Foreign: 海外小児 PALO-10-20 試験（20 μg/kg 群のみ）
第 5.3.3.5.2 項 薬物動態報告書 19DC04 図 9

図 2.7.2.3.2-1　母集団薬物動態モデルからの濃度推定値を用いて算出した薬物速度論的パラメータ（患者単位データ）における国内と海外の小児患者の比較（19DC04）

2.7.2.3.3　　国内における小児と成人の薬物動態

国内小児患者における薬物動態を，成人患者を対象とした国内成人 10037010 試験及び健康成人を対象とした国内成人 0100 試験（初回申請資料 第 2.7.2.2.2 項）と比較した．

国内成人患者に本剤 0.75 mg（おおよそ 10 μg/kg に相当）の用量で静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 2.277 ng/mL 及び 66.38 ng·hr/mL（平均値）であったのに対し，国内小児患者に本剤 20 μg/kg の用量で静脈内投与したときの 0.25 hr［国内成人の t_{max}（最高血漿中濃度到達時間）相当］での血漿中濃度及び AUC_{inf} は年齢層別でそれぞれ 3.17～5.13 ng/mL 及び 93.1～140.7 ng·hr/mL（平均値）であった．小児患者での用量は国内成人用量より 2 倍程度高く，この用量比に応じて，曝露量も小児患者の方が成人患者よりも高かった．$t_{1/2}$ は成人患者と小児患者（年齢層別）でそれぞれ 41.6 及び 32.2～44.7 hr（平均値）と明らかな違いはなかった．国内小児 10037050 試験では体重換算で投与されているため，成人に対して体重あたりの用量（3～90 μg/kg）が投与された国内健康成人試験の薬物動態と比較した．健康成人（投与量群別）と小児患者（年齢層別）でそれぞれ $t_{1/2}$ は 30.8～36.8 及び 32.2～44.7 hr，CL_{tot} は 0.155～0.210 及び 0.146～0.262 L/hr/kg，Vd_{β} は 6.96～9.85 及び 7.06～14.14 L/kg（平均値）であり，いずれのパラメータも両者で大きな違いは認められなかった．

以上の結果から，国内の小児患者と成人患者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.

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施していない.

2.7.2.5　参考文献

該当なし.

2.7.2.6　付録

2.7.2.6.1　国内小児患者における薬物動態試験の要約

表 2.7.2.6.1-1　国内小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（19DC01）

試験番号（国）	投与	試験デザイン	年齢層	薬物速度論的パラメータ	C_0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	CL_{tot}		Vd_β	
									(L/hr)	(L/hr/kg)*	(L)	(L/kg)*
10037050（日本）	20 µg/kg 静脈内	多施設共同，非盲検，非対照，第 III 相試験	28 日以上 2 歳未満	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
				平均	3.57	37.9	86.7	93.1	2.16	0.262	119.2	14.14
				標準偏差	1.91	8.6	39.9	41.3	1.00	0.147	72.9	9.07
				変動係数%	53.5	22.8	46.0	44.3	46.4	56.1	61.2	64.1
				幾何平均	3.17	36.9	77.3	83.7	2.01	0.232	107.1	12.38
				幾何変動係数%	58.0	26.2	60.7	57.9	41.6	56.0	48.5	57.4
				最小値	1.58	23.1	35.7	39.3	1.39	0.144	77.6	7.03
				中央値	3.14	39.2	96.8	104.6	1.85	0.191	96.8	11.86
				最大値	6.66	46.5	127.5	134.4	4.07	0.484	266.8	31.77
			2 歳以上 6 歳未満	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
				平均	4.32	32.2	101.5	107.7	3.30	0.211	143.1	9.24
				標準偏差	1.95	7.7	41.3	45.1	1.68	0.084	58.9	2.67
				変動係数%	45.1	24.0	40.7	41.9	50.8	39.7	41.1	28.9
				幾何平均	3.80	31.4	94.9	100.3	2.97	0.197	134.6	8.93
				幾何変動係数%	69.4	23.5	41.4	43.1	54.3	43.7	38.5	29.3
				最小値	1.15	25.0	58.5	60.8	1.44	0.109	87.4	6.35
				中央値	4.30	29.4	91.7	99.1	2.80	0.203	130.1	9.39
				最大値	7.05	42.0	167.7	180.1	6.09	0.327	252.0	13.55

* 体重補正あり

表 2.7.2.6.1-1　国内小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（19DC01）（続き）

試験番号（国）	投与	試験デザイン	年齢層	薬物速度論的パラメータ	C_0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	CL_{tot}		Vd_β	
									(L/hr)	(L/hr/kg)*	(L)	(L/kg)*
10037050（日本）	20 μg/kg 静脈内	多施設共同, 非盲検, 非対照, 第 III 相試験	6 歳以上 12 歳未満	例数	6	6	6	5	5	5	5	5
				平均	6.19	44.7	144.3	140.7	3.83	0.146	187.9	7.06
				標準偏差	1.27	26.6	36.3	30.4	0.79	0.030	48.5	1.06
				変動係数%	20.4	59.5	25.2	21.6	20.7	20.4	25.8	15.1
				幾何平均	6.09	40.3	140.6	138.1	3.76	0.144	183.0	7.00
				幾何変動係数%	20.7	48.3	25.0	21.7	20.4	21.3	25.9	14.4
				最小値	4.83	26.4	109.2	112.2	2.89	0.113	137.9	5.97
				中央値	6.2	35.6	141.6	132.4	3.70	0.151	174.1	6.77
				最大値	8.01	98.3	201.6	176.5	5.08	0.176	253.6	8.81
			12 歳以上 18 歳以下	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
				平均	5.29	33.2	128.8	135.4	7.74	0.153	372.6	7.27
				標準偏差	0.729	4.2	27.1	27.8	1.45	0.036	92.6	1.49
				変動係数%	13.8	12.6	21.0	20.5	18.7	23.4	24.9	20.5
				幾何平均	5.25	33.0	126.3	132.8	7.63	0.150	363.3	7.14
				幾何変動係数%	13.5	12.6	22.3	22.3	18.9	22.1	25.0	21.4
				最小値	4.51	28.8	89.0	91.3	5.87	0.121	248.7	5.27
				中央値	4.97	32.6	127.5	136.4	7.63	0.146	361.3	7.29
				最大値	6.27	38.8	160.7	165.6	9.89	0.217	531.5	9.03

* 体重補正あり

表 2.7.2.6.1-2　国内小児患者における薬物速度論的パラメータの年齢層間の一元配置分散分析（19DC01）

試験番号（国）	投与	試験デザイン	薬物速度論的パラメータ	一元配置分散分析						
				因子	自由度	平方和	平均平方	F 統計量	p 値	結果
10037050（日本）	20 μg/kg 静脈内	多施設共同，非盲検，非対照 第 III 相試験	C_0	群	3	0.2999	0.1000	2.8550	0.0630	NS
				誤差	20	0.7004	0.0350			
			$t_{1/2}$	群	3	0.0422	0.0141	0.8624	0.4768	NS
				誤差	20	0.3264	0.0163			
			AUC_{inf}	群	3	0.1829	0.0610	2.2529	0.1152	NS
				誤差	19	0.5142	0.0271			
			CL_{tot}[a]	群	3	1.0654	0.3551	14.7125	0.0000	p<0.05
				誤差	19	0.4586	0.0241			
			CL_{tot}[b]	群	3	0.1684	0.0561	2.1294	0.1302	NS
				誤差	19	0.5007	0.0264			
			Vd_{β}[a]	群	3	0.9569	0.3190	13.9046	0.0000	p<0.05
				誤差	19	0.4358	0.0229			
			Vd_{β}[b]	群	3	0.2306	0.0769	3.6134	0.0322	p<0.05
				誤差	19	0.4041	0.0213			

[a] 体重補正なし，[b] 体重補正あり，NS: Not significant

2.7.2.6.2　海外小児患者における薬物動態試験の要約

表 2.7.2.6.2-1　海外小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（PALO-10-20）

試験番号（国）	試験デザイン	Population	Dose (μg/kg)		t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	CL_{tot} (L/hr/kg)[a]	Vd_{β} (L)	Vd_{β} (L/kg)[a]	Vd_{ss} (L)	Vd_{ss} (L/kg)[a]
PALO-10-20（米国，他16カ国）	多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間，第 III 相試験	All	10	N/Nmiss	32/0	28/4	28/4	28/4	28/4	28/4	28/4	28/4
				GM (CV%)	0.270[b]	21.409[b]	5.052 (46.8)	0.209 (50.9)	151.80 (60.0)	6.291 (38.8)	140.28 (62.1)	5.814 (39.4)
			20	N/Nmiss	29/0	24/5	24/5	24/5	24/5	24/5	24/5	24/5
				GM (CV%)	0.280[b]	29.497[b]	5.759 (50.6)	0.186 (46.2)	223.26 (61.1)	7.195 (35.6)	189.17 (65.0)	6.096 (42.2)
		<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0
				GM (CV%)	0.290[b]	11.715[b]	3.286 (45.7)	0.318 (34.4)	60.93 (53.8)	5.898 (40.0)	53.63 (55.2)	5.191 (41.9)
			20	N/Nmiss	3/0	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1
				GM (CV%)	0.250[b]	24.030[b]	3.081 (41.7)	0.290 (49.5)	101.31 (3.4)	9.531 (5.2)	88.49 (7.3)	8.324 (15.9)
		2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1	9/1
				GM (CV%)	0.270[b]	18.058[b]	4.111 (50.9)	0.254 (51.2)	109.24 (47.5)	6.741 (46.9)	96.19 (54.7)	5.936 (50.0)
			20	N/Nmiss	8/0	5/3	5/3	5/3	5/3	5/3	5/3	5/3
				GM (CV%)	0.275[b]	27.981[b]	3.430 (48.3)	0.193 (45.6)	109.45 (65.8)	6.166 (60.0)	76.47 (84.1)	4.308 (79.3)
		6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
				GM (CV%)	0.275[b]	21.409[b]	5.387 (39.9)	0.183 (39.4)	182.73 (59.9)	6.206 (41.1)	173.69 (57.6)	5.898 (39.4)
			20	N/Nmiss	8/0	7/1	7/1	7/1	7/1	7/1	7/1	7/1
				GM (CV%)	0.300[b]	23.297[b]	5.737 (51.2)	0.203 (52.8)	213.92 (60.1)	7.558 (34.4)	186.51 (70.7)	6.589 (42.3)
		12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	9/3	9/3	9/3	9/3	9/3	9/3	9/3
				GM (CV%)	0.260[b]	27.717[b]	7.201 (34.8)	0.157 (34.6)	279.65 (23.2)	6.097 (27.6)	272.02 (24.0)	5.931 (28.0)
			20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
				GM (CV%)	0.310[b]	30.463[b]	8.481 (30.0)	0.156 (21.3)	384.80 (31.3)	7.098 (30.3)	349.80 (30.5)	6.453 (30.4)

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated

GM: Geometric mean; CV: Coefficient of variance

[a] Body weight-adjusted; [b] median value

第 5.3.5.1.3 項 CSR PALO-10-20 Table 70, Table 73, Table 74 改変

表 2.7.2.6.2-1　海外小児患者における年齢層別の薬物速度論的パラメータの要約（PALO-10-20）（続き）

試験番号（国）	試験デザイン	Population	Dose (μg/kg)		C_{max} (ng/L)	C_{max} [(ng/L)/(μg/kg)]*	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{last} [(ng·hr/mL)/(μg/kg)]*	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} [(ng·hr/mL)/(μg/kg)]*
PALO-10-20（米国，他 16 カ国）	多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間，第 III 相試験	All	10	N/Nmiss	32/0	32/0	31/1	31/1	28/4	28/4
				GM (CV%)	6343.58 (213.1)	634.3583 (213.1)	43.707 (51.8)	4.3707 (51.8)	47.761 (49.2)	4.7761 (49.2)
			20	N/Nmiss	29/0	29/0	29/0	29/0	24/5	24/5
				GM (CV%)	19322.49 (194.3)	966.1247 (194.3)	86.452 (45.0)	4.3226 (45.0)	106.574 (34.7)	5.3287 (34.7)
		<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0	4/0
				GM (CV%)	8300.68 (102.6)	830.0676 (102.6)	28.278 (44.9)	2.8278 (44.9)	31.439 (41.1)	3.1439 (41.1)
			20	N/Nmiss	3/0	3/0	3/0	3/0	2/1	2/1
				GM (CV%)	9820.57 (153.1)	491.0284 (153.1)	57.693 (47.5)	2.8846 (47.5)	69.001 (49.5)	3.4500 (49.5)
		2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	10/0	9/1	9/1	9/1	9/1
				GM (CV%)	8489.94 (205.1)	848.9937 (205.1)	35.096 (69.7)	3.5096 (69.7)	39.421 (65.4)	3.9421 (65.4)
			20	N/Nmiss	8/0	8/0	8/0	8/0	5/3	5/3
				GM (CV%)	34778.93 (143.6)	1738.9466 (143.6)	66.321 (63.1)	3.3160 (63.1)	103.505 (40.4)	5.1753 (40.4)
		6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
				GM (CV%)	5204.77 (174.5)	520.4769 (174.5)	50.357 (44.3)	5.0357 (44.3)	54.662 (40.3)	5.4662 (40.3)
			20	N/Nmiss	8/0	8/0	8/0	8/0	7/1	7/1
				GM (CV%)	26084.86 (98.1)	1304.2428 (98.1)	88.226 (51.0)	4.4113 (51.0)	98.671 (47.7)	4.9335 (47.7)
		12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	12/0	12/0	12/0	9/3	9/3
				GM (CV%)	5022.27 (102.4)	502.2271 (102.4)	55.501 (39.6)	5.5501 (39.6)	63.691 (34.5)	6.3691 (34.5)
			20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
				GM (CV%)	11635.33 (85.4)	581.7663 (85.4)	118.718 (19.2)	5.9359 (19.2)	124.504 (19.1)	6.2252 (19.1)

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated

GM: Geometric mean; CV: Coefficient of variance

* Dose-normalized

第 5.3.5.1.3 項 CSR PALO-10-20 Table 70, Table 71 改変

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）

2.7.3　臨床的有効性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　試験デザイン 6
2.7.3.1.2　対象患者 6
2.7.3.1.3　治験薬及びデキサメタゾンの投与量・投与方法 10
2.7.3.1.4　HEC 及び MEC の投与規定 13
2.7.3.μg　制吐剤及び制吐処置（レスキュー）の投与規定 13
2.7.3.1.6　有効性の観察期間及び観察方法 14
2.7.3.1.7　有効性の評価項目 15
2.7.3.1.8　統計解析 16
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1　国内小児 10037050 試験 21
2.7.3.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験 22
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1　試験対象集団 25
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 32
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 40
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 45
2.7.3.6　参考文献 46
2.7.3.7　付録 46

表一覧

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験 5
表 2.7.3.1.2-1　主要な選択基準 7
表 2.7.3.1.2-2　主要な除外基準 8
表 2.7.3.1.3.1-1　治験薬の投与量・投与方法 10
表 2.7.3.1.3.2-1　デキサメタゾンの投与量・投与方法 12
表 2.7.3.1.4-1　HEC 及び MEC の投与規定 13
表 2.7.3.1.5-1　制吐剤及び制吐処置（レスキュー）の投与規定 14
表 2.7.3.1.7-1　有効性の評価項目 15
表 2.7.3.1.7-2　評価項目の定義（10037050 及び PALO-10-20 共通） 15
表 2.7.3.1.8.1-1　解析対象集団の定義（10037050） 16
表 2.7.3.1.8.2-1　解析対象集団の定義（PALO-10-20） 18
表 2.7.3.2.1-1　1 コースの全期間 CR 率（10037050） 21
表 2.7.3.2.1-2　1 コースの主な有効性結果（10037050） 21
表 2.7.3.2.2-1　1 コースの急性期 CR 率（PALO-10-20） 22

表 2.7.3.2.2-2　1 コースの主な有効性結果（PALO-10-20）..... 23
表 2.7.3.2.2-3　Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率（1 コース）（PALO-10-20）..... 24
表 2.7.3.2.2-4　副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率（1 コース）（PALO-10-20）..... 24
表 2.7.3.2.2-5　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）..... 25
表 2.7.3.3.1.1.1-1　人口統計学的特性（10037050）..... 26
表 2.7.3.3.1.1.2-1　人口統計学的特性（PALO-10-20）..... 26
表 2.7.3.3.1.2.1-1　疾患特性（10037050）..... 27
表 2.7.3.3.1.2.2-1　疾患特性（PALO-10-20）..... 28
表 2.7.3.3.1.3.1-1　抗悪性腫瘍剤の投与状況（10037050）..... 29
表 2.7.3.3.1.4.1-1　本剤及びデキサメタゾンの投与状況（10037050）..... 30
表 2.7.3.3.1.4.2-1　治験薬及び副腎皮質ステロイドの投与状況（PALO-10-20）..... 32
表 2.7.3.3.2.1.1-1　1 コースの CR 率（10037050）..... 32
表 2.7.3.3.2.1.2-1　1 コースの CR 率（PALO-10-20）..... 33
表 2.7.3.3.2.2.1-1　2～4 コースの CR 率（10037050）..... 34
表 2.7.3.3.2.2.2-1　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）..... 34
表 2.7.3.3.2.3.1-1　1 コースの他の副次評価項目の結果（10037050）..... 35
表 2.7.3.3.2.3.2-1　1 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）..... 36
表 2.7.3.3.2.4.1-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（10037050）..... 37
表 2.7.3.3.2.4.2-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）..... 38
表 2.7.3.3.3.1.1-1　年齢層別の 1 コースの CR 率（10037050）..... 41
表 2.7.3.3.3.1.2-1　年齢層別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）..... 41
表 2.7.3.3.3.2.1-1　性別の 1 コースの CR 率（10037050）..... 42
表 2.7.3.3.3.2.2-1　性別の 1 コースの急性期 CR 率（PALO-10-20）..... 43
表 2.7.3.3.3.3.1-1　催吐性リスク別の 1 コースの CR 率（10037050）..... 43
表 2.7.3.3.3.3.1-2　抗悪性腫瘍剤別の 1 コースの CR 率（10037050）..... 43
表 2.7.3.3.3.3.2-1　催吐性リスク別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）..... 44

略号一覧表

略号	内容
$5\text{-}HT_3$	$5\text{-Hydroxytryptamine}_3$
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
BMI	Body mass index：ボディマス指数
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
CPA	Cyclophosphamide：シクロホスファミド
CR	Complete response：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DMC	Data Monitoring Committee：安全性データモニタリング委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍剤
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IWRS	Interactive web response system
LOCF	Last observation carried forward
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
OTC	Over the counter：一般用医薬品
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.
PPS	Per protocol set
PS	Performance status
PT	Preferred term：基本語
SAF	Safety population
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）の小児患者における化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）に対する有効性を評価するために用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した．

小児患者に対する本剤の CINV に対する有効性の評価は，生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象としてデキサメタゾン併用下で本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）を投与した非対照デザインの国内小児 10037050 試験データを評価資料として用いた．また，国内小児 10037050 試験の有効性を比較・検討するため，海外において新生児（満期）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）を投与したランダム化，二重盲検デザインの海外小児 PALO-10-20 試験データを参考資料として用いた．

なお，国内の成人患者と比較するため，初回申請資料である日本人成人患者を対象として本剤 0.75 mg の有効性及び安全性を評価した第 III 相試験（国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験）の結果を参考資料として第 2.7.6.2 項及び第 2.7.6.6 項に記載し，国内の小児患者と成人患者との有効性の比較について第 2.5.4.3.6 項に記載した．

表 2.7.3.1-1　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

HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍剤，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤，CR：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）

2.7.3.1.1　試験デザイン

(1) 国内小児 10037050 試験

国内小児 10037050 試験の目的は，高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）を投与する小児患者を対象に，デキサメタゾン併用下で本剤を単回及び繰り返し投与した際の有効性，安全性及び単回投与した際の薬物動態を検討することであり，非盲検，非対照デザインで実施した．

患者の安全に留意して試験を実施するため，Step 1 の単回投与コホート（各年齢層で 6 名）が終了した時点で安全性及び薬物動態の中間解析を実施し，安全性データモニタリング委員会（DMC）の評価結果に基づき，Step 2 の繰り返し投与コホートへ移行することとした．中間解析の内容及び結果は，第 2.7.6.5.5 項に記載した．目標患者数は 60 名［Full analysis set（FAS）として 54 名］とした．有効性の解析は，Step 1 及び Step 2 の患者を合算して実施した．

(2) 海外小児 PALO-10-20 試験

海外小児 PALO-10-20 試験の目的は, HEC 又は MEC を投与する小児患者を対象に, 本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg），20 μg/kg（上限 1.50 mg）についてオンダンセトロンを対照として有効性，安全性を評価することであり，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間，ダブルダミーのデザインで実施した．患者は，PALO 10 μg/kg 群，PALO 20 μg/kg 群，又はオンダンセトロン群のいずれかにランダムに割り付けられた．ランダム化割付の目標患者数は計 492 名（各群 164 名）とした．このほか，妊娠 37 週以降の満期出生児～生後 28 日未満の患者を対象とした新生児サブセットで本剤の忍容性及び薬物動態を評価する予定であったが，新生児サブセットには，該当する患者が登録されなかった．

試験期間中の安全性をモニタリングするため，DMC を設置し，試験関与者とは独立した委員による定期的な安全性の解析及び副作用のモニタリングを実施した．

2.7.3.1.2　対象患者

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の主要な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.1.2-1 及び表 2.7.3.1.2-2 に示した．

表 2.7.3.1.2-1　主要な選択基準

選択基準	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
年齢	同意取得時に生後 28 日以上 18 歳以下	ランダム化時に新生児（満期）以上 17 歳未満
体重	3.2 kg 以上	3.2 kg 以上
予定された化学療法の内容	以下の HEC 又は MEC を含む初回化学療法[a]が計画（又は実施）されている（連日投与[b]を除く） · シスプラチン（CDDP） · カルボプラチン（CBDCA） · シクロホスファミド（CPA） [a] 一連の初回化学療法であれば，2 回目以降の CDDP，CBDCA，CPA 投与時でも登録することができる． [b] 連日投与とは，初回化学療法施行後 0～120 時間までに HEC 又は MEC が複数回投与されることと定義する．ただし，制吐薬適正使用ガイドライン[1]で「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度 ＜30%）に該当する抗悪性腫瘍剤の連日投与は可とする．	化学療法初回治療又は二次治療以降であり，投与 1 日目に，HEC 又は MEC の少なくとも 1 剤を投与することが計画されている． <u>HEC</u> CDDP，カルムスチン，CPA ≥ 1500 mg/m^2，ダカルバジン，アクチノマイシン-D，Mechlorethamine[c]，Lomstine[c]，ペントスタチン，ストレプトゾシン <u>MEC</u> アレムツズマブ，Altretamine[c]，アザシチジン，ベンダムスチン，CBDCA，シタラビン ＞1 g/m^2，CPA ＜ 1500 mg/m^2，クロファラビン，ダウノルビシン，ドキソルビシン[d]，エピルビシン，イダルビシン，イホスファミド，メルファラン，ミトキサントロン ＞12 mg/m^2，オキサリプラチン，イリノテカン，テモゾロミド，トラベクテジン，Treosulfan[c] 併用療法の催吐性は，上記で最も高く分類された薬剤の催吐性とする． [c] 日本未承認 [d] ドキソルビシンは，臨床使用において，制吐剤を必要としない極めて低用量で使用されることがある．そのような治療を行う患者は本試験に組み入れない．
ECOG PS	0～2（10 歳未満の患者は Lansky の PS を参考に評価）	10 歳以上 17 歳未満の患者は 0～2
臨床検査値	登録前 7 日以内で以下の基準を満たす ・ 好中球数 ≥ 1000 /mm^3（血液がんの場合： ≥ 500 /mm^3） ・ 血小板数 ≥ 75000 /mm^3（血液がんの場合： ≥ 50000 /mm^3） ・ AST 及び ALT ＜ 施設基準値上限 × 2.5 ・ 総ビリルビン ≤ 施設基準値上限 × 1.5 ・ クレアチニン ≤ 施設基準値上限 × 1.5	以下で定義される肝機能，腎機能障害を有する場合は，治験担当医師が試験期間中の安全性に影響を与える可能性がないと判断した ・ AST ＞ 施設基準値上限 × 2.5 ・ ALT ＞ 施設基準値上限 × 2.5 ・ 総ビリルビン ＞ 施設基準値上限 × 1.5 ・ クレアチニン ＞ 施設基準値上限 × 1.5

表 2.7.3.1.2-2　主要な除外基準

除外基準	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
嘔吐所見	・ 登録前 24 時間以内に嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の悪心が認められる ・ 臓器疾患（胃幽門部狭窄，胃流出路閉塞，腸閉塞等を含む）又は頭蓋内圧亢進に起因する（原発性脳腫瘍，脳転移又は脳転移が疑われる症状，水頭症等）嘔吐を有する	・ 治験薬投与前 24 時間以内に嘔吐，空嘔吐又は悪心が認められる ・ 臓器疾患（胃幽門部狭窄，癒着又は捻転による腸閉塞の既往を含む）による嘔吐が持続している又は水頭症を有する
他の制吐剤の使用（副腎皮質ステロイド以外）	以下の制吐作用を有する薬剤を登録前 48 時間以内に投与した ・ NK_1 受容体拮抗薬（アプレピタント，ホスアプレピタント） ・ $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬（オンダンセトロン，グラニセトロン等） ・ ドパミン（D_2）受容体拮抗薬（ドンペリドン，メトクロプラミド等） ・ ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間作動薬の頓用の場合には登録することができる）（ロラゼパム等） ・ フェノチアジン系薬剤（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） ・ ブチロフェノン系薬剤（ドロペリドール，ハロペリドール等） ・ セロトニン・ドパミン遮断薬 （リスペリドン等） ・ 第一世代抗ヒスタミン薬［一般用医薬品（OTC）感冒薬，OTC アレルギー薬も含む：ただし，皮膚障害への使用等，局所への使用の場合には登録することができる］（クロルフェニラミン，シクリジン，ジフェンヒドラミン，ジメンヒドリナート，ヒドロキシジン等） ・ マオウやショウキョウを含有する漢方（葛根湯等） ・ その他（オクトレオチド，オランザピン，スコポラミン，ミルタザピン，モサプリド）	制吐作用を有する薬剤を治験薬投与前 24 時間以内に投与した（以下に限定しない） ・ NK_1 受容体拮抗薬（例：アプレピタント） ・ $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬（例：オンダンセトロン，グラニセトロン，dolasetron*） ・ フェノチアジン系薬剤（例：ペルフェナジン，プロクロルペラジン，プロメタジン，フルフェナジン，クロルプロマジン，thiethylperazine*） ・ ブチロフェノン系薬剤（例：ドロペリドール，ハロペリドール） ・ ベンズアミド系薬剤（例：メトクロプラミド，alizapride*） ・ ジメンヒドリナート，ヒドロキシジン，ドンペリドン，ロラゼパム，シクリジン，カンナビノイド，スコポラミン，trimetobenzamide HCl*，meclizine hydrochloride*，プソイドエフェドリン塩酸塩 ・ OTC 制吐剤，OTC 感冒薬，又は OTC アレルギー薬 ・ マオウやショウキョウを含有する漢方 * 日本未承認
副腎皮質ステロイドの使用	登録前 72 時間以内に副腎皮質ステロイドを投与した （ただし，プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下の吸入ステロイド剤や皮膚障害への局所使用及び頭蓋内圧の減少のための使用は許容）	治験薬投与前 24 時間以内に投与した（以下に限定しない） ・ 副腎皮質ステロイド（例：プレドニゾン，メチルプレドニゾロン，ただし，プレドニゾン換算で 1 日 10 mg 以下の呼吸器疾患に対する吸入ステロイドや皮膚疾患に対する外用ステロイドは除く） ・ 化学療法レジメンに含まれる場合，又は頭蓋内圧減少のための副腎皮質ステロイドの使用は許容する．患者にデキサメタゾンを提供し，ガイドライン [2,3] に従い，治験担当医師が適切と判断した場合，標準的な実臨床の用量で併用した．

表 2.7.3.1.2-2　主要な除外基準（続き）

除外基準	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
放射線照射	・ 放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は試験期間中に実施する予定がある患者 ただし，全身照射，上腹部照射，頭蓋照射，頭蓋脊髄照射，骨盤照射以外であれば登録することができる.	・ 登録前 1 週間以内（スクリーニング時）に放射線の全身，上腹部，頭蓋，頭蓋脊椎部位，骨盤への照射を実施した ・ 治験薬投与後 24 時間以内に放射線の全身，上腹部，下胸部，頭蓋/頭蓋脊髄照射を予定している
過敏症	・ 5-HT_3 受容体拮抗薬又はデキサメタゾン製剤に対して過敏症の既往がある	・ 5-HT_3 受容体拮抗薬にアレルギー又は禁忌の既往がある
他の治験薬投与	・ 6 歳未満の患者は登録前 90 日以内, 6 歳以上の患者は登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた	・ 6 歳以下の患者は治験薬投与前 90 日以内，6 歳を超える患者は治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬（いかなる適応症や年齢層に対しても未承認と定義）を使用した，又は試験完了までに他の治験薬投与の予定がある
本剤投与歴	・ 過去に本剤の投与歴がある	・ 過去に本剤を使用した試験に参加した
その他	・ 本人及び代諾者が本試験の手順（治験日記の記載等）に関して協力する能力又は意思がない ・ 治験担当医師により本試験の対象として不適当と判断された	・ 治験担当医師により, 患者及び/又は両親/介護者の試験手順の不遵守が予想される

2.7.3.1.3　治験薬及びデキサメタゾンの投与量・投与方法

2.7.3.1.3.1　治験薬の投与量・投与方法

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の治験薬の投与量及び投与方法を表 2.7.3.1.3.1-1 に示した.

国内小児 10037050 試験は非盲検下で単一の投与量で投与したが, 海外小児 PALO-10-20 試験は, 二重盲検下でダブルダミー，すなわち，各患者には本剤（10 μg/kg 又は 20 μg/kg）とオンダンセトロンのプラセボ，又はオンダンセトロンと本剤のプラセボの組み合わせで投与した.

海外小児 PALO-10-20 試験は，interactive web response system（IWRS）を用いて 3 つの投与群のいずれかに患者をランダムに割り付けた. 割付調整因子は, 抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク（HEC, MEC）及び年齢層（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）とし, 置換ブロック法を用いて割り付けた.

表 2.7.3.1.3.1-1　治験薬の投与量・投与方法

	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
治験薬の投与量	本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）	本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg） 本剤 20 μg/kg（上限 1.5 mg） オンダンセトロン 0.15 μg/kg × 3（上限 32 mg）
投与方法	HEC 又は MEC 投与開始 30 分前から直前までに，30 秒以上かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与 （Step 1 の患者は約 30 秒かけて静脈内投与）	本剤又はオンダンセトロンは，HEC 又は MEC 投与開始 30 ± 5 分前から，15 分かけて点滴静脈内投与 オンダンセトロンは, 初回投与から 4 時間（± 30 分）後及び 8 時間（± 30 分）後に 15 分かけて点滴静脈内投与投与
投与期間	最大 4 コース（Step 1 は 1 コースのみ）	最大 4 コース

2.7.3.1.3.1.1　本剤の投与量・投与方法の設定根拠

(1) 国内小児 10037050 試験

先行して実施された海外小児 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，海外の小児を対象とした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．海外成人第 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［HEC 又は MEC 投与開始後 0～24 時間（急性期）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（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．本邦において対象患者数が限られる中では，推奨用量として想定する用量の有効性及び安全性を重点的に検討することが有益と考えられること，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（国内小児 10037050 試験では HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）CR 率，海外小児 PALO-10-20 試験では急性期 CR 率）が，海外小児 PALO-10-20 試験の HEC 又は MEC 投与開始後 24～120 時間（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 [4]．
- 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．
- 日本人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）．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．
- 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「用法及び用量」[5] 及び制吐薬適正使用ガイドライン [1] 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，点滴静脈内投与よりも静脈内投与の方が簡便であるとの意見を鑑み，Step 1 の単回投与コホートでは，静脈内投与を設定した．承認取得後，点滴静脈内投与も選択される可能性があり，Step 2 の繰り返し投与コホートでは，いずれでも選択できるように設定した．

(2) 海外小児 PALO-10-20 試験

海外小児 PALO-10-20 試験の本剤の投与量は，成人及び小児患者における有効性，安全性，及び薬物動態に基づき決定した．

HEC 又は MEC を投与する小児患者に対する本剤の安全性，有効性及び薬物動態を検討した海外小児 PALO-99-07 試験では，本剤 3 μg/kg より 10 μg/kg を投与した患者の CR 率が高かった．また，両投与量において，因果関係の否定できない有害事象はほとんど認められず，因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかった．更に，薬物動態の検討結果から，検討した 3 つの年齢層（生後 28 日以上 23 ヶ月以下，2 歳以上 11 歳以下，12 歳以上 17 歳以下）で曝露（最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積）は，本剤 3 μg/kg と 10 μg/kg で全般的に用量比例的な又はそれをわずかに下回る増加がみられた．また，体重で補正したクリアランスに対して年齢

による顕著な違いは認められなかった．したがって，投与した小児患者では体重による用量補正が必要であることが確認された．

上記に加えて，海外小児 PALO-10-20 試験の開始前に入手した米国食品医薬品局（FDA）からの Written Request により，10 μg/kg を超える本剤投与の評価が要求された．10 μg/kg を超える用量として[redacted] μg/kg は，有効性に関する用量反応性を検出するためには不十分であると判断されたことから，海外小児 PALO-10-20 試験では更なる用量反応性を検出する目的で，20 μg/kg の用量を高用量として選択し，本剤の投与量として，10 μg/kg（上限 0.75 mg）及び 20 μg/kg（上限 1.5 mg）を設定した．

2.7.3.1.3.2　デキサメタゾンの投与量・投与方法

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験のデキサメタゾンの投与規定を表 2.7.3.1.3.2-1 に示した．

表 2.7.3.1.3.2-1　デキサメタゾンの投与量・投与方法

国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
Day 1： 【体重 10 kg 未満の場合】：HEC 又は MEC 投与開始 30 分前から直前までにデキサメタゾン 0.66 mg/kg を静脈内投与又は点滴静脈内投与する． 【体重 10 kg 以上の場合】：HEC 又は MEC 投与開始 30 分前から直前までにデキサメタゾン 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与する． Day 2～3： 【体重 10 kg 未満の場合】：デキサメタゾン 0.66 mg/kg を静脈内投与又は点滴静脈内投与する． 【体重 10 kg 以上の場合】：デキサメタゾン 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与する．	全患者にデキサメタゾンを提供した．治験担当医師が患者の医療上の必要性に応じてデキサメタゾンを投与すべきか判断し，デキサメタゾンは標準的な実臨床の投与量・投与方法で投与された．

2.7.3.1.3.2.1　デキサメタゾンの投与量・投与方法の設定根拠

5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬は，主に HEC 又は MEC の投与に伴う 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．

国内小児 10037050 試験立案時，最新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 [1]）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，本邦の小児腫瘍科医に実臨床における使用状況を確認したところ，医療機関により異なるものの，おおよそ 4～10 mg/m^2 で投与されており，体重や年齢により投与量を決定している状況が確認された．

国内小児 10037050 試験では，国内ガイドライン [1] 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，医療現場における使用実態を鑑み，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．

海外小児 PALO-10-20 試験では，ガイドライン [2,3] により 5-HT_3 受容体拮抗薬投与時のデキサメタゾンの併用が推奨されていることから，すべての患者にデキサメタゾンを提供した．患者の医療上の必要性に応じて治験担当医師がデキサメタゾンを投与すべきか判断し，デキサメタゾンは標準的な実臨床の投与量及び投与方法で投与された．

2.7.3.1.4　HEC 及び MEC の投与規定

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の HEC 及び MEC の投与規定を表 2.7.3.1.4-1 に示した．

国内小児 10037050 試験では各コースの Day 1 にのみ HEC 又は MEC の投与を許容していたが，海外小児 PALO-10-20 試験では標準的な化学療法の治療レジメンに従うこととし，Day 1 に加え Day 2～6 の投与も許容していた．

表 2.7.3.1.4-1　HEC 及び MEC の投与規定

	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
HEC 又は MEC の投与方法	Day 1： 本剤及びデキサメタゾン投与後に HEC 又は MEC の投与を開始する．	Day 1： 本剤の投与，又はオンダンセトロンの初回投与後に HEC 又は MEC の投与を開始する． Day 2～6： 予定されている場合には，投与する．
HEC 及び MEC の薬剤	HEC CDDP，CPA ≥ 1500 mg/m^2 MEC CBDCA，CPA < 1500 mg/m^2	HEC CDDP，カルムスチン，CPA ≥ 1500 mg/m^2，ダカルバジン，アクチノマイシン-D，Mechlorethamine*，Lomstine*，ペントスタチン，ストレプトゾシン MEC アレムツズマブ，Altretamine*，アザシチジン，ベンダムスチン，CBDCA，シタラビン ＞1 g/m^2，CPA < 1500 mg/m^2，クロファラビン，ダウノルビシン，ドキソルビシン**，エピルビシン，イダルビシン，イホスファミド，メルファラン，ミトキサントロン ＞12 mg/m^2，オキサリプラチン，イリノテカン，テモゾロミド，トラベクテジン，Treosulfan* 併用療法の催吐性は，上記で最も高く分類された薬剤の催吐性とする． * 日本未承認 ** ドキソルビシンは，臨床使用において，制吐剤を必要としない極めて低用量で使用されることがある．そのような治療を行う患者は本試験に組み入れない．

2.7.3.1.5　制吐剤及び制吐処置（レスキュー）の投与規定

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の制吐作用を有する薬剤の投与規定を表 2.7.3.1.5-1 に示した．

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験では，有効性を観察するため各コースの Day 6 まで他の制吐作用を有する薬剤の使用を禁止したが，海外小児 PALO-10-20 試験で HEC 又は MEC を Day 2～6 に投与する患者に対しては，Day 2～6 の制吐剤の使用を許容した．また両試験ともに，制吐処置（レスキュー）は，化学療法開始から 120 時間以内に，発現した悪心又は嘔吐性事象に対し制吐作用を有する薬剤を投与すること（予防的投与は除く）と定義した．

表 2.7.3.1.5-1　制吐剤及び制吐処置（レスキュー）の投与規定

	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
制吐剤の投与規定	本剤，デキサメタゾン 登録後から有効性観察期間終了（又は中止）まで規定された投与以外の使用を禁止 他の制吐作用を有する薬剤 登録後から有効性観察期間終了（Day 6）又は中止まで禁止．ただし，レスキューとしてのみ使用可能．	他の制吐作用を有する薬剤 化学療法開始前 24 時間以内から化学療法開始後 120 時間以内は，いずれのコースにおいても禁止（ただし，レスキューとしてのみ使用可能）． 各コースの Day 2～6 に HEC 又は MEC を投与する場合は，Day 1 の化学療法開始後 24 時間まで禁止．
制吐剤の併用禁止薬剤	・NK_1受容体拮抗薬（アプレピタント，ホスアプレピタント） ・5-HT_3受容体拮抗薬（本剤を除く） ・ドパミン（D_2）受容体拮抗薬（ドンペリドン，メトクロプラミド等） ・ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間型作動薬の頓用を除く）（ロラゼパム等） ・フェノチアジン系薬剤（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） ・ブチロフェノン系薬剤（ドロペリドール，ハロペリドール等） ・副腎皮質ステロイド（デキサメタゾンを除く）（ただし，プレドニゾロン換算 1 日 10 mg 以下の吸入ステロイド剤や皮膚障害への使用等の局所使用並びに頭蓋内圧の減少のための使用は可能） ・セロトニン・ドパミン遮断薬（リスペリドン等） ・第一世代抗ヒスタミン薬（OTC 風邪薬，OTC アレルギー薬も含む：ただし，皮膚障害への使用等局所使用は許容する）（クロルフェニラミン，シクリジン，ジフェンヒドラミン，ジメンヒドリナート，ヒドロキシジン等） ・マオウやショウキョウを含有する漢方（葛根湯等） ・その他（オクトレオチド，オランザピン，スコポラミン，ミルタザピン，モサプリド）	（以下に限定しない） ・5-HT_3受容体拮抗薬（例：オンダンセトロン） ・ベンズアミド系薬剤（alizapride*） ・フェノチアジン系薬剤（例：プロメタジン，プロクロルペラジン，thiethylperazine*，ペルフェナジン） ・ジメンヒドリナート ・副腎皮質ステロイド ・OTC の制吐剤 ・非薬剤学的な制吐法（例：Relief Band，P6 の指圧） * 日本未承認
制吐処置（レスキュー）の規定	化学療法開始から 120 時間以内に，発現した悪心又は嘔吐性事象に対し制吐作用を有する薬剤を投与すること（予防的投与は除く）	

2.7.3.1.6　有効性の観察期間及び観察方法

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験ともに有効性の観察期間は，各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始時点から 120 時間後までとした．

両試験で，患者又は代諾者等及び治験担当医師が作成する治験日記及び診療録を有効性評価の原資料とした．

治験日記には，HEC 又は MEC 投与後 0～24 時間，24～48 時間，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間の，嘔吐，空嘔吐，悪心（6 歳以上のみ）について，事象の有無，発現した日時，制吐処置について，制吐処置の日時，薬剤名，使用理由等を記載することとした．なお，海外小児 PALO-10-20 試験では，1 コースでのみ治験日記を使用した．

2.7.3.1.7　有効性の評価項目

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の有効性の評価項目及びその定義をそれぞれ表 2.7.3.1.7-1 及び表 2.7.3.1.7-2 に示した．

両試験で，全期間とは HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間，急性期とは HEC 又は MEC 投与開始後 0～24 時間，遅発期とは HEC 又は MEC 投与開始後 24～120 時間，と定義した．

国内小児 10037050 試験の主要評価項目は全期間 CR 率，海外小児 PALO-10-20 試験主要評価項目は急性期 CR 率であった．CR 率を除く他の副次評価項目は，両試験で同じであった．

表 2.7.3.1.7-1　有効性の評価項目

	国内小児 10037050 試験	海外小児 PALO-10-20 試験
主要評価項目	1 コース ・CR 率（全期間）	1 コース ・CR 率（急性期）
主な副次評価項目	1 コース ・CR 率（急性期，遅発期）	1 コース ・CR 率（遅発期，全期間）
	1 コース（CR 率を除く評価項目） ・嘔吐なしの患者の割合（全期間，急性期，遅発期） ・嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）なしの患者の割合（全期間，急性期，遅発期） ・制吐処置なしの患者の割合（全期間，急性期，遅発期） ・悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者）（全期間，急性期，遅発期） 2～4 コース 全期間，急性期，遅発期の以下の項目 ・CR 率 ・嘔吐なしの患者の割合 ・嘔吐性事象なしの患者の割合 ・制吐処置なしの患者の割合 ・悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者）	

表 2.7.3.1.7-2　評価項目の定義（10037050 及び PALO-10-20 共通）

評価項目	定義
嘔吐完全抑制（CR）	規定の期間中に嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）の発現がなく，制吐処置を実施していない
嘔吐なし	規定の期間中に嘔吐がない
嘔吐性事象なし	規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない 嘔吐性事象： 1) 嘔吐：口から胃の内容物を 1 度又は続けて複数回排泄した行為 2) 空嘔吐：胃の内容物はないが，吐こうとした行為 ただし，吐き戻し*は，授乳後は生理的におこる行為であるため，12 ヶ月以下の患者の吐き戻しは，嘔吐性事象に該当しない． *吐き戻し：突然，自然に咽頭又は口から胃の内容物を排泄した行為
制吐処置なし	規定の期間中に制吐処置を実施していない
悪心なし（6 歳以上）	規定の期間中に悪心がない

2.7.3.1.8　統計解析

2.7.3.1.8.1　国内小児 10037050 試験

国内小児 10037050 試験では，安全性及び薬物動態を検討する中間解析，及び試験終了時の統計解析を実施した．中間解析の方法及び結果は，第 2.7.6.5.5 項に記載した．第 2.7.3.2.1 項及び第 2.7.3.3 項の有効性の結果は，試験終了時の解析データに基づき，記載した．

(1) 有効性の解析対象集団

国内小児 10037050 試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.8.1-1 に示した．本試験では Step 1（単回投与コホート）と Step 2（繰り返し投与コホート）に登録された患者を合算して解析対象集団とし，解析及び評価を行った．

表 2.7.3.1.8.1-1　解析対象集団の定義（10037050）

解析対象集団	定義
登録例	本試験に登録されたすべての患者の集団
治験薬投与例	登録例のうち，治験薬が投与された患者の集団
FAS	治験薬投与例のうち，(1)及び(2)の両方を満たす患者の集団 (1) デキサメタゾンが投与された (2) Day 1 に選択基準で規定された HEC 又は MEC（CDDP，CBDCA，CPA）が投与された
Per Protocol Set（PPS）	FAS のうち，以下のいずれかに該当する患者を除いた集団 (1) 選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した (2) 主要評価項目の測定がすべて又は一部欠測している (3) 治験薬，デキサメタゾンが規定した用法・用量で投与されなかった (4) 有効性観察期間中に制吐処置を除く併用禁止薬又は併用禁止療法（手術又は放射線療法：全身照射，上腹部照射，頭蓋照射，頭蓋脊髄照射，骨盤照射）が実施された (5) その他，有効性評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱があった

(2) 主要評価項目の解析

主要評価項目である 1 コース目の全期間 CR 率について，以下の解析を行った．

CR 率とは評価項目の CR の条件（表 2.7.3.1.7-2）に該当した患者の割合を指し，分母は解析対象集団とした．

主解析

FAS を対象に，1 コースの全期間 CR 率及び Clopper pearson の 95%信頼区間（CI）を推定し，閾値全期間 CR 率を 30%としたときの片側二項検定を行い，p 値を算出した．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．

主解析の感度分析

- Per Protocol Set（PPS）を対象に，主解析に規定した解析を実施した．
- FAS を対象に，欠測した評価時点が存在する場合，Last Observation Carried Forward（LOCF）にて補完して，主解析に規定した解析を実施した．

主解析のその他の解析

PPS を対象に，欠測した評価時点が存在する場合，LOCF にて補完して，主解析と同様の解析を実施した．

(3) 副次評価項目の解析

FAS を対象に，各評価期間（急性期，遅発期，全期間，24～48 時間，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間）で以下のとおり解析した．

【1 コース】

FAS 及び PPS を対象に，年齢区分別に抗悪性腫瘍剤投与開始後の各評価期間の CR 率及び Clopper pearson の 95% CI を推定した．

FAS を対象に，背景因子ごとの抗悪性腫瘍剤投与開始後の急性期，遅発期及び全期間の CR 率及びそれぞれの Clopper pearson の 95% CI を推定した．

FAS を対象に，各評価期間の嘔吐なしの患者の割合，嘔吐性事象なしの患者の割合，制吐処置なしの患者の割合，悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者），及びそれぞれの Clopper pearson の 95% CI を推定した．

【2～4 コース】

FAS を対象に, 2 コース目以降の各コースで, 年齢区分別に抗悪性腫瘍剤投与開始後の急性期，遅発期及び全期間について，CR 率，嘔吐なしの患者の割合，嘔吐性事象なしの患者の割合，制吐処置なしの患者の割合，悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者）及びそれぞれの Clopper pearson の 95% CI を推定した．

(4) 部分集団の解析

年齢層別，性別，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク（HEC/MEC）別，抗悪性腫瘍剤別に CR 率を解析した．

(5) 目標患者数の設定根拠

目標登録患者数は以下により 60 名（FAS として 54 名）と決定した．

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）で一定数の患者が組み入れられるように最低登録患者数を 12 名とした．

本試験は，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を目的とした．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するために必要な患者数は 54 名であった．脱落例も考慮して目標登録患者数を 60 名とした．

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）．

<u>期待全期間 CR 率 50%の設定根拠</u>

海外 PALO-10-20 において，本試験の対象患者を想定し，HEC 又は MEC が Day 1 のみに投与された患者のサブグループ解析を実施した結果，本剤 20 μg/kg 投与時の全期間 CR 率は 51.8%（43/83 名）であったことから，期待全期間 CR 率を 50%に設定した．

閾値全期間 CR 率 30%の設定根拠

5-HT_3受容体拮抗薬は HEC 又は MEC 投与に際しデキサメタゾンとの併用で使用され，本剤とデキサメタゾンの 2 剤併用療法の有効性が臨床的に意義のあることを確認するためには，少なくともデキサメタゾン単剤の有効性を上回ることが必要と考えた．しかし，デキサメタゾン単剤の臨床試験成績がないこと，及び現在の医療環境を鑑みデキサメタゾンが HEC 又は MEC に対して単独投与されることは考えにくいため，国内小児患者で汎用されているグラニセトロンとデキサメタゾンの 2 剤併用療法の有効性を上回れば臨床的意義を説明できると考えた．

Neurokinin 1（NK_1）受容体拮抗薬アプレピタント経口剤の小児患者を対象とした海外第 III 相試験[6]でアプレピタントのオンダンセトロン及びデキサメタゾンに対する上乗せ効果は約 20%であり，アプレピタント経口剤の小児患者を対象とした国内第 III 相試験[7]で，アプレピタント，グラニセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法に対する全期間 CR 率は約 50%であった．オンダンセトロンはメタアナリシスの結果からグラニセトロンの有効性と類似している旨の報告[4]があることから，グラニセトロン及びデキサメタゾンの 2 剤併用療法の全期間 CR 率は約 30%と類推し，閾値全期間 CR 率を 30%に設定した．

2.7.3.1.8.2　海外小児 PALO-10-20 試験

海外小児 PALO-10-20 試験において，中間解析は計画・実施しなかった．

(1) 解析対象集団

海外小児 PALO-10-20 試験の有効性の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.8.2-1 に示した．

表 2.7.3.1.8.2-1　解析対象集団の定義（PALO-10-20）

解析対象集団	定義
Randomized Population	ランダム化割付されたすべての患者の集団
FAS	ランダム化割付された患者のうち，HEC 又は MEC 及び治験薬を投与されたすべての患者の集団．intent-to-treat の原則に従い，割り付けられた投与群で解析する．
Per Protocol Population (PP)	FAS のサブセットである．データのクリーニング後，PP からの除外例に至る逸脱を特定するため Blind Data Review Meeting が開催された．PP は 1 コースについてのみ設定した．
As-treated Population	ランダム化割付された患者のうち，HEC 又は MEC 及び治験薬を投与され，評価可能なすべての患者の集団．実際に投与された治療薬で解析した．すべての患者がランダム化割付された投与群の投与を受けた場合，As-treated Population の集団は FAS と同じ集団となる．
Safety Population (SAF)	ランダム化割付され，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の安全性を 1 回以上評価された患者の集団．コースごとに実際に投与された治験薬に従った投与群で解析した．

主たる有効性の解析対象集団は FAS とした．主要評価項目は FAS に加え，PP 及び As-treated population で解析し，有効性の副次評価項目は FAS のみで解析した．

(2) 主要評価項目の解析

1 コースの急性期 CR 率について，本剤のオンダンセトロンに対する非劣性を検証した．

PALO 10 μg/kg 群又は PALO 20 μg/kg 群とオンダンセトロン群の CR 率をそれぞれ π_T, π_R とし，δ をあらかじめ設定した非劣性の閾値（$\delta = -0.15$）とした場合，単純帰無仮説は以下のように表現できる．ただし，有意水準はそれぞれ 2.5%とした．

$H_{0\ 20\ mcg/kg} : \pi_{T\ 20\ mcg/kg} - \pi_R \leq \delta$

$H_{0\ 10\ mcg/kg} : \pi_{T\ 10\ mcg/kg} - \pi_R \leq \delta$

帰無仮説と対立仮説は以下のように設定した.

$H_0 = \{ H_{0\ 20\ mcg/kg} \cap H_{0\ 10\ mcg/kg} \}$

$H_1 = \{ H_{1\ 20\ mcg/kg} \cup H_{1\ 10\ mcg/kg} \}$

有効性の強固なエビデンスを得るために，主要評価項目の主解析及び副次解析において，本剤の有効性を支持する結果が必要であった.

Mantel-Haenszel 法を用いて層を調整した割合の差及び差の CI を算出した. PALO 10 μg/kg 群とオンダンセトロン群の割合の差の 97.5% CI の下限，又は PALO 20 μg/kg 群とオンダンセトロン群の割合の差の 97.5% CI の下限のどちらかが非劣性マージン（δ = −0.15）を上回った場合，帰無仮説（H_0）を棄却することとした.

主要評価項目の主解析は FAS を対象として実施した. Koch[8] らを参照し, Mantel-Haenszel 法（連続修正あり）を用いて，層を調整した 2 つの CI を算出した.

主要評価項目の副次解析は，As-treated Population を対象とし，Mantel-Haenszel 法（連続修正あり）を用いて，層を調整した CI を算出した．また，FAS 及び As-treated Population を対象とし，Miettinen-Nurminen 法 [9,10] を用いて，χ^2 検定を実施した.

主要評価項目の主解析及び副次解析に基づく結論の頑健性を評価するために，感度分析も実施した（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 9.7.1.4.1）.

(3) 副次評価項目の解析

副次評価項目の解析においては，検出力は無く，多重性の調整は実施しなかった．CI は情報提供のみのために算出した.

すべての 2 値データの副次評価項目は，割合とその CI について Wilson 法と Clopper-Pearson 法による解析を実施した.

【1 コース】

有効性の主要な副次評価項目は, 1 コースの遅発期 CR 率とした. FAS 及び As-treated Population を対象に，遅発期 CR 率の投与群間の差について，Mantel-Haenszel 法及び Miettinen-Nurminen 法による解析を実施した．有意水準は 5%に設定したが，主解析との一致性を確認する目的では有意水準 2.5%で実施した．これらの解析は，統計的主張を支持するためには実施しなかった.

主要な副次評価項目以外の副次評価項目について，FAS 及び As-treated Population を対象に，Mantel-Haenszel 法及び Miettinen-Nurminen 法による解析を実施した．有意水準は 5%に設定した.

【2～4 コース】

各評価項目の割合の差について，FAS 及び As-treated Population を対象に，Mantel-Haenszel 法及び Miettinen-Nurminen 法による解析を実施した．有意水準は 5%に設定した.

PALO 10 μg/kg 群と PALO 20 μg/kg 群の両方でオンダンセトロン群に対する非劣性が検証できた場合，CR 率，嘔吐なしの患者の割合，及び悪心なしの患者の割合について，各コースの各期間

（急性期，遅発期，全期間）で PALO 10 μg/kg 群と PALO 20 μg/kg 群間の比較を，Mantel-Haenszel 法を用いて行った．有意水準は 5%に設定した．

(4) 部分集団の解析

有効性の観察期間中（Day 1～6）の Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者を対象に CR 率を解析した．また，一部の患者において副腎皮質ステロイドが併用されたため，副腎皮質ステロイドの併用有無別に CR 率を解析した．

このほか，年齢層別，性別，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク（HEC/MEC）別に CR 率を解析した．

(5) 目標患者数の設定根拠

目標患者数は，3 つの投与群に均等に割り付けられることを想定し 1 群あたり 164 名，全体で評価可能な患者数として 492 名と算出した．

非劣性試験の患者数の算出は，以下の仮説に基づいて行った．

- 本剤群及びオンダンセトロン群の CR 率は 60%
- 第 1 種の過誤 5%（両側）
- 第 2 種の過誤 20%（検出力 80%）
- 非劣性マージンは−15%

帰無仮説は複合仮説（$H_0 = \{ H_{0\ 20\ mcg/kg} \cap H_{0\ 10\ mcg/kg} \}$）と設定したため，本剤の有効性を立証するためには，少なくとも本剤のいずれかの群がオンダンセトロン群に対して非劣性を立証する必要があった．

全体の第 1 種の過誤を 5%に維持するために，Bonferroni 型の調整を行い，両側検定における有意水準を 2.5%に設定した．

目標患者数の決定には, 少なくとも 80%の disjunctive power を必要とした. disjunctive power は, 少なくとも 1 つの検定が有意となる検出力であった．本試験では PALO 10 μg/kg 群と PALO 20 μg/kg 群を試験群とし，オンダンセトロン群を各試験群に対する対照群として用いたことから，両仮説は関連性があった．保守的に考え，この妥当性については，第 1 種の過誤を検討する際に考慮されていないが，相関を考慮に入れていないことは，検出力に対して非保守的である．このような複雑な状況であったため，シミュレーションを用いて検出力の検討を行った．

群ごとに二項分布に基づく乱数（パラメータは 3 群共に同じ値を設定）を生成し，例数の検討を行った. CR 率を 60%に設定した場合, シミュレーションの結果は, n = 155 から, disjunctive power は少なくとも 80%となり, 推定された検出力は 81.5%を超えた. CR 率として 50%を設定した場合, n = 164 から，disjunctive power は少なくとも 81%となり，推定された検出力は 83.5%を超えた．以上の検討より，目標患者数は評価可能な患者数として 1 群当たり 164 名，全体で 492 名を設定した．

同じ疾患分野及び集団で実施された過去の試験に基づき，有効性の主要評価項目の欠測値の発生はわずかであると想定された．したがって，ランダムに割り付けられた患者はいずれも評価可能であると想定され，ランダム割付されたが評価不能となる患者が生じても，患者数の増加に伴って，奏効率への影響は相殺されることが予想された．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内小児 10037050 試験

FAS を対象とした全期間 CR 率及び 95% CI を表 2.7.3.2.1-1 に示した.

主要評価項目である 1 コースにおける全期間 CR 率は 58.6%（95% 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（上限 1.50 mg）の有効性が検証された.

表 2.7.3.2.1-1　1 コースの全期間 CR 率（10037050）

	N=58
Patients with CR	34 (58.6)
95% CI [a]	[44.9 - 71.4]
p-value [b]	<0.0001

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 改変

感度分析として実施した PPS の全期間 CR 率は 58.2%（95% CI : 44.1%～71.3%）であり，95% CI の下限が閾値 CR 率（30%）を上回った（$p < 0.0001$）．なお，欠測した評価時点は存在しなかったため，LOCF による補完及び解析は実施しなかった.

1 コースの主な有効性の結果を表 2.7.3.2.1-2 に示した.

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．また，その他の副次評価項目についても，一定の有効性が確認された.

表 2.7.3.2.1-2　1 コースの主な有効性結果（10037050）

Efficacy Endpoints	N=58	
Phase (hrs)	N (%)	95%CI [a]
Patients with CR		
Acute phase (0-24)	42 (72.4)	59.1-83.3
Delayed phase (24-120)	37 (63.8)	50.1-76.0
Patients with no vomiting		
Overall phase (0-120)	38 (65.5)	51.9 - 77.5
Acute phase (0-24)	46 (79.3)	66.6 - 88.8
Delayed phase (24-120)	43 (74.1)	61.0 - 84.7
Patients with no emetic episode		
Overall phase (0-120)	34 (58.6)	44.9 - 71.4
Acute phase (0-24)	42 (72.4)	59.1 - 83.3
Delayed phase (24-120)	38 (65.5)	51.9 - 77.5
Patients with no rescue medication		
Overall phase (0-120)	51 (87.9)	76.7 - 95.0
Acute phase (0-24)	54 (93.1)	83.3 - 98.1
Delayed phase (24-120)	51 (87.9)	76.7 - 95.0
Patients with no nausea	N=26 [b]	
Overall phase (0-120)	9 (34.6)	17.2 - 55.7
Acute phase (0-24)	13 (50.0)	29.9 - 70.1
Delayed phase (24-120)	11 (42.3)	23.4 - 63.1

Analysis population: FAS
[a] Clopper pearson
[b] 悪心は 6 歳以上の患者で評価
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1，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

2 コースに移行した患者（7 名）の 2 コースの CR 率は，全期間で 71.4%，急性期で 100.0%，遅発期で 71.4%であり，2 コースでは 1 コースとおおむね同様の有効性が確認された.

3 コース及び 4 コースに移行した患者数はそれぞれ 3 名及び 1 名と少なかったが，CR 率は 3 コースの全期間で 33.3%，急性期で 100.0%，遅発期で 33.3%，4 コースの全期間で 0.0%，急性期で 0.0%，遅発期で 100.0%であった.

2.7.3.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

主要評価項目である FAS の 1 コースにおける急性期 CR 率の結果を表 2.7.3.2.2-1 に示した.

1 コースにおける急性期 CR 率は，PALO 10 μg/kg 群で 54.2%，PALO 20 μg/kg 群で 59.4%，オンダンセトロン群で 58.6%であった. 急性期 CR 率について本剤のオンダンセトロンに対する非劣性を検証した結果，PALO 10 μg/kg 群では Mantel-Haenszel 法に基づく 97.5% CI が−16.4%～7.6%であり，CI の下限が非劣性マージン（δ = −15%）を上回らなかったため，オンダンセトロンに対する非劣性は示されなかった（p = 0.0242）. 一方，PALO 20 μg/kg 群では Mantel-Haenszel 法に基づく 97.5% CI が−11.7%～12.4%であり，CI の下限が非劣性マージンを上回ったことから，非劣性が検証された（p = 0.0022）.

表 2.7.3.2.2-1　1 コースの急性期 CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Proportion of Patients with Complete Response			
Patients with CR	90 (54.2%)	98 (59.4%)	95 (58.6%)
Wilson 95% CI of CR	[46.3% - 61.9%]	[51.5% - 66.9%]	[50.6% - 66.2%]
Stratum Adjusted Mantel-Haenszel	Delta palonosetron 10 mcg/kg minus ondansetron (N=328)	Delta palonosetron 20 mcg/kg minus ondansetron (N=327)	—
Overall - Weighted Sum of Delta CR	-4.41%	0.36%	
97.5% CI of the Weighted Sum of Delta CR	[-16.4%; 7.6%]	[-11.7%; 12.4%]	
P-value	0.0242	0.0022	

Anaysis population: FAS
N = number of patients
Delta CR = Difference of rates of patients showing complete response (CR palonosetron - CR ondansetron).
Note: H_0 is rejected if one of the p-values is <0.0125.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Tabel 24, Table 25 改変

更に，主要評価項目に対する 3 つの副次解析（As-treated population の層調整 Mantel-Haenszel 解析，FAS の層調整 Miettinen-Nurminen 解析，As-treated population の層調整 Miettinen-Nurminen 解析）及び感度分析の結果は，いずれも主解析の結果を支持するものであり，結論の頑健性が示された.

全期間 CR 率，遅発期 CR 率及びその他の副次評価項目の結果を表 2.7.3.2.2-2 に示した.

CR 率及び他の副次評価項目の割合は，他の投与群と比較して PALO 20 μg/kg 群が最も高い傾向にあった.

表 2.7.3.2.2-2　1 コースの主な有効性結果（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Proportion of Patients with Complete Response			
Delayed Phase			
Patients with CR	48 (28.9%)	64 (38.8%)	46 (28.4%)
Wilson 95% CI	[22.3% - 36.5%]	[31.4% - 46.7%]	[21.7% - 36.1%]
Overall Phase			
Patients with CR	39 (23.5%)	54 (32.7%)	39 (24.1%)
Wilson 95% CI	[17.4% - 30.8%]	[25.8% - 40.5%]	[17.9% - 31.5%]
Proportion of Patients without Vomiting			
Acute phase			
Patients with No Vomiting	133 (80.1%)	138 (83.6%)	119 (73.5%)
Wilson 95% CI	[73.1% - 85.7%]	[76.9% - 88.8%]	[65.8% - 79.9%]
Delayed phase			
Patients with No Vomiting	113 (68.1%)	122 (73.9%)	94 (58.0%)
Wilson 95% CI	[60.3% - 75.0%]	[66.4% - 80.3%]	[50.0% - 65.6%]
Overall phase			
Patients with No Vomiting	98 (59.0%)	114 (69.1%)	83 (51.2%)
Wilson 95% CI	[51.1% - 66.5%]	[61.4% - 75.9%]	[43.3% - 59.1%]
Proportion of Patients without Emetic Episode			
Acute phase			
Patients with No Emetic Episodes	122 (73.5%)	132 (80.0%)	111 (68.5%)
Wilson 95% CI	[66.0% - 79.9%]	[72.9% - 85.7%]	[60.7% - 75.5%]
Delayed phase			
Patients with No Emetic Episodes	102 (61.4%)	113 (68.5%)	86 (53.1%)
Wilson 95% CI	[53.6% - 68.8%]	[60.7% - 75.4%]	[45.1% - 60.9%]
Overall phase			
Patients with No Emetic Episodes	87 (52.4%)	105 (63.6%)	74 (45.7%)
Wilson 95% CI	[44.5% - 60.2%]	[55.8% - 70.9%]	[37.9% - 53.7%]
Proportion of Patients without Antiemetic Rescue Medication			
Acute phase			
Patients with No Rescue Medication	115 (69.3%)	124 (75.2%)	123 (75.9%)
Wilson 95% CI	[61.6% - 76.1%]	[67.7% - 81.4%]	[685% - 82.1%]
Delayed phase			
Patients with No Rescue Medication	64 (38.6%)	75 (45.5%)	57 (35.2%)
Wilson 95% CI	[31.2% - 46.4%]	[37.8% - 53.4%]	[28.0% - 43.1%]
Overall phase			
Patients with No Rescue Medication	60 (36.1%)	69 (41.8%)	54 (33.3%)
Wilson 95% CI	[28.9% - 44.0%]	[34.3% - 49.8%]	[26.2% - 41.2%]
Proportion of Patients without Nausea, Patients aged ≥6 years	N=97	N=96	N=93
Acute phase			
Patients with No Nausea	63 (64.9%)	69 (71.9%)	62 (66.7%)
Wilson 95% CI	[54.5% - 74.2%]	[61.6% - 80.3%]	[56.0% - 75.9%]
Delayed phase			
Patients with No Nausea	55 (56.7%)	63 (65.6%)	47 (50.5%)
Wilson 95% CI	[46.3% - 66.6%]	[55.2% - 74.8%]	[40.0% - 61.0%]
Overall phase			
Patients with No Nausea	46 (47.4%)	56 (58.3%)	40 (43.0%)
Wilson 95% CI	[37.3% - 57.8%]	[47.8% - 68.2%]	[32.9% - 53.7%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 34, Table 36, Table 38, Table 40, Table 42, Table 44 改変

海外小児 PALO-10-20 試験では，急性期を除く有効性評価期間内（24～120 時間）に HEC 又は MEC が投与された患者が含まれていたため，国内小児 10037050 試験との比較可能性を考慮し，Day 1 にのみ HEC 又は MEC が投与された患者の部分集団解析を実施した．

1 コースで Day 1 にのみ HEC 又は MEC が投与された患者は，いずれの投与群も FAS の約半数であった．これらの患者の CR 率を表 2.7.3.2.2-3 に示した．

1 コースの CR 率は，いずれの期間においても他の投与群より PALO 20 μg/kg 群が最も高かった．

表 2.7.3.2.2-3　Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率（1 コース）（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=79)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=83)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=92)
Acute Phase			
Patients with CR	52 (65.8%)	62 (74.7%)	62 (67.4%)
Wilson 95% CI of CR	[54.2% - 75.9%]	[63.8% - 83.3%]	[56.7% - 76.6%]
Delayed Phase			
Patients with CR	36 (45.6%)	51 (61.4%)	45 (48.9%)
Wilson 95% CI of CR	[34.5% - 57.1%]	[50.1% - 71.7%]	[38.4% - 59.5%]
Overall Phase			
Patients with CR	29 (36.7%)	43 (51.8%)	39 (42.4%)
Wilson 95% CI of CR	[26.4% - 48.4%]	[40.6% - 62.8%]	[32.3% - 53.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 59, Table 60, Table 61 改変

American Society of Clinical Oncology（ASCO）[2] 及び Multinational Association for Supportive Care in Cancer（MASCC）[3] のガイドラインにより 5-HT_3 受容体拮抗薬投与時にデキサメタゾンを併用することが推奨されていることから，一部の患者において副腎皮質ステロイドが併用された．

副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率（1 コース）を表 2.7.3.2.2-4 に示した．

副腎皮質ステロイドの併用有無別の 1 コースの急性期 CR 率について，3 つの投与群で一貫した結果は得られず，また，PALO 20 μg/kg 群及びオンダンセトロン群では大きな差異はみられなかった．

表 2.7.3.2.2-4　副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率（1 コース）（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg n/N (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n/N (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n/N (%)
With steroids	42/90 (46.7%)	57/92 (62.0%)	55/89 (61.8%)
No steroids	48/76 (63.2%)	41/73 (56.2%)	40/73 (54.8%)

Analysis population: FAS
n = number of patients with CR; N = Number of patients in the subgroup; % = percent of patients with CR
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 63 改変

FAS を対象とした 2～4 コースの CR 率を表 2.7.3.2.2-5 に示した．

投与コース数の増加に伴い患者数は減少したが，2 コースの急性期を除き CR 率はいずれのコース及び期間においても PALO 20 μg/kg 群が最も高く，繰り返し投与においても本剤の有効性が維持されていた．

表 2.7.3.2.2-5　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Acute Phase			
Patients with CR	54 (66.7%)	59 (65.6%)	51 (59.3%)
Wilson 95% CI	[55.2% - 76.5%]	[54.7% - 75.1%]	[48.2% - 69.6%]
Delayed Phase			
Patients with CR	29 (35.8%)	35 (38.9%)	28 (32.6%)
Wilson 95% CI	[25.7% - 47.3%]	[29.0% - 49.8%]	[23.1% - 43.6%]
Overall Phase			
Patients with CR	27 (33.3%)	32 (35.6%)	25 (29.1%)
Wilson 95% CI	[23.5% - 44.8%]	[25.9% - 46.4%]	[20.0% - 40.0%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Acute Phase			
Patients with CR	19 (44.2%)	48 (81.4%)	28 (63.6%)
Wilson 95% CI	[29.4% - 60.0%]	[68.7% - 89.9%]	[47.7% - 77.2%]
Delayed Phase			
Patients with CR	13 (30.2%)	25 (42.4%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[17.7% - 46.3%]	[29.8% - 55.9%]	[15.5% - 43.0%]
Overall Phase			
Patients with CR	12 (27.9%)	24 (40.7%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[15.8% - 43.9%]	[28.3% - 54.2%]	[15.5% - 43.0%]
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Acute Phase			
Patients with CR	9 (47.4%)	20 (64.5%)	10 (52.6%)
Wilson 95% CI	[25.2% - 70.5%]	[45.4% - 80.2%]	[29.5% - 74.8%]
Delayed Phase			
Patients with CR	6 (31.6%)	10 (32.3%)	5 (26.3%)
Wilson 95% CI	[13.6% - 56.5%]	[17.3% - 51.5%]	[10.1% - 51.4%]
Overall Phase			
Patients with CR	4 (21.1%)	9 (29.0%)	4 (21.1%)
Wilson 95% CI	[7.0% - 46.1%]	[14.9% - 48.2%]	[7.0% - 46.1%]

N = Number of patients; CI = Confidence interval
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 50

また，2～4 コースのほとんどの期間において，嘔吐なし，嘔吐性事象なし，及び制吐処置なしの患者の割合は，PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して最も高く，繰り返し投与においても本剤 20 μg/kg の有効性が維持されていた．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的データ

2.7.3.3.1.1.1　国内小児 10037050 試験

人口統計学的データを表 2.7.3.3.1.1.1-1 に示した．

女性より男性の割合が高く，年齢の中央値は 4.957 歳（範囲：0.34～18.24 歳），体重の中央値は 16.7 kg（範囲：5.7～73.1 kg），人種は多くが日本人であった（日本人以外は 3 名）．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．

表 2.7.3.3.1.1.1-1　人口統計学的特性（10037050）

Item	Categories and Summary Statistics	N=58 N (%)
Gender	Male	36 (62.1)
	Female	22 (37.9)
Age (years)	Mean (S.D.)	7.126 (5.671)
	Median	4.957
	IQR [Q1 , Q3]	[2.030 , 11.734]
	Range [Min , Max]	[0.34 , 18.24]
	Age Group	
	28 days to < 2 years	14
	2 to < 6 years	18
	6 to < 12 years	12
	12 to <= 18 years	14
Race *	Asian/Oriental	58
	Japanese	55
	Non Japanese	3
Height (cm)	Mean (S.D.)	113.90 (33.91)
	Median	104.90
	IQR [Q1 , Q3]	[84.00 , 144.80]
	Range [Min , Max]	[64.1 , 174.9]
Weight (kg)	Mean (S.D.)	24.47 (16.87)
	Median	16.70
	IQR [Q1 , Q3]	[12.40 , 32.80]
	Range [Min , Max]	[5.7 , 73.1]
BMI (kg/m^2)	Mean (S.D.)	16.85 (2.52)
	Median	16.46
	IQR [Q1 , Q3]	[15.21 , 18.01]
	Range [Min , Max]	[11.9 , 23.9]
ECOG PS	0	52 (89.7)
	1	3 (5.2)
	2	3 (5.2)

Analysis population: FAS

* Counted once or more per patient

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.2-1 改変

2.7.3.3.1.1.2　海外小児 PALO-10-20 試験

人口統計学的データを表 2.7.3.3.1.1.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群において，男性より女性の割合がやや高く，年齢の中央値は 7.85 歳（範囲：0.24～16.87 歳），人種は多くが白人/非ヒスパニック（84.2%）であった.

表 2.7.3.3.1.1.2-1　人口統計学的特性（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Gender			
Male	88 (53.0%)	76 (46.1%)	98 (60.5%)
Female	78 (47.0%)	89 (53.9%)	64 (39.5%)
Age at randomization (years) [a]			
Mean (SD)	8.07 (4.81)	8.39 (4.91)	8.18 (5.17)
Median	7.08	7.85	6.62
Min-Max	0.21;16.87	0.24;16.87	0.18;16.92
Age Group			
< 2 years	15 (9.0%)	15 (9.1%)	15 (9.3%)
2 up to < 6 years	54 (32.5%)	54 (32.7%)	54 (33.3%)
6 up to < 12 years	46 (27.7%)	46 (27.9%)	44 (27.2%)
12 up to < 17 years	51 (30.7%)	50 (30.3%)	49 (30.2%)

表 2.7.3.3.1.1.2-1　人口統計学的特性（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Race/Ethnicity			
White / Not Hispanic	136 (81.9%)	139 (84.2%)	150 (92.6%)
White / Hispanic	20 (12.0%)	15 (9.1%)	9 (5.6%)
Mixed: White and Native Indian / Hispanic	5 (3.0%)	11 (6.7%)	3 (1.9%)
Asian / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Black or African American / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Latino / Hispanic	1 (0.6%)	–	–
ECOG PS [b]	(N=60)	(N=70)	(N=61)
PS 0	18 (30.0%)	28 (40.0%)	24 (39.3%)
PS 1	36 (60.0%)	38 (54.3%)	36 (59.0%)
PS 2	6 (10.0%)	4 (5.7%)	1 (1.6%)
PS 3	–	–	–
PS 4	–	–	–

Analysis population: FAS

[a] Age in years is derived according to statistical analysis plan rules.

[b] ECOG PS was assessed only for patients aged from 10 years.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 16, Table 17, 14.1.2.1.5, 14.1.4.3.1 改変

2.7.3.3.1.2　疾患特性

2.7.3.3.1.2.1　国内小児 10037050 試験

疾患特性を表 2.7.3.3.1.2.1-1 に示した.

主な癌腫は，急性リンパ性白血病（29.3%），網膜芽細胞腫，横紋筋肉腫（各 17.2%），胚細胞腫瘍（10.3%）であった.

表 2.7.3.3.1.2.1-1　疾患特性（10037050）

Item Categories andSummary Statistics	N=58 N (%)
Prior chemotherapy	
No	3 (5.2)
Yes	55 (94.8)
Experience of vomiting/retching due prior chemotherapy *	
No	23 (41.8)
Yes	32 (58.2)
Experience of nausea due to prior chemotherapy *	
No	4 (16.0)
Yes	21 (84.0)
Prior surgery	
No	37 (63.8)
Yes	21 (36.2)
Prior radiotherapy	
No	54 (93.1)
Yes	4 (6.9)
Cancer type	
Acute lymphocytic leukemia	17 (29.3)
Retinoblastoma	10 (17.2)
Rhabdomyosarcoma	10 (17.2)
Germ cell tumor	6 (10.3)
Lymphoblastic lymphoma	3 (5.2)
Neuroblastoma	3 (5.2)
Ewing's sarcoma	2 (3.4)
Bone sarcoma	1 (1.7)
Anaplastic astrocytoma	1 (1.7)
Astrocytoma	1 (1.7)

表 2.7.3.3.1.2.1-1　疾患特性（10037050）（続き）

Item Categories andSummary Statistics	N=58 N (%)
Astrocytoma	1 (1.7)
Liver cancer	1 (1.7)
Neuroendocrine carcinoma	1 (1.7)
Optic pathway glioma	1 (1.7)
Small round cell sarcoma	1 (1.7)

Analysis population: FAS

* The patient with prior chemotherapy = Yes

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.2-2 改変

2.7.3.3.1.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

疾患特性を表 2.7.3.3.1.2.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の主な癌腫は，急性リンパ性白血病（12.7%），腎芽細胞腫（9.1%），ユーイング肉腫，骨肉腫（各 6.7%）であった.

表 2.7.3.3.1.2.2-1　疾患特性（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162) n (%)
Naïvity to chemotherapy			
Naïve	39 (23.5%)	35 (21.2%)	31 (19.1%)
Non-naïve	127 (76.5%)	130 (78.8%)	131 (80.9%)
Experience of vomiting/retching in previous chemotherapy			
Yes	91 (54.8%)	84 (50.9%)	85 (52.5%)
No	36 (21.7%)	46 (27.9%)	46 (28.4%)
Experience of nausea in previous chemotherapy			
Yes	92 (55.4%)	86 (52.1%)	85 (52.5%)
No	35 (21.1%)	44 (26.7%)	46 (28.4%)
Primary Cancer [a]	n (%) [b]	n (%) [b]	n (%) [c]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts an d polyps)	165 (99.4%)	162 (98.2%)	160 (98.8%)
Acute lymphocytic leukaemia	18 (10.8%)	21 (12.7%)	23 (14.2%)
Nephroblastoma	17 (10.2%)	15 (9.1%)	7 (4.3%)
Rhabdomyosarcoma	17 (10.2%)	8 (4.8%)	13 (8.0%)
Neuroblastoma	13 (7.8%)	10 (6.1%)	11 (6.8%)
Medulloblastoma	14 (8.4%)	10 (6.1%)	9 (5.6%)
B precursor type acute leukaemia	11 (6.6%)	8 (4.8%)	12 (7.4%)
Ewing's sarcoma	5 (3.0%)	11 (6.7%)	9 (5.6%)
Hodgkin's disease	8 (4.8%)	10 (6.1%)	6 (3.7%)
Bone sarcoma	8 (4.8%)	11 (6.7%)	3 (1.9%)
Non-Hodgkin's lymphoma	2 (1.2%)	6 (3.6%)	7 (4.3%)
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage unspecified	1 (0.6%)	8 (4.8%)	2 (1.2%)
Primitive neuroectodermal tumour	4 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)
Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified	4 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Acute myeloid leukaemia	5 (3.0%)	2 (1.2%)	–
Ependymoma malignant	–	2 (1.2%)	5 (3.1%)
Optic tract glioma	1 (0.6%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
T-cell type acute leukaemia	–	2 (1.2%)	5 (3.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)

Analysis population: FAS

[a] Summarized by MedDRA SOC and PTs reported for ≥2% of patients in any treatment group

[b] n = Total number of patients with primary cancer for each SOC and PT. % = Percentage of patients with primary cancer for each SOC and PT.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 19, 14.1.4.2.2.1 改変

2.7.3.3.1.3　抗悪性腫瘍剤の投与状況

2.7.3.3.1.3.1　国内小児 10037050 試験

抗悪性腫瘍剤の投与状況を表 2.7.3.3.1.3.1-1 に示した.

1 コースの抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別の患者の割合は，HEC が 17.2%（10/58 名），MEC が 82.8%（48/58 名）であり，MEC の割合が高かった.

表 2.7.3.3.1.3.1-1　抗悪性腫瘍剤の投与状況（10037050）

Course	Item	Categories and Summary Statistics	N=58 N (%)
Course 1	Number of patients treated with PALO		58 (100.0)
	Emetogenicity	HEC	10 (17.2)
		MEC	48 (82.8)
	Chemotherapeutic agents*	CDDP	4 (6.9)
		CBDCA	19 (32.8)
		CPA	37 (63.8)
Course 2	Number of patients treated with PALO		7 (12.1)
	Emetogenicity	HEC	1 (14.3)
		MEC	6 (85.7)
	Chemotherapeutic agents *	CDDP	0 (0.0)
		CBDCA	6 (85.7)
		CPA	1 (14.3)
Course 3	Number of patients treated with PALO		3 (5.2)
	Emetogenicity	HEC	1 (33.3)
		MEC	2 (66.7)
	Chemotherapeutic agents*	CDDP	0 (0.0)
		CBDCA	2 (66.7)
		CPA	1 (33.3)
Course 4	Number of patients treated with PALO		1 (1.7)
	Emetogenicity	HEC	1 (100.0)
		MEC	0 (0.0)
	Chemotherapeutic agents*	CDDP	0 (0.0)
		CBDCA	0 (0.0)
		CPA	1 (100.0)

Analysis population: FAS
* Counted once or more per patient
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.3.2-1, EX-1-1413-030T 改変

2.7.3.3.1.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 20 μg/kg 群において，1 コースの抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別の患者の割合は，HEC が 29.7%（49/165 名），MEC が 70.3%（116/165 名）であり，MEC の割合が高かった.

2.7.3.3.1.4　治験薬及び副腎皮質ステロイドの投与状況

2.7.3.3.1.4.1　国内小児 10037050 試験

本剤及びデキサメタゾンの投与状況を表 2.7.3.3.1.4.1-1 に示した.

本剤及びデキサメタゾンが投与された患者数は，1 コースで 58 名，2 コースで 7 名，3 コースで 3 名，4 コースで 1 名であった.

表 2.7.3.3.1.4.1-1　本剤及びデキサメタゾンの投与状況（10037050）

Course	Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Total	PALO						
	Total actual dose (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	0.269 (0.173)	0.372 (0.176)	0.508 (0.119)	1.011 (0.209)	0.529 (0.332)
		Median	0.190	0.320	0.495	1.030	0.435
		Range [Min , Max]	[0.11 , 0.70]	[0.24 , 1.00]	[0.33 , 0.75]	[0.65 , 1.46]	[0.11 , 1.46]
	Dexamethasone						
	Total actual dose[a] (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	25.05 (15.57)	26.40 (15.19)	19.80 (0.00)	19.80 (0.00)	23.12 (11.55)
		Median	18.90	19.80	19.80	19.80	19.80
		Range [Min , Max]	[11.4 , 59.4]	[19.8 , 79.2]	[19.8 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[11.4 , 79.2]
	Total number of course	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	1.4 (0.7)	1.3 (0.8)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.2 (0.6)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Range [Min , Max]	[1 , 3]	[1 , 4]	[1 , 1]	[1 , 1]	[1 , 4]
Course 1	All treated population		14 (100.0)	18 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (100.0)
	PALO						
	Fulfill the protocol in the terms of administration	No	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
		Yes	14 (100.0)	18 (100.0)	11 (91.7)	14 (100.0)	57 (98.3)
	Administration route	Intravenous bolus	11 (78.6)	14 (77.8)	12 (100.0)	13 (92.9)	50 (86.2)
		Intravenous drip	3 (21.4)	4 (22.2)	0 (0.0)	1 (7.1)	8 (13.8)
	Total actual dose (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	0.194 (0.042)	0.289 (0.043)	0.508 (0.119)	1.011 (0.209)	0.486 (0.339)
		Median	0.190	0.275	0.495	1.030	0.330
		Range [Min , Max]	[0.11 , 0.27]	[0.24 , 0.37]	[0.33 , 0.75]	[0.65 , 1.46]	[0.11 , 1.46]
	Dexamethasone						
	Fulfill the protocol in the terms of administration[b]	No	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
		Yes	14 (100.0)	17 (94.4)	12 (100.0)	13 (92.9)	56 (96.6)
	Total actual dose[c] (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	18.04 (2.53)	19.80 (0.00)	19.80 (0.00)	19.80 (0.00)	19.38 (1.43)
		Median	18.90	19.80	19.80	19.80	19.80
		Range [Min , Max]	[11.4 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[11.4 , 19.8]
Course 2	All treated population		3 (21.4)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
	PALO						
	Fulfill the protocol in the terms of administration	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)
		Yes	3 (100.0)	4 (100.0)	0 (-)	0 (-)	7 (100.0)
	Administration route	Intravenous bolus	2 (66.7)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	3 (42.9)
		Intravenous drip	1 (33.3)	3 (75.0)	0 (-)	0 (-)	4 (57.1)
	Total actual dose (mg)	N	3	4	0	0	7
		Mean (S.D.)	0.207 (0.021)	0.245 (0.006)	- (-)	- (-)	0.229 (0.024)
		Median	0.200	0.245	-	-	0.240
		Range [Min , Max]	[0.19 , 0.23]	[0.24 , 0.25]	[- , -]	[- , -]	[0.19 , 0.25]
	Dexamethasone						
	Fulfill the protocol in the terms of administration[b]	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)
		Yes	3 (100.0)	4 (100.0)	0 (-)	0 (-)	7 (100.0)
	Total actual dose[c] (mg)	N	3	4	0	0	7
		Mean (S.D.)	19.50 (0.52)	19.80 (0.00)	- (-)	- (-)	19.67 (0.34)
		Median	19.80	19.80	-	-	19.80
		Range [Min , Max]	[18.9 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[- , -]	[- , -]	[18.9 , 19.8]

表 2.7.3.3.1.4.1-1　本剤及びデキサメタゾンの投与状況（10037050）（続き）

Course	Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Course 3	All treated population		2 (14.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
	PALO						
	Fulfill the protocol in the terms of administration	No	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)
		Yes	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)
	Administration route	Intravenous bolus	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)
		Intravenous drip	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)
	Total actual dose (mg)	N	2	1	0	0	3
		Mean (S.D.)	0.220 (0.028)	0.260 (-)	- (-)	- (-)	0.233 (0.031)
		Median	0.220	0.260	-	-	0.240
		Range [Min , Max]	[0.20 , 0.24]	[0.26 , 0.26]	[- , -]	[- , -]	[0.20 , 0.26]
	Dexamethasone						
	Fulfill the protocol in the terms of administration [b]	No	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)
		Yes	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)
	Total actual dose [c] (mg)	N	2	1	0	0	3
		Mean (S.D.)	19.80 (0.00)	19.80 (-)	- (-)	- (-)	19.80 (0.00)
		Median	19.80	19.80	-	-	19.80
		Range [Min , Max]	[19.8 , 19.8]	[19.8 , 19.8]	[- , -]	[- , -]	[19.8 , 19.8]
Course 4	All treated population		0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	PALO						
	Fulfill the protocol in the terms of administration	No	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)
		Yes	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0)
	Administration route	Intravenous bolus	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)
		Intravenous drip	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0)
	Total actual dose (mg)	N	0	1	0	0	1
		Mean (S.D.)	- (-)	0.250 (-)	- (-)	- (-)	0.250 (-)
		Median	-	0.250	-	-	0.250
		Range [Min , Max]	[- , -]	[0.25 , 0.25]	[- , -]	[- , -]	[0.25 , 0.25]
	Dexamethasone						
	Fulfill the protocol in the terms of administration [b]	No	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)
		Yes	0 (-)	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0)
	Total actual dose [c] (mg)	N	0	1	0	0	1
		Mean (S.D.)	- (-)	19.80 (-)	- (-)	- (-)	19.80 (-)
		Median	-	19.80	-	-	19.80
		Range [Min , Max]	[- , -]	[19.8 , 19.8]	[- , -]	[- , -]	[19.8 , 19.8]

Analysis population: FAS

[a] Total actual dose from Day 1 to Day 3 in all courses

[b] "Yes" when all administrations from Day 1 to Day 3 were fulfilled and "No" when not all were fulfilled

[c] Total actual dose from Day 1 to Day 3 in each course

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.3.1-1 改変

2.7.3.3.1.4.2　海外小児 PALO-10-20 試験

治験薬及び副腎皮質ステロイドの投与状況を表 2.7.3.3.1.4.2-1 に示した.

FAS の PALO 20 μg/kg 群の患者のうち，99.4%（164/165 名）に本剤が投与され，0.6%（1/165 名）にオンダンセトロンが投与された.

PALO 20 μg/kg 群において，副腎皮質ステロイドは約半数の患者（92/165 名）に投与された.

表 2.7.3.3.1.4.2-1　治験薬及び副腎皮質ステロイドの投与状況（PALO-10-20）

Medication category	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162) n (%)
Study drug: Palonosetron	165 (99.4%)	164 (99.4%)	1 (0.6%) *
Study drug: Ondansetron	1 (0.6%)	1 (0.6%)	162 (100%)
Adjuvant Corticosteroid			
With steroids	90	92	89
No steroids	76	73	73

Analysis population: FAS
n = Total number of patients treated with at least one medication of the category.
% = Percentage of patients treated with at least one medication of the category.
* One patient randomized to ondansetron was treated with palonosetron 10 mcg/kg during Cycle 4.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 20, Table 63 改変

2.7.3.3.1.5　制吐処置薬（レスキュー）の投与状況

2.7.3.3.1.5.1　国内小児 10037050 試験

試験期間中に制吐処置薬を投与した患者の割合は，17.2%（10/58 名）であった．

2.7.3.3.1.5.2　海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 20 μg/kg 群において，試験期間中に制吐処置薬を投与した患者の割合は，67.9%（112/165 名）であった．

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項には，国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の PALO 20 μg/kg 群について，主な有効性の結果を記載した．なお，1 コースの CR 率については，国内小児 10037050 試験との比較可能性を考慮し，海外小児 PALO-10-20 試験で Day 1 にのみ HEC 又は MEC を投与する化学療法レジメンを受けた患者集団の結果もあわせて記載した．

2.7.3.3.2.1　1 コースの CR 率

2.7.3.3.2.1.1　国内小児 10037050 試験

1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.2.1.1-1 に示した．

1 コースの CR 率は，全期間で 58.6%（34/58 名），急性期で 72.4%（42/58 名），遅発期で 63.8%（37/58 名）であった．

表 2.7.3.3.2.1.1-1　1 コースの CR 率（10037050）

Phase (hrs)	N=58	
	Patients with CR N (%)	95%CI *
Overall phase (0-120)	34 (58.6)	44.9-71.4
Acute phase (0-24)	42 (72.4)	59.1-83.3
Delayed phase (24-120)	37 (63.8)	50.1-76.0

Analysis population: FAS
* Clopper pearson
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 改変

2.7.3.3.2.1.2　海外小児 PALO-10-20 試験

1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.2.1.2-1 に示した．

PALO 20 μg/kg 群の 1 コースの CR 率は，FAS 全体では，全期間で 32.7%（54/165 名），急性期で 59.4%（98/165 名），遅発期で 38.8%（64/165 名）であった．Day 1 にのみ HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率は，全期間で 51.8%（43/83 名），急性期で 74.7%（62/83 名），遅発期で 61.4%（51/83 名）であった．Day 1 にのみ HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率は，いずれの期間でも FAS 全体に比べ高かった．

表 2.7.3.3.2.1.2-1　1 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
All patients			
Number of Patients	166	165	162
Overall phase			
Patients with CR	39 (23.5%)	54 (32.7%)	39 (24.1%)
Wilson 95% CI of CR	[17.4% - 30.8%]	[25.8% - 40.5%]	[17.9% - 31.5%]
Acute phase			
Patients with CR	90 (54.2%)	98 (59.4%)	95 (58.6%)
Wilson 95% CI of CR	[46.3% - 61.9%]	[51.5% - 66.9%]	[50.6% - 66.2%]
Delayed phase			
Patients with CR	48 (28.9%)	64 (38.8%)	46 (28.4%)
Wilson 95% CI of CR	[22.3% - 36.5%]	[31.4% - 46.7%]	[21.7% - 36.1%]
Patients Undergoing Chemotherapy Only on Day 1			
Number of Patients	79	83	92
Overall phase			
Patients with CR	29 (36.7%)	43 (51.8%)	39 (42.4%)
Wilson 95% CI of CR	[26.4% - 48.4%]	[40.6% - 62.8%]	[32.3% - 53.1%]
Acute phase			
Patients with CR	52 (65.8%)	62 (74.7%)	62 (67.4%)
Wilson 95% CI of CR	[54.2% - 75.9%]	[63.8% - 83.3%]	[56.7% - 76.6%]
Delayed phase			
Patients with CR	36 (45.6%)	51 (61.4%)	45 (48.9%)
Wilson 95% CI of CR	[34.5% - 57.1%]	[50.1% - 71.7%]	[38.4% - 59.5%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 24, Table 34, Table 36, Table 59, Table 60, Table 61 改変

2.7.3.3.2.2　2～4 コースの CR 率

2.7.3.3.2.2.1　国内小児 10037050 試験

2～4 コースの CR 率を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した．

全期間 CR 率は，2 コースで 71.4%（5/7 名），3 コースで 33.3%（1/3 名），4 コースで 0.0%（0/1 名）であった．2 コースでは，1 コースとおおむね同様の有効性が得られた．3 及び 4 コースの CR 率は 1 及び 2 コースよりも低い結果となった．

表 2.7.3.3.2.2.1-1　2～4 コースの CR 率（10037050）

Course	Phase (hrs)		N=58
Course 2		Number of patients	7
	Overall phase (0-120)	Patients with CR	5 (71.4)
		95% CI *	[29.0 - 96.3]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	7 (100.0)
		95% CI *	[59.0 - 100.0]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	5 (71.4)
		95% CI *	[29.0 - 96.3]
Course 3		Number of patients	3
	Overall phase (0-120)	Patients with CR	1 (33.3)
		95% CI *	[0.8 - 90.6]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	3 (100.0)
		95% CI *	[29.2 - 100.0]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (33.3)
		95% CI *	[0.8 - 90.6]
Course 4		Number of patients	1
	Overall phase (0-120)	Patients with CR	0 (0.0)
		95% CI *	[0.0 - 97.5]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	0 (0.0)
		95% CI *	[0.0 - 97.5]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (100.0)
		95% CI *	[2.5 - 100.0]

Analysis population: FAS
* Clopper pearson
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.2.1-1 改変

2.7.3.3.2.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

2～4 コースの CR 率を表 2.7.3.3.2.2.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の全期間 CR 率は, 2 コースで 35.6%（32/90 名）, 3 コースで 40.7%（24/59 名）, 4 コースで 29.0%（9/31 名）であり，2 コース以降でも 1 コースと同程度の有効性が確認された.

表 2.7.3.3.2.2.2-1　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Overall Phase			
Patients with CR	27 (33.3%)	32 (35.6%)	25 (29.1%)
Wilson 95% CI	[23.5% - 44.8%]	[25.9% - 46.4%]	[20.0% - 40.0%]
Acute Phase			
Patients with CR	54 (66.7%)	59 (65.6%)	51 (59.3%)
Wilson 95% CI	[55.2% - 76.5%]	[54.7% - 75.1%]	[48.2% - 69.6%]
Delayed Phase			
Patients with CR	29 (35.8%)	35 (38.9%)	28 (32.6%)
Wilson 95% CI	[25.7% - 47.3%]	[29.0% - 49.8%]	[23.1% - 43.6%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Overall Phase			
Patients with CR	12 (27.9%)	24 (40.7%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[15.8% - 43.9%]	[28.3% - 54.2%]	[15.5% - 43.0%]
Acute Phase			
Patients with CR	19 (44.2%)	48 (81.4%)	28 (63.6%)
Wilson 95% CI	[29.4% - 60.0%]	[68.7% - 89.9%]	[47.7% - 77.2%]
Delayed Phase			
Patients with CR	13 (30.2%)	25 (42.4%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[17.7% - 46.3%]	[29.8% - 55.9%]	[15.5% - 43.0%]

表 2.7.3.3.2.2.2-1　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Overall Phase			
Patients with CR	4 (21.1%)	9 (29.0%)	4 (21.1%)
Wilson 95% CI	[7.0% - 46.1%]	[14.9% - 48.2%]	[7.0% - 46.1%]
Acute Phase			
Patients with CR	9 (47.4%)	20 (64.5%)	10 (52.6%)
Wilson 95% CI	[25.2% - 70.5%]	[45.4% - 80.2%]	[29.5% - 74.8%]
Delayed Phase			
Patients with CR	6 (31.6%)	10 (32.3%)	5 (26.3%)
Wilson 95% CI	[13.6% - 56.5%]	[17.3% - 51.5%]	[10.1% - 51.4%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 50 改変

2.7.3.3.2.3　1 コースの他の副次評価項目

2.7.3.3.2.3.1　国内小児 10037050 試験

1 コースの他の副次評価項目の結果を表 2.7.3.3.2.3.1-1 に示した.

1 コースの全期間において，嘔吐なしの患者の割合は 65.5%（38/58 名），嘔吐性事象なしの患者の割合は 58.6%（34/58 名），制吐処置なしの患者の割合は 87.9%（51/58 名），悪心なしの患者の割合は 34.6%（9/26 名）であった.

1 コースの他の副次評価項目のいずれについても, 1 コースの CR 率と同様に一定の有効性が確認された.

表 2.7.3.3.2.3.1-1　1 コースの他の副次評価項目の結果（10037050）

Efficacy Endpoints Phase (hrs)	N=58	
	N (%)	95%CI [a]
Patients with no vomiting		
Overall phase (0-120)	38 (65.5)	51.9 - 77.5
Acute phase (0-24)	46 (79.3)	66.6 - 88.8
Delayed phase (24-120)	43 (74.1)	61.0 - 84.7
Patients with no emetic episode		
Overall phase (0-120)	34 (58.6)	44.9 - 71.4
Acute phase (0-24)	42 (72.4)	59.1 - 83.3
Delayed phase (24-120)	38 (65.5)	51.9 - 77.5
Patients with no rescue medication		
Overall phase (0-120)	51 (87.9)	76.7 - 95.0
Acute phase (0-24)	54 (93.1)	83.3 - 98.1
Delayed phase (24-120)	51 (87.9)	76.7 - 95.0
Patients with no nausea	N=26 [b]	
Overall phase (0-120)	9 (34.6)	17.2 - 55.7
Acute phase (0-24)	13 (50.0)	29.9 - 70.1
Delayed phase (24-120)	11 (42.3)	23.4 - 63.1

Analysis population: FAS
[a] Clopper pearson
[b] 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

2.7.3.3.2.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

1 コースの他の副次評価項目の結果を表 2.7.3.3.2.3.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の 1 コースの全期間において, 嘔吐なしの患者の割合は 69.1%（114/165 名）, 嘔吐性事象なしの患者の割合は 63.6%（105/165 名）, 制吐処置なしの患者の割合は 41.8%（69/165 名）, 悪心なしの患者の割合は 58.3%（56/96 名）であった.

1 コースのこれらの副次評価項目の割合は, PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して最も高い傾向にあった.

表 2.7.3.3.2.3.2-1　1 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Proportion of Patients without Vomiting			
Overall phase			
Patients with No Vomiting	98 (59.0%)	114 (69.1%)	83 (51.2%)
Wilson 95% CI	[51.1% - 66.5%]	[61.4% - 75.9%]	[43.3% - 59.1%]
Acute phase			
Patients with No Vomiting	133 (80.1%)	138 (83.6%)	119 (73.5%)
Wilson 95% CI	[73.1% - 85.7%]	[76.9% - 88.8%]	[65.8% - 79.9%]
Delayed phase			
Patients with No Vomiting	113 (68.1%)	122 (73.9%)	94 (58.0%)
Wilson 95% CI	[60.3% - 75.0%]	[66.4% - 80.3%]	[50.0% - 65.6%]
Proportion of Patients without Emetic Episode			
Overall phase			
Patients with No Emetic Episodes	87 (52.4%)	105 (63.6%)	74 (45.7%)
Wilson 95% CI	[44.5% - 60.2%]	[55.8% - 70.9%]	[37.9% - 53.7%]
Acute phase			
Patients with No Emetic Episodes	122 (73.5%)	132 (80.0%)	111 (68.5%)
Wilson 95% CI	[66.0% - 79.9%]	[72.9% - 85.7%]	[60.7% - 75.5%]
Delayed phase			
Patients with No Emetic Episodes	102 (61.4%)	113 (68.5%)	86 (53.1%)
Wilson 95% CI	[53.6% - 68.8%]	[60.7% - 75.4%]	[45.1% - 60.9%]
Proportion of Patients without Antiemetic Rescue Medication			
Overall phase			
Patients with No Rescue Medication	60 (36.1%)	69 (41.8%)	54 (33.3%)
Wilson 95% CI	[28.9% - 44.0%]	[34.3% - 49.8%]	[26.2% - 41.2%]
Acute phase			
Patients with No Rescue Medication	115 (69.3%)	124 (75.2%)	123 (75.9%)
Wilson 95% CI	[61.6% - 76.1%]	[67.7% - 81.4%]	[685% - 82.1%]
Delayed phase			
Patients with No Rescue Medication	64 (38.6%)	75 (45.5%)	57 (35.2%)
Wilson 95% CI	[31.2% - 46.4%]	[37.8% - 53.4%]	[28.0% - 43.1%]
Proportion of Patients without Nausea, Patients aged ≥6 years	N=97	N=96	N=93
Overall phase			
Patients with No Nausea	46 (47.4%)	56 (58.3%)	40 (43.0%)
Wilson 95% CI	[37.3% - 57.8%]	[47.8% - 68.2%]	[32.9% - 53.7%]
Acute phase			
Patients with No Nausea	63 (64.9%)	69 (71.9%)	62 (66.7%)
Wilson 95% CI	[54.5% - 74.2%]	[61.6% - 80.3%]	[56.0% - 75.9%]
Delayed phase			
Patients with No Nausea	55 (56.7%)	63 (65.6%)	47 (50.5%)
Wilson 95% CI	[46.3% - 66.6%]	[55.2% - 74.8%]	[40.0% - 61.0%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 38, Table 40, Table 42, Table 44 改変

2.7.3.3.2.4　2～4 コースの他の副次評価項目

2.7.3.3.2.4.1　国内小児 10037050 試験

2～4 コースの他の副次評価項目の結果を表 2.7.3.3.2.4.1-1 に示した.

嘔吐なしの患者の割合は，2 コースの全期間で 85.7%（6/7 名），3 コースの全期間で 33.3%（1/3 名），4 コースの全期間で 0.0%（0/1 名）であった.

嘔吐性事象なしの患者の割合は, 2 コースの全期間で 71.4%（57 名）, 3 コースの全期間で 33.3%（1/3 名），4 コースの全期間で 0.0%（0/1 名）であった.

制吐処置なしの患者の割合は，いずれのコースでも全期間で 100%であった.

2 コースに移行した 6 歳以上の患者がいなかったため，悪心なしの患者の割合は評価できなかった.

2 コースでは，1 コースとおおむね同様の有効性が確認された.

表 2.7.3.3.2.4.1-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（10037050）

Efficacy Endpoints	N (%)	95%CI *
Patients without vomiting		
Course 2	N=7	
Overall phase (0-120)	6 (85.7)	42.1 - 99.6
Acute phase (0-24)	7 (100.0)	59.0 - 100.0
Delayed phase (24-120)	6 (85.7)	42.1 - 99.6
Course 3	N=3	
Overall phase (0-120)	1 (33.3)	0.8 - 90.6
Acute phase (0-24)	3 (100.0)	29.2 - 100.0
Delayed phase (24-120)	1 (33.3)	0.8 - 90.6
Course 4	N=1	
Overall phase (0-120)	0 (0.0)	0.0 - 97.5
Acute phase (0-24)	0 (0.0)	0.0 - 97.5
Delayed phase (24-120)	1 (100.0)	2.5 - 100.0
Patients with no emetic episode		
Course 2	N=7	
Overall phase (0-120)	5 (71.4)	29.0 - 96.3
Acute phase (0-24)	7 (100.0)	59.0 - 100.0
Delayed phase (24-120)	5 (71.4)	29.0 - 96.3
Course 3	N=3	
Overall phase (0-120)	1 (33.3)	0.8 - 90.6
Acute phase (0-24)	3 (100.0)	29.2 - 100.0
Delayed phase (24-120)	1 (33.3)	0.8 - 90.6
Course 4	N=1	
Overall phase (0-120)	0 (0.0)	0.0 - 97.5
Acute phase (0-24)	0 (0.0)	0.0 - 97.5
Delayed phase (24-120)	1 (100.0)	2.5 - 100.0
Patients with no rescue medication		
Course 2	N=7	
Overall phase (0-120)	7 (100.0)	59.0 - 100.0
Acute phase (0-24)	7 (100.0)	59.0 - 100.0
Delayed phase (24-120)	7 (100.0)	59.0 - 100.0
Course 3	N=3	
Overall phase (0-120)	3 (100.0)	29.2 - 100.0
Acute phase (0-24)	3 (100.0)	29.2 - 100.0
Delayed phase (24-120)	3 (100.0)	29.2 - 100.0
Course 4	N=1	
Overall phase (0-120)	1 (100.0)	2.5 - 100.0
Acute phase (0-24)	1 (100.0)	2.5 - 100.0
Delayed phase (24-120)	1 (100.0)	2.5 - 100.0
Patients with no nausea		
Course 2	N=0	

Analysis population: FAS

* Clopper pearson

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.2.2-1，表 11.4.1.2.2.3-1，表 11.4.1.2.2.4-1 改変

2.7.3.3.2.4.2　　海外小児 PALO-10-20 試験

2～4 コースの他の副次評価項目の結果を表 2.7.3.3.2.4.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の全期間において，嘔吐なしの患者の割合は，2 コースで 77.8%（70/90 名），3 コースで 88.1%（52/59 名），4 コースで 80.6%（25/31 名）であった．同様に，嘔吐性事象なしの患者の割合は，2 コースで 76.7%（69/90 名），3 コースで 84.7%（50/59 名），4 コースで 77.4%（24/31 名），制吐処置なしの患者の割合は，2 コースで 40.0%（36/90 名），3 コースで 47.5%（28/59 名），4 コースで 32.3%（10/31 名），悪心なしの患者の割合は，2 コースで 71.4%（40/56 名），3 コースで 81.1%（30/37 名），4 コースで 72.7%（16/22 名）であった.

4 コースまでの繰り返し投与において，本剤（PALO 20 μg/kg 群）の有効性は維持されていることが確認された.

表 2.7.3.3.2.4.2-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Patients without vomiting			
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Overall Phase			
Patients without vomiting	59 (72.8%)	70 (77.8%)	54 (62.8%)
Wilson 95% CI	[61.6% - 81.9%]	[67.5% - 85.6%]	[51.6% - 72.8%]
Acute Phase			
Patients without vomiting	69 (85.2%)	79 (87.8%)	66 (76.7%)
Wilson 95% CI	[75.2% - 91.8%]	[78.8% - 93.4%]	[66.2% - 84.9%]
Delayed Phase			
Patients without vomiting	66 (81.5%)	75 (83.3%)	65 (75.6%)
Wilson 95% CI	[71.0% - 88.9%]	[73.7% - 90.1%]	[64.9% - 83.9%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Overall Phase			
Patients without vomiting	29 (67.4%)	52 (88.1%)	28 (63.6%)
Wilson 95% CI	[51.3% - 80.5%]	[76.5% - 94.7%]	[47.7% - 77.2%]
Acute Phase			
Patients without vomiting	33 (76.7%)	56 (94.9%)	36 (81.8%)
Wilson 95% CI	[61.0% - 87.7%]	[84.9% - 98.7%]	[66.8% - 91.3%]
Delayed Phase			
Patients without vomiting	35 (81.4%)	52 (88.1%)	31 (70.5%)
Wilson 95% CI	[66.1% - 91.1%]	[76.5% - 94.7%]	[54.6% - 82.8%]
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Overall Phase			
Patients without vomiting	14 (73.7%)	25 (80.6%)	10 (52.6%)
Wilson 95% CI	[48.6% - 89.9%]	[61.9% - 91.9%]	[29.5% - 74.8%]
Acute Phase			
Patients without vomiting	15 (78.9%)	27 (87.1%)	13 (68.4%)
Wilson 95% CI	[53.9% - 93.0%]	[69.2% - 95.8%]	[43.5% - 86.4%]
Delayed Phase			
Patients without vomiting	15 (78.9%)	27 (87.1%)	14 (73.7%)
Wilson 95% CI	[53.9% - 93.0%]	[69.2% - 95.8%]	[48.6% - 89.9%]

表 2.7.3.3.2.4.2-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Patients without emetic episodes			
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Overall Phase			
Patients without emetic episodes	58 (71.6%)	69 (76.7%)	52 (60.5%)
Wilson 95% CI	[60.3% - 80.8%]	[66.3% - 84.7%]	[49.3% - 70.7%]
Acute Phase			
Patients without emetic episodes	67 (82.7%)	79 (87.8%)	64 (74.4%)
Wilson 95% CI	[72.4% - 89.9%]	[78.8% - 93.4%]	[63.7% - 82.9%]
Delayed Phase			
Patients without emetic episodes	66 (81.5%)	72 (80.0%)	63 (73.3%)
Wilson 95% CI	[71.0% - 88.9%]	[70.0% - 87.4%]	[62.4% - 82.0%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Overall Phase			
Patients without emetic episodes	28 (65.1%)	50 (84.7%)	27 (61.4%)
Wilson 95% CI	[49.0% - 78.5%]	[72.5% - 92.4%]	[45.5% - 75.3%]
Acute Phase			
Patients without emetic episodes	32 (74.4%)	56 (94.9%)	35 (79.5%)
Wilson 95% CI	[58.5% - 86.0%]	[84.9% - 98.7%]	[64.2% - 89.7%]
Delayed Phase			
Patients without emetic episodes	35 (81.4%)	50 (84.7%)	30 (68.2%)
Wilson 95% CI	[66.1% - 91.1%]	[72.5% - 92.4%]	[52.3% - 80.9%]
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Overall Phase			
Patients without emetic episodes	14 (73.7%)	24 (77.4%)	9 (47.4%)
Wilson 95% CI	[48.6% - 89.9%]	[58.5% - 89.7%]	[25.2% - 70.5%]
Acute Phase			
Patients without emetic episodes	15 (78.9%)	27 (87.1%)	13 (68.4%)
Wilson 95% CI	[53.9% - 93.0%]	[69.2% - 95.8%]	[43.5% - 86.4%]
Delayed Phase			
Patients without emetic episodes	15 (78.9%)	26 (83.9%)	12 (63.2%)
Wilson 95% CI	[53.9% - 93.0%]	[65.5% - 93.9%]	[38.6% - 82.8%]
Patients without Rescue Medication			
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Overall Phase			
Patients without Rescue Medication	32 (39.5%)	36 (40.0%)	28 (32.6%)
Wilson 95% CI	[29.0% - 51.0%]	[30.0% - 50.9%]	[23.1% - 43.6%]
Acute Phase			
Patients without Rescue Medication	58 (71.6%)	63 (70.0%)	62 (72.1%)
Wilson 95% CI	[60.3% - 80.8%]	[59.3% - 79.0%]	[61.2% - 81.0%]
Delayed Phase			
Patients without Rescue Medication	33 (40.7%)	40 (44.4%)	31 (36.0%)
Wilson 95% CI	[30.1% - 52.2%]	[34.1% - 55.3%]	[26.2% - 47.2%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Overall Phase			
Patients without Rescue Medication	14 (32.6%)	28 (47.5%)	13 (29.5%)
Wilson 95% CI	[19.5% - 48.7%]	[34.5% - 60.8%]	[17.2% - 45.4%]
Acute Phase			
Patients without Rescue Medication	23 (53.5%)	50 (84.7%)	32 (72.7%)
Wilson 95% CI	[37.8% - 68.5%]	[72.5% - 92.4%]	[57.0% - 84.5%]
Delayed Phase			
Patients without Rescue Medication	14 (32.6%)	29 (49.2%)	13 (29.5%)
Wilson 95% CI	[19.5% - 48.7%]	[36.1% - 62.4%]	[17.2% - 45.4%]

表 2.7.3.3.2.4.2-1　2～4 コースの他の副次評価項目の結果（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Overall Phase			
Patients without Rescue Medication	5 (26.3%)	10 (32.3%)	4 (21.1%)
Wilson 95% CI	[10.1% - 51.4%]	[17.3% - 51.5%]	[7.0% - 46.1%]
Acute Phase			
Patients without Rescue Medication	10 (52.6%)	23 (74.2%)	10 (52.6%)
Wilson 95% CI	[29.5% - 74.8%]	[55.1% - 87.5%]	[29.5% - 74.8%]
Delayed Phase			
Patients without Rescue Medication	6 (31.6%)	10 (32.3%)	5 (26.3%)
Wilson 95% CI	[13.6% - 56.5%]	[17.3% - 51.5%]	[10.1% - 51.4%]
Patients without nausea, patients aged ≥6 years			
CYCLE 2	N=44	N=56	N=45
Overall Phase			
Patients without nausea	25 (56.8%)	40 (71.4%)	25 (55.6%)
Wilson 95% CI	[41.1% - 71.3%]	[57.6% - 82.3%]	[40.1% - 70.0%]
Acute Phase			
Patients without nausea	32 (72.7%)	45 (80.4%)	33 (73.3%)
Wilson 95% CI	[57.0% - 84.5%]	[67.2% - 89.3%]	[57.8% - 84.9%]
Delayed Phase			
Patients without nausea	29 (65.9%)	43 (76.8%)	32 (71.1%)
Wilson 95% CI	[50.0% - 79.1%]	[63.3% - 86.6%]	[55.5% - 83.2%]
CYCLE 3	N=23	N=37	N=24
Overall Phase			
Patients without nausea	17 (73.9%)	30 (81.1%)	15 (62.5%)
Wilson 95% CI	[51.3% - 88.9%]	[64.3% - 91.4%]	[40.8% - 80.5%]
Acute Phase			
Patients without nausea	19 (82.6%)	35 (94.6%)	17 (70.8%)
Wilson 95% CI	[60.5% - 94.3%]	[80.5% - 99.1%]	[48.8% - 86.6%]
Delayed Phase			
Patients without nausea	20 (87.0%)	31 (83.8%)	17 (70.8%)
Wilson 95% CI	[65.3% - 96.6%]	[67.3% - 93.2%]	[48.8% - 86.6%]
CYCLE 4	N=9	N=22	N=10
Overall Phase			
Patients without nausea	5 (55.6%)	16 (72.7%)	7 (70.0%)
Wilson 95% CI	[22.7% - 84.7%]	[49.6% - 88.4%]	[35.4% - 91.9%]
Acute Phase			
Patients without nausea	5 (55.6%)	19 (86.4%)	7 (70.0%)
Wilson 95% CI	[22.7% - 84.7%]	[64.0% - 96.4%]	[35.4% - 91.9%]
Delayed Phase			
Patients without nausea	7 (77.8%)	17 (77.3%)	9 (90.0%)
Wilson 95% CI	[40.2% - 96.1%]	[54.2% - 91.3%]	[54.1% - 99.5%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 52, Table 53, Table 54, Table 55 改変

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　年齢層別

2.7.3.3.3.1.1　国内小児 10037050 試験

年齢層別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.1.1-1 に示した.

年齢層別の 1 コースの全期間 CR 率は，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，それぞれ 64.3%（9/14 名），61.1%（11/18 名），50.0%（6/12 名），57.1%（8/14 名）であり，年齢による有効性への影響は大きくなかった.

表 2.7.3.3.3.1.1-1　年齢層別の 1 コースの CR 率（10037050）

Phase (hrs)		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)
Overall phase (0-120)	Patients with CR	9 (64.3)	11 (61.1)	6 (50.0)	8 (57.1)
	95% CI *	[35.1 - 87.2]	[35.7 - 82.7]	[21.1 - 78.9]	[28.9 - 82.3]
Acute phase (0-24)	Patients with CR	11 (78.6)	14 (77.8)	8 (66.7)	9 (64.3)
	95% CI *	[49.2 - 95.3]	[52.4 - 93.6]	[34.9 - 90.1]	[35.1 - 87.2]
Delayed phase (24-120)	Patients with CR	10 (71.4)	12 (66.7)	7 (58.3)	8 (57.1)
	95% CI *	[41.9 - 91.6]	[41.0 - 86.7]	[27.7 - 84.8]	[28.9 - 82.3]

Analysis population: FAS
* Clopper pearson
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 改変

2.7.3.3.3.1.2　海外小児 PALO-10-20 試験

年齢層別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.1.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の 1 コースの全期間 CR 率は，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 歳以下で，それぞれ 40.0%（6/15 名），38.9%（21/54 名），26.1%（12/46 名），30.0%（15/50 名）であり，年齢による明らかな違いはなかった.

表 2.7.3.3.3.1.2-1　年齢層別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Overall phase			
Age <2 years			
Number of Patients	15	15	15
Patients with CR	0 (0.0%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[0.0% - 25.3%]	[17.5% - 67.1%]	[2.3% - 41.6%]
Age 2 up to <6 years			
Number of Patients	54	54	54
Patients with CR	16 (29.6%)	21 (38.9%)	16 (29.6%)
Wilson 95% CI of CR rate	[18.4% - 43.8%]	[26.2% - 53.1%]	[18.4% - 43.8%]
Age 6 up to <12 years			
Number of Patients	46	46	44
Patients with CR	8 (17.4%)	12 (26.1%)	14 (31.8%)
Wilson 95% CI of CR rate	[8.3% - 32.0%]	[14.8% - 41.4%]	[19.1% - 47.7%]
Age 12 up to <17 years			
Number of Patients	51	50	49
Patients with CR	15 (29.4%)	15 (30.0%)	7 (14.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[17.9% - 44.0%]	[18.3% - 44.8%]	[6.4% - 27.9%]
Acute phase			
Age <2 years			
Number of Patients	15	15	15
Patients with CR	7 (46.7%)	9 (60.0%)	8 (53.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[22.2% - 72.6%]	[32.9% - 82.5%]	[27.4% - 77.7%]
Age 2 up to <6 years			
Number of Patients	54	54	54
Patients with CR	38 (70.4%)	40 (74.1%)	32 (59.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[56.2% - 81.6%]	[60.1% - 84.6%]	[45.1% - 72.1%]
Age 6 up to <12 years			
Number of Patients	46	46	44
Patients with CR	19 (41.3%)	23 (50.0%)	26 (59.1%)
Wilson 95% CI of CR rate	[27.3% - 56.7%]	[35.1% - 64.9%]	[43.3% - 73.3%]
Age 12 up to <17 years			
Number of Patients	51	50	49
Patients with CR	26 (51.0%)	26 (52.0%)	29 (59.2%)
Wilson 95% CI of CR rate	[36.8% - 65.0%]	[37.6% - 66.1%]	[44.3% - 72.7%]

表 2.7.3.3.3.1.2-1　年齢層別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Delayed phase			
Age <2 years			
Number of Patients	15	15	15
Patients with CR	1 (6.7%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[0.3% - 34.0%]	[17.5% - 67.1%]	[2.3% - 41.6%]
Age 2 to <6 years			
Number of Patients	54	54	54
Patients with CR	19 (35.2%)	25 (46.3%)	20 (37.0%)
Wilson 95% CI of CR rate	[23.0% - 49.4%]	[32.8% - 60.3%]	[24.6% - 51.3%]
Age 6 to <12 years			
Number of Patients	46	46	44
Patients with CR	11 (23.9%)	13 (28.3%)	16 (36.4%)
Wilson 95% CI of CR rate	[13.1% - 39.1%]	[16.5% - 43.7%]	[22.8% - 52.3%]
Age 12 to <17 years			
Number of Patients	51	50	49
Patients with CR	17 (33.3%)	20 (40.0%)	8 (16.3%)
Wilson 95% CI of CR rate	[21.1% - 48.0%]	[26.7% - 54.8%]	[7.8% - 30.2%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 28, Table 34, Table 36 改変

2.7.3.3.3.2　性別

2.7.3.3.3.2.1　国内小児 10037050 試験

性別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.2.1-1 に示した.

性別の全期間 CR 率は，男性で 61.1%（22/36 名），女性で 54.5%（12/22 名）であり，性別による有効性への影響は大きくなかった.

表 2.7.3.3.3.2.1-1　性別の 1 コースの CR 率（10037050）

Phase (hrs)		Male (N=36)	Female (N=22)
Overall phase (0-120)	Patients with CR	22 (61.1)	12 (54.5)
	95% CI *	[43.5 - 76.9]	[32.2 - 75.6]
Acute phase (0-24)	Patients with CR	26 (72.2)	16 (72.7)
	95% CI *	[54.8 - 85.8]	[49.8 - 89.3]
Delayed phase (24-120)	Patients with CR	22 (61.1)	15 (68.2)
	95% CI *	[43.5 - 76.9]	[45.1 - 86.1]

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

2.7.3.3.3.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

性別の 1 コースの急性期 CR 率を表 2.7.3.3.3.2.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の性別の急性期 CR 率は，男性で 55.3%（42/76 名），女性で 62.9%（56/89 名），であり，性別による明らかな違いはなかった.

表 2.7.3.3.3.2.2-1　性別の 1 コースの急性期 CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Males			
Number of Patients	88	76	98
Patients with CR	51 (58.0%)	42 (55.3%)	53 (54.1%)
Wilson 95% CI of CR	[47.0% - 68.2%]	[43.5% - 66.5%]	[43.7% - 64.1%]
Females			
Number of Patients	78	89	64
Patients with CR	39 (50.0%)	56 (62.9%)	42 (65.6%)
Wilson 95% CI of CR	[38.6% - 61.4%]	[52.0% - 72.7%]	[52.6% - 76.8%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 31

2.7.3.3.3.3　催吐性リスク別及び抗悪性腫瘍剤別

2.7.3.3.3.3.1　国内小児 10037050 試験

抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.3.1-1 に示した.

抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別の全期間 CR 率は, HEC で 20.0%（2/10 名）, MEC で 66.7%（32/48 名）であり，患者数の違いはあるが HEC の方が低かった.

表 2.7.3.3.3.3.1-1　催吐性リスク別の 1 コースの CR 率（10037050）

Phase (hrs)		HEC (N=10)	MEC (N=48)
Overall phase (0-120)	Patients with CR	2 (20.0)	32 (66.7)
	95% CI *	[2.5 - 55.6]	[51.6 - 79.6]
Acute phase (0-24)	Patients with CR	5 (50.0)	37 (77.1)
	95% CI *	[18.7 - 81.3]	[62.7 - 88.0]
Delayed phase (24-120)	Patients with CR	2 (20.0)	35 (72.9)
	95% CI *	[2.5 - 55.6]	[58.2 - 84.7]

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

抗悪性腫瘍剤別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.3.1-2 に示した.

抗悪性腫瘍剤別の全期間 CR 率は，CDDP で 25.0%（1/4 名），CBDCA で 73.7%（14/19 名），CPA（1500 mg/m^2 以上）で 16.7%（1/6 名），CPA（1500 mg/m^2 未満）で 61.3%（19/31 名）であり，CBDCA 及び CPA（1500 mg/m^2 未満）の CR 率が他より高かったが，CDDP を投与した患者でも 1 名に CR が得られた.

表 2.7.3.3.3.3.1-2　抗悪性腫瘍剤別の 1 コースの CR 率（10037050）

Chemotherapeutic agents [a]	Phase (hrs)		N=58
CDDP		Number of patients	4
	Overall phase (0-120)	Patients with CR	1 (25.0)
		95% CI [b]	[0.6 - 80.6]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	2 (50.0)
		95% CI [b]	[6.8 - 93.2]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (25.0)
		95% CI [b]	[0.6 - 80.6]

表 2.7.3.3.3.3.1-2　抗悪性腫瘍剤別の 1 コースの CR 率（10037050）（続き）

Chemotherapeutic agents [a]	Phase (hrs)		N=58
CBDCA		Number of patients	19
	Overall phase (0-120)	Patients with CR	14 (73.7)
		95% CI [b]	[48.8 - 90.9]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	16 (84.2)
		95% CI [b]	[60.4 - 96.6]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	16 (84.2)
		95% CI [b]	[60.4 - 96.6]
CPA		Number of patients	6
(≥ 1500 mg/m^2)	Overall phase (0-120)	Patients with CR	1 (16.7)
		95% CI [b]	[0.4 - 64.1]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	3 (50.0)
		95% CI [b]	[11.8 - 88.2]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (16.7)
		95% CI [b]	[0.4 - 64.1]
CPA		Number of patients	31
(< 1500 mg/m^2)	Overall phase (0-120)	Patients with CR	19 (61.3)
		95% CI [b]	[42.2 - 78.2]
	Acute phase (0-24)	Patients with CR	22 (71.0)
		95% CI [b]	[52.0 - 85.8]
	Delayed phase (24-120)	Patients with CR	21 (67.7)
		95% CI [b]	[48.6 - 83.3]

Analysis population: FAS

[a] Counted once or more per patient

[b] Clopper pearson

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.2.8-1 改変

2.7.3.3.3.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別の 1 コースの CR 率を表 2.7.3.3.3.3.2-1 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の 1 コースの全期間 CR 率は, HEC で 32.7%（16/49 名）, MEC で 32.8%（38/116 名）であり，催吐性リスクによる明らかな違いはなかった.

表 2.7.3.3.3.3.2-1　催吐性リスク別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）

		Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Overall phase				
HEC				
	Number of Patients	54	49	51
	Patients with CR	7 (13.0%)	16 (32.7%)	7 (13.7%)
	Wilson 95% CI of CR rate	[5.8% - 25.5%]	[20.4% - 47.7%]	[6.2% - 26.9%]
MEC				
	Number of Patients	112	116	111
	Patients with CR	32 (28.6%)	38 (32.8%)	32 (28.8%)
	Wilson 95% CI of CR rate	[20.6% - 38.0%]	[24.5% - 42.2%]	[20.8% - 38.3%]
Acute phase				
HEC				
	Number of Patients	54	49	51
	Patients with CR	23 (42.6%)	25 (51.0%)	21 (41.2%)
	Wilson 95% CI of CR rate	[29.5% - 56.7%]	[36.5% - 65.4%]	[27.9% - 55.8%]
MEC				
	Number of Patients	112	116	111
	Patients with CR	67 (59.8%)	73 (62.9%)	74 (66.7%)
	Wilson 95% CI of CR rate	[50.1% - 68.8%]	[53.4% - 71.6%]	[57.0% - 75.2%]

表 2.7.3.3.3.3.2-1　催吐性リスク別の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）（続き）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Delayed phase			
HEC			
Number of Patients	54	49	51
Patients with CR	11 (20.4%)	22 (44.9%)	10 (19.6%)
Wilson 95% CI of CR rate	[11.1% - 33.9%]	[30.9% - 59.7%]	[10.3% - 33.5%]
MEC			
Number of Patients	112	116	111
Patients with CR	37 (33.0%)	42 (36.2%)	36 (32.4%)
Wilson 95% CI of CR rate	[24.6% - 42.6%]	[27.6% - 45.7%]	[24.0% - 42.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 29, Table 34, Table 36 改変

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外小児 PALO-10-20 試験では，新生児（満期）以上 17 歳未満の患者を対象に本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）を点滴静脈内投与した結果，主要評価項目である 1 コースの急性期 CR 率について，オンダンセトロンに対する非劣性が検証された．

国内小児 10037050 試験では，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）を静脈内又は点滴静脈内投与した結果，主要評価項目である 1 コースの全期間 CR 率は 58.6%（95% 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（上限 1.50 mg）の有効性が検証された．また，薬物動態の結果から，小児患者において本剤の用量を体重で換算する場合には，更に年齢によって用量を調整する必要はないと考えられた（第 2.7.2.3.1 項）．

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

以上より，本剤の小児に対する推奨用法・用量は，20 μg/kg（上限 1.50 mg）の静脈内又は点滴静脈内投与とした．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験では，いずれも最大 4 コースまでの本剤の有効性を検討した．国内小児 10037050 試験の繰り返し投与した際の全期間 CR 率は，2 コースが 71.4%（5/7 名），3 コースが 33.3%（1/3 名），4 コースが 0.0%（0/1 名）であり，2 コースは 1 コース（58.6%，34/58 名）とおおむね同様の CR 率が認められた．また，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の成績であった．しかしながら，3 及び 4 コースの CR 率は 1 及び 2 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 試験の 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，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．

耐薬性に関する試験は実施していない．

2.7.3.6　参考文献

1 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）

2 Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24:2932-2947.（第 5.4.17 項）

3 Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v232-243.（第 5.4.18 項）

4 del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer. 2000;89:2301-2308.（第 5.4.16 項）

5 アロキシ®静注 0.75 mg／点滴静注バッグ 0.75 mg 添付文書．2014 年 7 月改訂（第 5 版）.（第 5.4.19 項）

6 Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. Pediatr. Blood Cancer. 2009;52:242-247.（第 5.4.20 項）

7 イメンド®医薬品インタビューフォーム．2015 年 8 月改訂（第 8 版）.（第 5.4.21 項）

8 Koch GG, Carr GJ, Amara IA, Stokes ME, Uryniak T.J. Chapter 13 Categorical Data Analysis. In: Berry, D.A. Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 389-473.（第 5.4.22 項）

9 Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Statistics. Stat Med. 1985;4:213-226.（第 5.4.23 項）

10 Nurminen M. Confidence intervals for the ratio and difference of two binomial proportions. Biometrics. 1986;42:675-676.（第 5.4.24 項）

11 SAS Institute Inc. 2010. SAS/STAT® 9.22 User’s Guide. Cary, NC: SAS InstituteInc. The FREQ Procedure.（第 5.4.25 項）

2.7.3.7　付録

該当なし.

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）

2.7.4　臨床的安全性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 5
2.7.4　臨床的安全性 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2　有害事象 13
2.7.4.2.1　有害事象の解析 13
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 52
2.7.4.3　臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1　国内小児 10037050 試験 52
2.7.4.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験 56
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.7.4.4.1　12 誘導心電図 58
2.7.4.4.2　バイタルサイン，体重及び Performance status 64
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 65
2.7.4.5.1　内因性要因 65
2.7.4.5.2　外因性要因 65
2.7.4.5.3　薬物相互作用 65
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 65
2.7.4.5.5　過量投与 67
2.7.4.5.6　薬物乱用 67
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 67
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 67
2.7.4.6　製造販売後データ 67
2.7.4.6.1　使用成績調査 68
2.7.4.6.2　特定使用成績調査 69
2.7.4.6.3　重篤な副作用 70
2.7.4.6.4　定期的安全性最新報告（PSUR） 71
2.7.4.7　付録 71
2.7.4.7.1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20） 71
2.7.4.7.2　MedDRA SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表 101

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1　国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験の概要 6
表 2.7.4.1.2.1-1　コースごとの本剤投与患者数（10037050） 9
表 2.7.4.1.2.1-2　本剤の投与状況（10037050） 10
表 2.7.4.1.2.2-1　コースごとの本剤投与患者数（PALO-10-20） 10
表 2.7.4.1.2.2-2　本剤の投与状況（PALO-10-20） 11
表 2.7.4.1.2.2-3　試験中止の理由（PALO-10-20） 11
表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性（10037050） 12
表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性（PALO-10-20） 13
表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象の要約（10037050） 14
表 2.7.4.2.1.1-2　有害事象の要約（コース別）（10037050） 14
表 2.7.4.2.1.1-3　有害事象の要約（年齢層別）（10037050） 15
表 2.7.4.2.1.1-4　有害事象の要約（性別）（10037050） 15
表 2.7.4.2.1.1-5　有害事象の要約（催吐性リスク別）（10037050） 16
表 2.7.4.2.1.1-6　有害事象の要約（投与法別）（10037050） 16
表 2.7.4.2.1.2-1　有害事象の要約（PALO-10-20） 17
表 2.7.4.2.1.2-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20） 17
表 2.7.4.2.1.2-3　有害事象の要約（年齢層別）（PALO-10-20） 19
表 2.7.4.2.1.2-4　有害事象の要約（性別）（PALO-10-20） 20
表 2.7.4.2.1.2-5　有害事象の要約（催吐性リスク別）（PALO-10-20） 21
表 2.7.4.2.1.3.1-1　有害事象の発現割合（10037050） 22
表 2.7.4.2.1.3.1-2　副作用の発現割合（10037050） 24
表 2.7.4.2.1.3.1-3　各コースで新規に発現した有害事象（10037050） 24
表 2.7.4.2.1.3.1-4　2 コース以降にグレードが悪化した有害事象（10037050） 26
表 2.7.4.2.1.3.1-5　各コースで新規に発現した副作用（10037050） 26
表 2.7.4.2.1.3.1-6　有害事象の発現割合（年齢層別，2%以上）（10037050） 27
表 2.7.4.2.1.3.1-7　副作用の発現割合（年齢層別）（10037050） 28
表 2.7.4.2.1.3.1-8　有害事象の発現割合（性別）（10037050） 28
表 2.7.4.2.1.3.1-9　副作用の発現割合（性別）（10037050） 30
表 2.7.4.2.1.3.1-10　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050） 30
表 2.7.4.2.1.3.1-11　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（10037050） 32
表 2.7.4.2.1.3.1-12　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050） 32
表 2.7.4.2.1.3.1-13　副作用の発現割合（投与法別）（10037050） 34
表 2.7.4.2.1.3.2-1　有害事象の発現割合（2%以上）（PALO-10-20） 34
表 2.7.4.2.1.3.2-2　副作用の発現割合（PALO-10-20） 36
表 2.7.4.2.1.3.2-3　副作用の発現割合（グレード 3 以上）（PALO-10-20） 37
表 2.7.4.2.1.3.2-4　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20） 37
表 2.7.4.2.1.3.2-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20） 39
表 2.7.4.2.1.3.2-6　副作用の発現割合（性別）（PALO-10-20） 41
表 2.7.4.2.1.3.2-7　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（PALO-10-20） 43

表 2.7.4.2.1.4.2-1　死亡例一覧（PALO-10-20） 46
表 2.7.4.2.1.5.1-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10037050） 48
表 2.7.4.2.1.5.2-1　重篤な有害事象（2%以上）（PALO-10-20） 49
表 2.7.4.2.1.7.2-1　他の重要な有害事象の発現割合（PALO-10-20） 50
表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値の要約（1 コース）（10037050） 53
表 2.7.4.3.2-1　血液学的検査値異常（1 コース）（PALO-10-20） 57
表 2.7.4.3.2-2　血液生化学的検査値異常（1 コース）（PALO-10-20） 57
表 2.7.4.3.2-3　尿検査値異常（1 コース）（PALO-10-20） 58
表 2.7.4.4.1.1-1　12 誘導心電図異常の発現割合（10037050） 58
表 2.7.4.4.1.1-2　QTcF 間隔の要約（10037050） 60
表 2.7.4.4.1.1-3　QTcF 間隔の変化量（10037050） 61
表 2.7.4.4.1.2-1　心電図の治験担当医師評価（1 コース）（PALO-10-20） 62
表 2.7.4.4.1.2-2　心電図の中央評価（1 コース）（PALO-10-20） 62
表 2.7.4.4.1.2-3　心電図異常の発現割合（PALO-10-20） 63
表 2.7.4.4.1.2-4　QT，QTcB 間隔，及び QTcF 間隔の要約（PALO-10-20） 63
表 2.7.4.5.4-1　妊婦への投与後に有害事象を認めた患者一覧 66
表 2.7.4.6-1　製造販売後推定累積使用患者数（適応症と製剤による分類） 67
表 2.7.4.6-2　製造販売後推定累積使用患者数（地理的地域と製剤による分類） 68
表 2.7.4.6.3-1　機構へ報告した国内の重篤な副作用発現状況 70
表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20） 72
表 2.7.4.7.2-1　MedDRA SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表 101

略号一覧表

略号	内容
$5\text{-}HT_3$	$5\text{-}Hydroxytryptamine_3$
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
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting：化学療法誘発性悪心・嘔吐
CR	Complete response：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DMC	Data Monitoring Committee：安全性データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram：心電図
eCRF	electronic Case Report Form
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
γ-GTP	γ- glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍剤
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LEC	Low emetogenic chemotherapy：低度催吐性抗悪性腫瘍剤
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
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.
PONV	Post-operative nausea and vomiting：術後に発現する悪心・嘔吐
PS	Performance status
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	Preferred term：基本語
QTcB	QT interval corrected by heart rate using the Bazett formula：Bazett 式による補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by heart rate using the Fridericia’s formula : Fridericia 式による補正 QT 間隔
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SOC	System organ class：器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event：治験薬投与下で発現した有害事象

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

第 2.7.4 項には，PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）の小児患者における安全性評価に用いた，生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象として本剤 20 μg/kg の有効性及び安全性を評価した国内小児 10037050 試験の結果（評価資料）と，国内の小児患者における本剤 20 μg/kg の安全性を海外の小児患者と比較するための参考資料として，新生児以上 17 歳未満の小児患者を対象とした海外小児 PALO-10-20 試験の結果を示した．海外小児 PALO-10-20 試験では本剤の用量増加に伴う有害事象の発現割合及び重症度の上昇は認められなかったため（第 2.7.4.2.1.2 項），国内小児 10037050 試験での用量と同じ PALO 20 μg/kg 群の臨床的安全性について記述した．

また，国内の小児患者と国内の成人患者の安全性を比較するため，日本人成人患者を対象として本剤 0.75 mg の有効性及び安全性等を評価した国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験の結果（初回申請資料）を参考資料として第 2.7.6.2 項及び第 2.7.6.6 項に記載した．

更に，当該申請用量と異なる本剤 3 μg/kg 及び 10 μg/kg の小児患者における安全性を評価した海外小児 PALO-99-07 試験の結果を参考資料として第 2.7.6.4 項に記載した．

国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した．

表 2.7.4.1.1.1-1　国内小児 10037050 試験，海外小児 PALO-10-20 試験の概要

添付場所 （試験番号） （地域）	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	安全性解析対象集団	主要評価項目	投与期間	資料区分
第 5.3.5.2.1 項 （10037050） （日本）	III	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	生後 28 日以上 18 歳以下の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg） 静脈内投与又は点滴静脈内投与	58 名	1 コースの全期間 CR 率	最大 4 コース	評価
第 5.3.5.1.3 項 （PALO-10-20） （海外）	III	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	新生児以上 17 歳未満の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	PALO 10 μg/kg （上限 0.75 mg） 点滴静脈内投与	167 名	1 コースの急性期 CR 率	最大 4 コース	参考
					PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg） 点滴静脈内投与	163 名			
					オンダンセトロン 3 × 0.15 mg/kg （上限 32 mg） 点滴静脈内投与	164 名			

PALO：パロノセトロン塩酸塩，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍剤，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤，CR：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）

国内小児 10037050 試験で本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）は，Step 1 の単回投与コホートでは高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）投与開始 30 分前から直前までに約 30 秒かけて静脈内投与され，Step 2 の繰り返し投与コホートでは 30 秒以上かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与された．

治験薬及びデキサメタゾンの投与量・投与方法を第 2.7.3.1.3 項に，HEC 又 MEC の投与規定を第 2.7.3.1.4 項に示した．

2.7.4.1.1.2　安全性評価の方法

2.7.4.1.1.2.1　国内小児 10037050 試験

(1)　対象集団

安全性の評価は，登録例のうち，治験薬が投与された患者の集団（治験薬投与例）を対象とした．

(2)　有害事象の定義

有害事象とは，国内小児 10037050 試験に参加した患者に生じた好ましくないあらゆる医学的出来事のことであり，治験薬との因果関係の有無は問わなかった．

(3)　有害事象の収集

有害事象は文書同意取得から観察期間終了（最終コースの Day 14～17 又は中止時の終了時検査，又は安全性追跡調査が終了するまでの期間）まで収集し，治験薬投与開始以降に発現又は悪化した有害事象を解析した．観察期間終了以降に発現した有害事象は，治験担当医師が本剤と関連性があると判断した場合（5 段階のうち関係あり，多分関係あり，可能性あり）のみ収集し，解析した．

試験開始前より存在する原疾患又はその他の基礎疾患による症状や，臨床検査，検査所見の異常は有害事象として取り上げなかった．ただし，新たに出現した症状や基礎疾患（合併症を含む）の増悪を認めた場合には，有害事象とした．

臨床的に意義のある，又は医学的に重要な検査値異常は，すべて有害事象として報告することとした．ただし，治験担当医師によって，既に有害事象として報告されている診断名に由来する症状の場合は，有害事象として取り上げなかった．

以下に示す場合，臨床検査値異常を有害事象として取り上げた．

- 治療を要する場合
- 治験薬の投与延期・中止等が必要な場合
- その他，治験担当医師が医学的に重要と判断した事象

有効性観察期間（HEC 又は MEC 投与開始時点から 120 時間後まで）中の嘔吐性事象及び悪心は有効性評価の指標であるため，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は有害事象として取り扱った．

(4)　有害事象名

有害事象名は可能な限り診断名を記録した．診断名がつかない場合は兆候や症状を記録した．有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 22.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替え，解析した．

(5)　有害事象の重症度

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．

(6)　有害事象と治験薬との因果関係

下記の 5 段階で判定した．

1)　関係あり
2)　多分関係あり
3)　可能性あり
4)　多分関係なし

5)　関係なし

(7)　心電図の評価

治験担当医師が 12 誘導心電図の所見を評価した. また, Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）及び心拍数を測定した．ベースラインと比較して臨床的に意義のあると考えられるあらゆる異常所見を有害事象とした.

(8)　副作用の定義

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」と判断した有害事象を副作用とした.

2.7.4.1.1.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

(1)　対象集団

安全性の評価は，ランダム化割付され，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の安全性を 1 回以上評価された患者の集団（Safety population）を対象とした.

(2)　有害事象の定義

有害事象とは，海外小児 PALO-10-20 試験に参加した患者に生じた好ましくないあらゆる医学的出来事のことであり，治験薬との因果関係の有無は問わなかった.

(3)　有害事象の収集

治験薬との因果関係の有無にかかわらず，文書同意取得から最終コースの follow-up visit 終了までの間に発現したすべての有害事象を，症状が回復又は安定するまで追跡，収集，解析した．ただし，重篤な有害事象は，follow-up visit 終了後も治験薬投与後 30 日間は収集対象とした.

臨床的に意義のある異常及び試験開始前より存在する症状の悪化を有害事象として記録した．CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値は有害事象としたが, グレード 1 及び 2 の異常は治験担当医師により臨床的に意義があると判断した場合に有害事象とした．基礎疾患の症状の増悪は，重篤な有害事象の定義に該当する場合を除き，有害事象としなかった.

更に，重篤性にかかわらず，心臓障害，腎および尿路障害，肝胆道系障害，及び血管障害を注目すべき SOC 別有害事象とした.

化学療法開始後 120 時間までに認められた悪心・嘔吐は，治験担当医師が有害事象と判断しない限りは有害事象としなかった.

(4)　有害事象名

MedDRA ver.14.0 の SOC 及び PT を用いて集計した.

(5)　有害事象の重症度

CTCAE v 4.03 の基準を用いて評価した.

(6)　有害事象と治験薬との因果関係

下記の 6 段階で判定した.

1)　関係あり
2)　多分関係あり
3)　可能性あり
4)　多分関係なし
5)　関係なし
6)　評価不能

(7)　心電図の評価

治験担当医師評価及び心臓専門医による盲検下中央評価にて判定した.

(8)　副作用の定義

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」,「評価不能」と判断した有害事象を副作用とした.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　国内小児 10037050 試験

患者の安全に留意して試験を実施するために，各年齢層 6 名の安全性及び薬物動態評価を受けた患者（Step 1 単回投与コホート）が 1 コースの観察期間を終了した時点で中間解析を実施し，各年齢層 6 名の 1 コースの安全性及び薬物動態を安全性データモニタリング委員会（DMC）で評価した．その結果，いずれの年齢層においても治験実施計画書どおりに Step 2 への移行は可能と判断されたため，DMC の勧告に基づき繰り返し投与コホートの登録を開始した．登録例のうち Step 1 の単回投与コホートで治験薬を 1 コースのみ静脈内投与された 24 名と，Step 2 の繰り返し投与コホートで治験薬を最大 4 コース静脈内投与又は点滴静脈内投与された 34 名の計 58 名（治験薬投与例）を対象に安全性を評価した.

コースごとの本剤投与患者数を表 2.7.4.1.2.1-1 に示した.

本剤は 58 名に投与され，そのうち 2 コース以上の投与を受けたのは 6 歳未満の 7 名（12.1%）であった.

体重が 24.51 kg の 9 歳の患者に，規定用量より 0.01 mg 多い本剤 0.5 mg が投与され，過量投与として報告された.

表 2.7.4.1.2.1-1　コースごとの本剤投与患者数（10037050）

Course	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Course 1	14 (100.0)	18 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (100.0)
Course 2	3 (21.4)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Course 3	2 (14.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Course 4	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.2-1

本剤の投与状況を表 2.7.4.1.2.1-2 に示した.

表 2.7.4.1.2.1-2　本剤の投与状況（10037050）

Course	Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Total	Total actual dose (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	0.269 (0.173)	0.372 (0.176)	0.508 (0.119)	1.011 (0.209)	0.529 (0.332)
		Median	0.190	0.320	0.495	1.030	0.435
		Range [Min , Max]	[0.11 , 0.70]	[0.24 , 1.00]	[0.33 , 0.75]	[0.65 , 1.46]	[0.11 , 1.46]
Course 1	Total actual dose (mg)	N	14	18	12	14	58
		Mean (S.D.)	0.194 (0.042)	0.289 (0.043)	0.508 (0.119)	1.011 (0.209)	0.486 (0.339)
		Median	0.190	0.275	0.495	1.030	0.330
		Range [Min , Max]	[0.11 , 0.27]	[0.24 , 0.37]	[0.33 , 0.75]	[0.65 , 1.46]	[0.11 , 1.46]
Course 2	Total actual dose (mg)	N	3	4	0	0	7
		Mean (S.D.)	0.207 (0.021)	0.245 (0.006)	- (-)	- (-)	0.229 (0.024)
		Median	0.200	0.245	-	-	0.240
		Range [Min , Max]	[0.19 , 0.23]	[0.24 , 0.25]	[- , -]	[- , -]	[0.19 , 0.25]
Course 3	Total actual dose (mg)	N	2	1	0	0	3
		Mean (S.D.)	0.220 (0.028)	0.260 (-)	- (-)	- (-)	0.233 (0.031)
		Median	0.220	0.260	-	-	0.240
		Range [Min , Max]	[0.20 , 0.24]	[0.26 , 0.26]	[- , -]	[- , -]	[0.20 , 0.26]
Course 4	Total actual dose (mg)	N	0	1	0	0	1
		Mean (S.D.)	- (-)	0.250 (-)	- (-)	- (-)	0.250 (-)
		Median	-	0.250	-	-	0.250
		Range [Min , Max]	[- , -]	[0.25 , 0.25]	[- , -]	[- , -]	[0.25 , 0.25]

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.2-2

2.7.4.1.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 10 μg/kg 群 167 名，PALO 20 μg/kg 群 163 名，オンダンセトロン群 164 名を対象に安全性の解析を実施した．なお，PALO 10 μg/kg 群の 1 名は，本剤を投与されたものの抗悪性腫瘍剤が HEC 又は MEC ではなく，軽度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類される薬剤であった.

コースごとの本剤投与患者数を表 2.7.4.1.2.2-1 に，本剤の投与状況を表 2.7.4.1.2.2-2 に示した.

半数以上の患者が 2 コース以上の治験薬投与を受けた．4 コースの投与を終了したのは PALO 10 μg/kg 群 20 名，PALO 20 μg/kg 群 31 名，オンダンセトロン群 18 名であった.

表 2.7.4.1.2.2-1　コースごとの本剤投与患者数（PALO-10-20）

Safety population	Palonosetron 10 mcg/kg N	Palonosetron 20 mcg/kg N	Ondansetron 3x0.15 mg/kg N
Overall	167	163	164
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18

Analysis population: Safety population
N = Number of patients
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 81

表 2.7.4.1.2.2-2　本剤の投与状況（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
	Total dose in mcg		Total dose in mg
Cycle 1			
Mean (SD)	287.6 (170.9)	610.5 (347.8)	13.88 (8.8)
Median	230.0	560.0	9.90
Min; Max	52.0; 750.0	108.0; 1500.	2.10; 33.78
Cycle 2			
Mean (SD)	287.9 (172.3)	642.2 (372.9)	13.35 (8.7)
Median	221.0	541.0	9.00
Min; Max	55.0; 747.0	112.0; 1500.	2.22; 33.78
Cycle 3			
Mean (SD)	262.2 (156.9)	656.9 (384.3)	13.27 (8.87)
Median	210.0	530.0	9.57
Min; Max	52.0; 615.0	132.0; 1500.0	2.22; 33.78
Cycle 4			
Mean (SD)	260.9 (161.1)	753.6 (412.9)	11.41 (7.16)
Median	203.5	820.0	8.91
Min; Max	55.0; 620.0	140.0; 1500.0	4.08; 25.68

Analysis population: Safety population
Note: The dose administered is computed based on the weight of the patient at visit 2 of the actual cycle.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 82

試験中止の理由の内訳を表 2.7.4.1.2.2-3 に示した.

PALO 20 μg/kg 群では，5 名が本剤投与後に試験中止となり，その内訳は有害事象 3 名（死亡の 1 名を含む）及びその他 2 名であった.

表 2.7.4.1.2.2-3　試験中止の理由（PALO-10-20）

Primary reason for termination	Palonosetron 10 mcg/kg (N=169)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=169)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Adverse event	–	3[a] (1.8%)	2[a] (1.2%)
Death	–	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Protocol deviation	–	–	–
Lost to follow-up	–	–	–
Withdrawal of consent	–	–	1 (0.6%)
Lack of efficacy	–	–	–
Sponsor's decision	–	–	–
Other reason	3[b] (1.8%)	5[c] (3.0%)	1[a] (0.6%)
Random code broken by Investigator	–	–	–

Analysis population: Randomized population
[a] including one patient not treated
[b] including two patients not treated
[c] including three patients not treated
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 10 改変

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国内小児 10037050 試験

治験薬投与例 58 名の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した.

性別は男性が 36 名（62.1%），女性が 22 名（37.9%）であった．年齢の中央値は 4.957 歳（範囲 : 0.34～18.24 歳），体重の中央値は 16.70 kg（範囲 : 12.40～32.80 kg）であった．Performance status（PS）は 0 が 52 名（89.7%），1 が 3 名（5.2%），2 が 3 名（5.2%）であった.

表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性（10037050）

Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Gender	Male	11 (78.6)	9 (50.0)	7 (58.3)	9 (64.3)	36 (62.1)
	Female	3 (21.4)	9 (50.0)	5 (41.7)	5 (35.7)	22 (37.9)
Age (years)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	1.239 (0.508)	3.836 (1.095)	9.040 (1.858)	15.601 (1.794)	7.126 (5.671)
	Median	1.225	3.627	8.872	15.307	4.957
	IQR [Q1 , Q3]	[0.865 , 1.693]	[3.099 , 4.589]	[7.586 , 10.671]	[14.159 , 17.027]	[2.030 , 11.734]
	Range [Min , Max]	[0.34 , 1.93]	[2.03 , 5.98]	[6.49 , 11.73]	[12.85 , 18.24]	[0.34 , 18.24]
Race*	Asian/Oriental	14	18	12	14	58
	Japanese	13	16	12	14	55
	Non Japanese	1	2	0	0	3
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
	Caucasian/White	0	1	0	0	1
	Other	0	0	0	0	0
Height (cm)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	75.93 (5.63)	96.06 (8.04)	128.00 (10.97)	162.74 (8.92)	113.90 (33.91)
	Median	76.40	95.15	126.50	164.80	104.90
	IQR [Q1 , Q3]	[73.00 , 80.20]	[90.50 , 99.50]	[119.75 , 138.10]	[154.60 , 170.00]	[84.00 , 144.80]
	Range [Min , Max]	[64.1 , 82.5]	[84.0 , 112.1]	[112.6 , 145.6]	[144.8 , 174.9]	[64.1 , 174.9]
Weight (kg)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	9.92 (2.10)	14.64 (2.08)	25.60 (5.84)	50.69 (10.25)	24.47 (16.87)
	Median	9.60	13.90	24.50	51.80	16.70
	IQR [Q1 , Q3]	[9.30 , 11.80]	[12.70 , 16.20]	[21.60 , 29.40]	[47.00 , 54.90]	[12.40 , 32.80]
	Range [Min , Max]	[5.7 , 13.9]	[12.3 , 18.5]	[18.1 , 37.8]	[32.8 , 73.1]	[5.7 , 73.1]
BMI (kg/m^2)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	17.02 (1.88)	15.94 (1.95)	15.44 (1.52)	19.05 (3.03)	16.85 (2.52)
	Median	17.01	15.38	15.28	19.16	16.46
	IQR [Q1 , Q3]	[16.04 , 18.01]	[14.66 , 17.07]	[14.61 , 15.76]	[16.59 , 20.98]	[15.21 , 18.01]
	Range [Min , Max]	[13.9 , 20.9]	[11.9 , 20.9]	[13.6 , 19.6]	[13.7 , 23.9]	[11.9 , 23.9]
ECOG PS	0	12 (85.7)	18 (100.0)	10 (83.3)	12 (85.7)	52 (89.7)
	1	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
	2	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)

Analysis population：All treated population

* Counted once or more per patient

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 14.1.1 BG-1-1412-010T-SAF

2.7.4.1.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

Safety population 494 名の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に示した．

PALO 20 μg/kg 群では女性の割合が高かった．全体として，いずれの特性についても投与群間で明らかな違いはなかった．

表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Number of Patients			
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49
Gender			
Male	90 (53.9%)	75 (46.0%)	98 (59.8%)
Female	77 (46.1%)	88 (54.0%)	66 (40.2%)
Age at randomization (years)			
Mean (SD)			
<2 years	1.22 (0.50)	1.10 (0.52)	1.32 (0.60)
2 to <6 years	3.92 (1.16)	4.09 (0.99)	3.78 (1.10)
6 to <12 years	8.44 (1.57)	9.19 (1.79)	8.50 (1.92)
12 to <17 years	14.18 (1.38)	14.44 (1.48)	14.88 (1.42)
Median			
<2 years	1.23	1.04	1.49
2 to <6 years	3.76	4.25	3.88
6 to <12 years	8.34	9.33	8.42
12 to <17 years	13.84	14.45	14.92
Min-Max			
<2 years	0.21;1.96	0.24;1.96	0.18;1.96
2 to <6 years	2.09;6.00	2.01;5.78	2.00;5.94
6 to <12 years	6.27;11.46	6.15;11.78	6.02;11.96
12 to <17 years	12.10;16.87	12.05;16.87	12.07;16.92
Race/Ethnicity			
White / Not Hispanic	138 (82.6%)	137 (84.0%)	151 (92.1%)
White / Hispanic	19 (11.4%)	15 (9.2%)	10 (6.1%)
Mixed: White and Native Indian / Hispanic	5 (3.0%)	11 (6.7%)	3 (1.8%)
Asian / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Black or African American / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Latino / Hispanic	1 (0.6%)	–	–

Analysis population: Safety population
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 94，Table 14.1.3.1.2，Table 14.1.3.2.2，Table 14.1.3.3.2，Table 14.1.3.4.2，Table 14.1.3.5.2 より作表

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　国内小児 10037050 試験

(1)　全体

有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した.

有害事象は 58 名中 51 名（87.9%），副作用は 2 名（3.4%）に認められた．投与中止又は死亡に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象の要約（10037050）

	Total N (%)
Number of patients	58
Any adverse events	51 (87.9)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)
Any serious adverse events	2 (3.4)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.1-1

(2)　コース別

コース別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-2 に示した.

有害事象の発現割合は 1 コース 87.9%（51/58 名），2 コース 85.7%（6/7 名），3 コース 100%（3/3 名），4 コース 100%（1/1 名）であった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 1 コース 79.3%（46/58 名），2 コース 57.1%（4/7 名），3 コース 100%（3/3 名），4 コース 100%（1/1 名）であった.

表 2.7.4.2.1.1-2　有害事象の要約（コース別）（10037050）

	Course 1 N (%)	Course 2 N (%)	Course 3 N (%)	Course 4 N (%)
Number of patients	58	7	3	1
Any adverse events	51 (87.9)	6 (85.7)	3 (100.0)	1 (100.0)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)	4 (57.1)	3 (100.0)	1 (100.0)
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any serious adverse events	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Any serious treatment-related adverse events	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)
Any adverse events leading to death	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 12.3.3.1-1 改変

(3)　年齢層別

年齢層別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-3 に示した.

有害事象発現割合は生後 28 日以上 2 歳未満で 100%（14/14 名），2 歳以上 6 歳未満で 77.8%（14/18 名），6 歳以上 12 歳未満で 91.7%（11/12 名），12 歳以上 18 歳以下で 85.7%（12/14 名）で各年齢層に大きな差異はなかった.

表 2.7.4.2.1.1-3　有害事象の要約（年齢層別）（10037050）

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

(4)　性別

性別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-4 に示した.

有害事象の発現割合は男性 83.3%（30/36 名），女性 95.5%（21/22 名）であった.

性別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.1-4　有害事象の要約（性別）（10037050）

	Male N (%)	Female N (%)
Number of patients	36	22
Any adverse events	30 (83.3)	21 (95.5)
Any >= G3 adverse events	27 (75.0)	19 (86.4)
Any treatment-related adverse events	1 (2.8)	1 (4.5)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (4.5)
Any serious adverse events	0 (0.0)	2 (9.1)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	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

(5)　催吐性リスク別

催吐性リスク別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-5 に示した.

有害事象の発現割合は催吐性リスクが高度で 90.0%（9/10 名），中等度で 87.5%（42/48 名）であった.

催吐性リスク別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.1-5　有害事象の要約（催吐性リスク別）（10037050）

	HEC N (%)	MEC N (%)
Number of patients	10	48
Any adverse events	9 (90.0)	42 (87.5)
Any >= G3 adverse events	8 (80.0)	38 (79.2)
Any treatment-related adverse events	1 (10.0)	1 (2.1)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (10.0)	0 (0.0)
Any serious adverse events	1 (10.0)	1 (2.1)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-1

(6)　投与法別

PALO 投与法別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-6 に示した.

有害事象の発現割合は静脈内投与で 88.0%（44/50 名），点滴静脈内投与で 87.5%（7/8 名）であった.

PALO 投与法別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.1-6　有害事象の要約（投与法別）（10037050）

	Intravenous Bolus N (%)	Intravenous Drip N (%)
Number of patients	50	8
Any adverse events	44 (88.0)	7 (87.5)
Any >= G3 adverse events	40 (80.0)	6 (75.0)
Any treatment-related adverse events	1 (2.0)	1 (12.5)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (12.5)
Any serious adverse events	1 (2.0)	1 (12.5)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-1

2.7.4.2.1.2　海外小児 PALO-10-20 試験

(1)　全体

有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-1 に示した.

有害事象の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群（85.6%）とオンダンセトロン群（88.4%）は同程度であり, PALO 20 μg/kg 群（79.8%）は他の投与群より低かった. 副作用の発現割合は PALO 10 μg/kg 群で 5.4%，PALO 20 μg/kg 群で 4.9%，オンダンセトロン群で 6.1%であった.

重篤な有害事象の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群で 40.7%，PALO 20 μg/kg 群で 38.0%，オンダンセトロン群で 42.7%で，重篤な副作用は PALO 20 μg/kg 群の 1 名（0.6%）のみであった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群で 66.5%，PALO 20 μg/kg 群で 66.3%，オンダンセトロン群で 75.6%で，グレード 3 以上の副作用の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群で 0.6%，PALO 20 μg/kg 群で 1.8%，オンダンセトロン群で 0.6%であった.

本剤の用量増加に伴う有害事象の発現割合及び重症度の上昇は認められなかった.

PALO 20 μg/kg 群で死亡に至った有害事象は 3 名に，投与中止に至った有害事象は 2 名に認められた.

表 2.7.4.2.1.2-1　有害事象の要約（PALO-10-20）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg (N = 167) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N = 163) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N = 164) n (%)
At least one TEAE	143 (85.6%)	130 (79.8%)	145 (88.4%)
At least one drug related TEAE*	9 (5.4%)	8 (4.9%)	10 (6.1%)
At least one serious TEAE	68 (40.7%)	62 (38.0%)	70 (42.7%)
At least one serious drug related TEAE	–	1 (0.6%)	–
At least one severe TEAE	52 (31.1%)	46 (28.2%)	53 (32.3%)
At least one severe drug related TEAE	–	1 (0.6%)	–
At least one TEAE with CTC grade ≥3	111 (66.5%)	108 (66.3%)	124 (75.6%)
At least one drug-related TEAE with CTC grade ≥3	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Fatal TEAE	–	3 (1.8%)	3 (1.8%)
Withdrawn due to TEAE	–	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Withdrawn due to drug-related TEAE	–	–	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
* 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 Table 83

(2)　コース別

コース別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-2 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の有害事象発現割合は 1 コースで 69.3%（113/163 名）, 2 コースで 64.4%（58/90 名），3 コースで 55.9%（33/59 名），4 コースで 48.4%（15/31 名）であった．コースの継続により患者数は減少したが，本剤を繰り返し投与しても，有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった.

副作用は 1 コース又は 2 コースで発現し，3 コース及び 4 コースでは認められなかった.

表 2.7.4.2.1.2-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18
At least one TEAE			
Cycle 1	134 (80.2%)	113 (69.3%)	134 (81.7%)
Cycle 2	64 (76.2%)	58 (64.4%)	71 (82.6%)
Cycle 3	31 (72.1%)	33 (55.9%)	30 (68.2%)
Cycle 4	15 (75.0%)	15 (48.4%)	13 (72.2%)
At least one drug related* TEAE			
Cycle 1	7 (4.2%)	7 (4.3%)	7 (4.3%)
Cycle 2	3 (3.6%)	2 (2.2%)	4 (4.7%)
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one serious TEAE			
Cycle 1	52 (31.1%)	43 (26.4%)	55 (33.5%)
Cycle 2	28 (33.3%)	20 (22.2%)	25 (29.1%)
Cycle 3	11 (25.6%)	11 (18.6%)	10 (22.7%)
Cycle 4	6 (30.0%)	8 (25.8%)	7 (38.9%)

表 2.7.4.2.1.2-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20）（続き）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
At least one serious drug related* TEAE			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	1 (1.1%)	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one severe TEAE			
Cycle 1	41 (24.6%)	34 (20.9%)	41 (25.0%)
Cycle 2	16 (19.0%)	12 (13.3%)	17 (19.8%)
Cycle 3	11 (25.6%)	6 (10.2%)	5 (11.4%)
Cycle 4	2 (10.0%)	4 (12.9%)	3 (16.7%)
At least one severe drug related* TEAE			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	1 (1.1%)	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one TEAE with CTC grade ≥3			
Cycle 1	93 (55.7%)	86 (52.8%)	108 (65.9%)
Cycle 2	50 (59.5%)	42 (46.7%)	56 (65.1%)
Cycle 3	27 (62.8%)	25 (42.4%)	25 (56.8%)
Cycle 4	12 (60.0%)	12 (38.7%)	11 (61.1%)
At least one drug-related* TEAE with CTC grade ≥3			
Cycle 1	–	1 (0.6%)	–
Cycle 2	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.2%)
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Fatal TEAEs			
Cycle 1	–	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Cycle 2	–	1 (1.1%)	1 (1.2%)
Cycle 3	–	1 (1.7%)	–
Cycle 4	–	–	–
Withdrawn due to TEAE			
Cycle 1	–	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Cycle 2	–	–	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Withdrawn due to drug-related* TEAEs			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	–	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–

Analysis population: Safety population

n = Total number of patients with at least one TEAE.

% = Percentage of patients with at least one TEAE.

* 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 Table 84 改変

(3)　年齢層別

年齢層別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-3 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の有害事象発現割合は, 2 歳未満で 80.0%（12/15 名）, 2 歳以上 6 歳未満で 88.7%（47/53 名）, 6 歳以上 12 歳未満で 75.6%（34/45 名）, 12 歳以上 17 歳未満で 74.0%（37/50 名）で, 各年齢層に大きな差異はなかった.

表 2.7.4.2.1.2-3　有害事象の要約（年齢層別）（PALO-10-20）

Category Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49
At least one TEAE			
<2 years	13 (86.7%)	12 (80.0%)	14 (93.3%)
2 to <6 years	49 (89.1%)	47 (88.7%)	47 (85.5%)
6 to <12 years	39 (84.8%)	34 (75.6%)	41 (91.1%)
12 to <17 years	42 (82.4%)	37 (74.0%)	43 (87.8%)
At least one drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
2 to <6 years	4 (7.3%)	4 (7.5%)	2 (3.6%)
6 to <12 years	4 (8.7%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)
12 to <17 years	1 (2.0%)	–	5 (10.2%)
At least one serious TEAE			
<2 years	6 (40.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)
2 to <6 years	24 (43.6%)	19 (35.8%)	21 (38.2%)
6 to <12 years	18 (39.1%)	20 (44.4%)	21 (46.7%)
12 to <17 years	20 (39.2%)	19 (38.0%)	21 (42.9%)
At least one serious drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
At least one severe TEAE			
<2 years	6 (40.0%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)
2 to <6 years	14 (25.5%)	19 (35.8%)	14 (25.5%)
6 to <12 years	13 (28.3%)	14 (31.1%)	21 (46.7%)
12 to <17 years	19 (37.3%)	9 (18.0%)	12 (24.5%)
At least one severe drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
<2 years	10 (66.7%)	9 (60.0%)	12 (80.0%)
2 to <6 years	40 (72.7%)	40 (75.5%)	39 (70.9%)
6 to <12 years	28 (60.9%)	28 (62.2%)	39 (86.7%)
12 to <17 years	33 (64.7%)	31 (62.0%)	34 (69.4%)
At least one drug related TEAE with CTC grade >= 3			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
2 to <6 years	1 (1.8%)	1 (1.9%)	–
6 to <12 years	–	1 (2.2%)	1 (2.2%)
Fatal TEAE			
2 to <6 years	–	1 (1.9%)	–
6 to <12 years	–	2 (4.4%)	–
12 to <17 years	–	–	3 (6.1%)
Withdrawn due to TEAE			
2 to <6 years	–	–	1 (1.8%)
6 to <12 years	–	2 (4.4%)	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
Note: 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 Table 95 改変

(4)　性別

性別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-4 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の有害事象の発現割合は女性 78.4%（69/88 名），男性 81.3%（61/75 名）であり，性別に大きな差異はなかった.

表 2.7.4.2.1.2-4　有害事象の要約（性別）（PALO-10-20）

Category Gender	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
Female	77	88	66
Male	90	75	98
At least one TEAE			
Female	73 (94.8%)	69 (78.4%)	61 (92.4%)
Male	70 (77.8%)	61 (81.3%)	84 (85.7%)
At least one drug related* TEAE			
Female	6 (7.8%)	4 (4.5%)	6 (9.1%)
Male	3 (3.3%)	4 (5.3%)	4 (4.1%)
At least one serious TEAE			
Female	40 (51.9%)	30 (34.1%)	28 (42.4%)
Male	28 (31.1%)	32 (42.7%)	42 (42.9%)
At least one serious drug related* TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	1 (1.3%)	–
At least one severe TEAE			
Female	25 (32.5%)	23 (26.1%)	27 (40.9%)
Male	27 (30.0%)	23 (30.7%)	26 (26.5%)
At least one severe drug related* TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	1 (1.3%)	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
Female	60 (77.9%)	58 (65.9%)	54 (81.8%)
Male	51 (56.7%)	50 (66.7%)	70 (71.4%)
At least one drug related* TEAE with CTC grade >= 3			
Female	1 (1.3%)	1 (1.1%)	–
Male	–	2 (2.7%)	1 (1.0%)
Fatal TEAE			
Female	–	–	2 (3.0%)
Male	–	3 (4.0%)	1 (1.0%)
Withdrawn due to TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	2 (2.7%)	1 (1.0%)
Withdrawn due to drug related* TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	–	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
* 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 Table 99

(5)　催吐性リスク別

化学療法の催吐性リスク別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-5 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の有害事象発現割合は HEC 投与患者 75.5%（37/49 名），MEC 投与患者 81.6%（93/114 名）で，催吐性リスク別に大きな差異はなかった.

表 2.7.4.2.1.2-5　有害事象の要約（催吐性リスク別）（PALO-10-20）

Category Emetogenicity	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
HEC	54	49	51
MEC	112	114	113
LEC	1	–	–
At least one TEAE			
HEC	49 (90.7%) 275	37 (75.5%) 213	44 (86.3%) 265
MEC	93 (83.0%) 655	93 (81.6%) 615	101 (89.4%) 778
LEC	1 (100%) 10	–	–
At least one drug related* TEAE			
HEC	3 (5.6%) 4	1 (2.0%) 2	4 (7.8%) 5
MEC	6 (5.4%) 12	7 (6.1%) 8	6 (5.3%) 8
At least one serious TEAE			
HEC	23 (42.6%) 56	14 (28.6%) 33	17 (33.3%) 40
MEC	44 (39.3%) 109	48 (42.1%) 114	53 (46.9%) 142
LEC	1 (100%) 6	–	–
At least one serious drug related* TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	1 (0.9%) 2	–
At least one severe TEAE			
HEC	16 (29.6%) 44	12 (24.5%) 29	16 (31.4%) 34
MEC	36 (32.1%) 91	34 (29.8%) 105	37 (32.7%) 99
At least one severe drug related* TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	1 (0.9%) 2	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
HEC	36 (66.7%) 147	28 (57.1%) 108	36 (70.6%) 137
MEC	74 (66.1%) 352	80 (70.2%) 353	88 (77.9%) 468
LEC	1 (100%) 5	–	–
At least one drug related* TEAE with CTC grade >= 3			
HEC	1 (1.9%) 1	1 (2.0%) 1	–
MEC	–	2 (1.8%) 3	1 (0.9%) 1
Fatal TEAE			
HEC	–	1 (2.0%) 1	1 (2.0%) 3
MEC	–	2 (1.8%) 5	2 (1.8%) 4
Withdrawn due to TEAE			
HEC	–	1 (2.0%) 1	–
MEC	–	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1
Withdrawn due to drug related* TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	–	–

Analysis population: Safety population

n = Total number of patients with at least one TEAE.

% = Percentage of patients with at least one TEAE.

E = Number of Events

* Drug Related AEs are AEs assessed by the Investigator as having definite, probable, possible, unassessable or missing relationship to study drug.

Note: Emetogenicity as defined at Cycle 1

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 97

2.7.4.2.1.3　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.3.1　国内小児 10037050 試験

(1)　全体

有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.3.1-1 に示した.

治験薬投与例の 58 名のうち，5%以上の患者に発現した有害事象は，好中球数減少 65.5%（38 名），白血球数減少 50.0%（29 名），リンパ球数減少 32.8%（19 名），嘔吐 19.0%（11 名），血小板数減少 19.0%（11 名），食欲減退 15.5%（9 名），貧血 13.8%（8 名），便秘 12.1%（7 名），悪心 12.1%（7 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 8.6%（5 名），発熱 6.9%（4 名），限局性浮腫 6.9%（4 名），下痢 5.2%（3 名），口内炎 5.2%（3 名），顔面浮腫 5.2%（3 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 5.2%（3 名），血中ナトリウム減少 5.2%（3 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加 5.2%（3 名），ヘモグロビン減少 5.2%（3 名），背部痛 5.2%（3 名）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%（37 名），白血球数減少 48.3%（28 名），リンパ球数減少 31.0%（18 名），血小板数減少 15.5%（9 名），貧血 8.6%（5 名），ALT 増加 5.2%（3 名），γ-GTP 増加 5.2%（3 名），ヘモグロビン減少 5.2%（3 名）であった.

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った.

表 2.7.4.2.1.3.1-1　有害事象の発現割合（10037050）

MedDRA (ver.22.0)	(N=58) Adverse Events by Maximum Grade							
System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Any events	51 (87.9)	46 (79.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (5.2)	15 (25.9)	31 (53.4)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	10 (17.2)	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	8 (13.8)	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	23 (39.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (27.6)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retching	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.8)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised oedema	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	6 (10.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	4 (6.9)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin infection	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Varicella	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.3.1-1　有害事象の発現割合（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0)	(N=58) Adverse Events by Maximum Grade							
System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medication error	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Radial head dislocation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	48 (82.8)	46 (79.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	15 (25.9)	31 (53.4)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.6)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	3 (5.2)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (5.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	3 (5.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	19 (32.8)	18 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	10 (17.2)	8 (13.8)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	38 (65.5)	37 (63.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	9 (15.5)	28 (48.3)	0 (0.0)
Platelet count decreased	11 (19.0)	9 (15.5)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	29 (50.0)	28 (48.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	23 (39.7)	5 (8.6)	0 (0.0)
Urine ketone body present	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	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)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin disorder	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	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

副作用の発現割合を表 2.7.4.2.1.3.1-2 に示した.

副作用は 2 名の患者に計 4 件認められた．13 歳の 1 名に急性膵炎（グレード 2）が，3 歳の 1 名に ALT 増加（グレード 2），AST 増加（グレード 2），及び γ-GTP 増加（グレード 3）が認められた．グレード 3 以上のものは既知の事象で，発現割合が 2%以上の副作用は認められなかった.

表 2.7.4.2.1.3.1-2　副作用の発現割合（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%) (N=58)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
			Treatment-related Adverse Events by Maximum Grade					
Any events	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

(2)　コース別

各コースで新規に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-3 に，2 コース以降にグレードが悪化した有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-4 に示した.

2 コース以降に新たに発現した有害事象として皮膚感染，皮膚擦過傷及び橈骨頭脱臼が認められた．コース別では，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.

表 2.7.4.2.1.3.1-3　各コースで新規に発現した有害事象（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
			Adverse Events		
Any events	51 (87.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (87.9)
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	10 (17.2)
Anaemia	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	8 (13.8)
Febrile neutropenia	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	21 (36.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (39.7)
Abdominal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Constipation	5 (8.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Diarrhoea	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Nausea	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Retching	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Stomatitis	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Vomiting	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.0)
Anal inflammation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	11 (19.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	12 (20.7)
Face oedema	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pyrexia	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (6.9)
Localised oedema	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)

表 2.7.4.2.1.3.1-3　各コースで新規に発現した有害事象（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
Immune system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hypersensitivity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Infections and infestations	5 (8.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)
Nasopharyngitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin infection	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Upper respiratory tract infection	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Varicella	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Oral herpes	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (5.2)	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (8.6)
Medication error	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Contusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Wound	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
Radial head dislocation	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Investigations	48 (82.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (82.8)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Blood creatinine increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood glucose increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Blood potassium increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood sodium decreased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Haemoglobin decreased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Lymphocyte count decreased	19 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (32.8)
Neutrophil count decreased	38 (65.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (65.5)
Platelet count decreased	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.0)
Weight decreased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
White blood cell count decreased	29 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (50.0)
Urine ketone body present	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.5)
Decreased appetite	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)
Back pain	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Pain in jaw	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Nervous system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Renal and urinary disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hydronephrosis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Acute kidney injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (5.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)
Pleural effusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Rhinorrhoea	1 (1.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Oropharyngeal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Dermatitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Dermatitis diaper	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pruritus	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Rash maculo-papular	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin disorder	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Urticaria	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Vascular disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hypertension	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population

The earliest onset course per adverse event per subject is counted.

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-2

表 2.7.4.2.1.3.1-4　2 コース以降にグレードが悪化した有害事象（10037050）

	Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	28 days to < 2 years (N=3) N (%)	2 to < 6 years (N=4) N (%)	6 to < 12 years (N=0) N (%)	12 to <= 18 years (N=0) N (%)	Total (N=7) N (%)
Any events	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Investigations	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Platelet count decreased	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)

Analysis population：All treated population
N: Number of patients who treated after Course 2
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-3

副作用の発現割合は 1 コースで 3.4%（2/58 名），2 コースで 0.0%（0/7 名），3 コースで 0.0%（0/3 名），4 コースで 0.0%（0/1 名）であった．副作用はすべて 1 コースに発現しており，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（表 2.7.4.2.1.3.1-5）.

表 2.7.4.2.1.3.1-5　各コースで新規に発現した副作用（10037050）

	Treatment-related Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Investigations	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
The earliest onset course per adverse event per subject is counted.
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-4

(3)　年齢層別

発現割合が全体で 2%以上の有害事象を年齢層別に表 2.7.4.2.1.3.1-6 に示した.

年齢層間で発現割合に 10%以上の差がある有害事象は, 好中球数減少［28 日以上 2 歳未満 71.4%, 2 歳以上 6 歳未満 72.2%，6 歳以上 12 歳未満 66.7%，12 歳以上 18 歳以下 50.0%（以下同順）］，白血球数減少（35.7%，50.0%，75.0%，42.9%），リンパ球数減少（14.3%，22.2%，50.0%，50.0%），嘔吐（28.6%，11.1%，25.0%，14.3%），食欲減退（14.3%，5.6%，25.0%，21.4%），貧血（28.6%，22.2%，0.0%，0.0%），便秘（14.3%，5.6%，16.7%，14.3%），悪心（7.1%，5.6%，25.0%，14.3%），ALT 増加（0.0%，5.6%，16.7%，14.3%），発熱（7.1%，5.6%，0.0%，14.3%），限局性浮腫（7.1%，0.0%，8.3%，14.3%），口内炎（0.0%，11.1%，0.0%，7.1%），γ-GTP 増加（0.0%，5.6%，0.0%，14.3%），ヘモグロビン減少（14.3%，0.0%，8.3%，0.0%），背部痛（0.0%，0.0%，8.3%，14.3%），上気道感染（0.0%，11.1%，0.0%，0.0%），血中カリウム増加（14.3%，0.0%，0.0%，0.0%）であった.

特に，好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少及び貧血は年齢層間で発現割合に 20%以上の差が認められた．事象ごとに発現割合が高い年齢層は，好中球数減少が 28 日以上 6 歳未満，白血球数減少が 6 歳以上 12 歳未満，リンパ球数減少が 6 歳以上 18 歳以下，貧血が 28 日以上 6 歳未満であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.3.1-6　有害事象の発現割合（年齢層別，2%以上）（10037050）

	Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	14 (100.0)	14 (77.8)	11 (91.7)	12 (85.7)	51 (87.9)
Blood and lymphatic system disorders					
Anaemia	4 (28.6)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.8)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders					
Constipation	2 (14.3)	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (14.3)	7 (12.1)
Diarrhoea	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Nausea	1 (7.1)	1 (5.6)	3 (25.0)	2 (14.3)	7 (12.1)
Retching	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
Stomatitis	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (5.2)
Vomiting	4 (28.6)	2 (11.1)	3 (25.0)	2 (14.3)	11 (19.0)
General disorders and administration site conditions					
Face oedema	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
Pyrexia	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (6.9)
Localised oedema	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (14.3)	4 (6.9)
Infections and infestations					
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Investigations					
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (14.3)	5 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Blood creatinine increased	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood potassium increased	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood sodium decreased	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (5.2)
Haemoglobin decreased	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.2)
Lymphocyte count decreased	2 (14.3)	4 (22.2)	6 (50.0)	7 (50.0)	19 (32.8)
Neutrophil count decreased	10 (71.4)	13 (72.2)	8 (66.7)	7 (50.0)	38 (65.5)
Platelet count decreased	3 (21.4)	4 (22.2)	2 (16.7)	2 (14.3)	11 (19.0)
White blood cell count decreased	5 (35.7)	9 (50.0)	9 (75.0)	6 (42.9)	29 (50.0)
Urine ketone body present	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders					
Decreased appetite	2 (14.3)	1 (5.6)	3 (25.0)	3 (21.4)	9 (15.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (14.3)	3 (5.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Rhinorrhoea	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-2

副作用の発現割合は生後 28 日以上 2 歳未満で 0.0%（0/14 名），2 歳以上 6 歳未満で 5.6%（1/18 名），6 歳以上 12 歳未満で 0.0%（0/12 名），12 歳以上 18 歳以下で 7.1%（1/14 名）であり，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，特異的な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2.1.3.1-7 及び表 2.7.4.2.1.1-3）.

表 2.7.4.2.1.3.1-7　副作用の発現割合（年齢層別）（10037050）

	Treatment-related Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
Investigations	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-3

(4)　性別

有害事象の発現割合を性別に表 2.7.4.2.1.3.1-8 に示した.

女性で男性より発現割合が 10%以上高かった有害事象は，貧血（男性 8.3%，女性 22.7%，以下同順），γ-GTP 増加（0.0%，13.6%），白血球数減少（36.1%，72.7%）であった.

男性で女性より発現割合が 10%以上高かった有害事象は，便秘（男性 16.7%，女性 4.5%，以下同順），食欲減退（22.2%，4.5%）であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.3.1-8　有害事象の発現割合（性別）（10037050）

	Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Male (N=36) N (%)	Female (N=22) N (%)
Any events	30 (83.3)	21 (95.5)
Blood and lymphatic system disorders	4 (11.1)	6 (27.3)
Anaemia	3 (8.3)	5 (22.7)
Febrile neutropenia	1 (2.8)	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	14 (38.9)	9 (40.9)
Abdominal pain	0 (0.0)	1 (4.5)
Constipation	6 (16.7)	1 (4.5)
Diarrhoea	2 (5.6)	1 (4.5)
Nausea	4 (11.1)	3 (13.6)
Pancreatitis acute	1 (2.8)	0 (0.0)
Retching	1 (2.8)	1 (4.5)
Stomatitis	1 (2.8)	2 (9.1)
Vomiting	6 (16.7)	5 (22.7)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (4.5)
General disorders and administration site conditions	6 (16.7)	6 (27.3)
Face oedema	1 (2.8)	2 (9.1)
Malaise	2 (5.6)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (4.5)
Pyrexia	2 (5.6)	2 (9.1)
Localised oedema	2 (5.6)	2 (9.1)

表 2.7.4.2.1.3.1-8　有害事象の発現割合（性別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Male (N=36) N (%)	 Female (N=22) N (%)
Immune system disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (2.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	2 (5.6)	4 (18.2)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (4.5)
Skin infection	1 (2.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	1 (2.8)	1 (4.5)
Varicella	0 (0.0)	1 (4.5)
Oral herpes	0 (0.0)	1 (4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (8.3)	2 (9.1)
Medication error	0 (0.0)	1 (4.5)
Contusion	0 (0.0)	1 (4.5)
Wound	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin abrasion	1 (2.8)	0 (0.0)
Radial head dislocation	1 (2.8)	0 (0.0)
Investigations	29 (80.6)	19 (86.4)
Alanine aminotransferase increased	3 (8.3)	2 (9.1)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.8)	2 (9.1)
Blood creatinine increased	2 (5.6)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (2.8)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (5.6)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	1 (2.8)	2 (9.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	3 (13.6)
Haemoglobin decreased	2 (5.6)	1 (4.5)
Lymphocyte count decreased	12 (33.3)	7 (31.8)
Neutrophil count decreased	23 (63.9)	15 (68.2)
Platelet count decreased	7 (19.4)	4 (18.2)
Weight decreased	1 (2.8)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	13 (36.1)	16 (72.7)
Urine ketone body present	0 (0.0)	2 (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	8 (22.2)	1 (4.5)
Decreased appetite	8 (22.2)	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (8.3)	1 (4.5)
Back pain	3 (8.3)	0 (0.0)
Pain in jaw	0 (0.0)	1 (4.5)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (4.5)
Headache	0 (0.0)	1 (4.5)
Renal and urinary disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (2.8)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (2.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.6)	2 (9.1)
Pleural effusion	1 (2.8)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (13.9)	2 (9.1)
Dermatitis	1 (2.8)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (2.8)	0 (0.0)
Pruritus	1 (2.8)	1 (4.5)
Rash maculo-papular	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (4.5)
Urticaria	1 (2.8)	0 (0.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (4.5)
Hypertension	0 (0.0)	1 (4.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.3-2

副作用の発現割合は男性 2.8%（1/36 名），女性 4.5%（1/22 名）であり，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，特異的な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2.1.1-4 及び表 2.7.4.2.1.3.1-9）.

表 2.7.4.2.1.3.1-9　副作用の発現割合（性別）（10037050）

	Treatment-related Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0)	Male	Female
System Organ Class	(N=36)	(N=22)
Preferred Term	N (%)	N (%)
Any events	1 (2.8)	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.8)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	1 (4.5)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.3-3

(5)　催吐性リスク別

有害事象の発現割合を催吐性リスク別に表 2.7.4.2.1.3.1-10 に示した.

催吐性リスク別の発現割合として，中等度催吐性と比べ高度催吐性の方が 20%以上高かった事象は，貧血（高度催吐性 40.0%，中等度催吐性 8.3%，以下同順），悪心（30.0%，8.3%），嘔吐（50.0%，12.5%），ALT 増加（40.0%，2.1%），AST 増加（30.0%，0.0%），リンパ球数減少（60.0%，27.1%），血小板数減少（40.0%，14.6%）であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.3.1-10　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）

	Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0)	HEC	MEC
System Organ Class	(N=10)	(N=48)
Preferred Term	N (%)	N (%)
Any events	9 (90.0)	42 (87.5)
Blood and lymphatic system disorders	5 (50.0)	5 (10.4)
Anaemia	4 (40.0)	4 (8.3)
Febrile neutropenia	1 (10.0)	1 (2.1)
Gastrointestinal disorders	6 (60.0)	17 (35.4)
Abdominal pain	1 (10.0)	0 (0.0)
Constipation	1 (10.0)	6 (12.5)
Diarrhoea	1 (10.0)	2 (4.2)
Nausea	3 (30.0)	4 (8.3)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.1)
Retching	1 (10.0)	1 (2.1)
Stomatitis	2 (20.0)	1 (2.1)
Vomiting	5 (50.0)	6 (12.5)
Anal inflammation	1 (10.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	4 (40.0)	8 (16.7)
Face oedema	1 (10.0)	2 (4.2)
Malaise	0 (0.0)	2 (4.2)
Pain	0 (0.0)	1 (2.1)
Pyrexia	2 (20.0)	2 (4.2)
Localised oedema	1 (10.0)	3 (6.3)

表 2.7.4.2.1.3.1-10　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events HEC (N=10) N (%)	 MEC (N=48) N (%)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (2.1)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (2.1)
Infections and infestations	1 (10.0)	5 (10.4)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin infection	0 (0.0)	1 (2.1)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	2 (4.2)
Varicella	0 (0.0)	1 (2.1)
Oral herpes	1 (10.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	5 (10.4)
Medication error	0 (0.0)	1 (2.1)
Contusion	0 (0.0)	1 (2.1)
Wound	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (2.1)
Radial head dislocation	0 (0.0)	1 (2.1)
Investigations	8 (80.0)	40 (83.3)
Alanine aminotransferase increased	4 (40.0)	1 (2.1)
Aspartate aminotransferase increased	3 (30.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	1 (10.0)	1 (2.1)
Blood glucose increased	0 (0.0)	1 (2.1)
Blood potassium increased	1 (10.0)	1 (2.1)
Blood sodium decreased	0 (0.0)	3 (6.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (20.0)	1 (2.1)
Haemoglobin decreased	0 (0.0)	3 (6.3)
Lymphocyte count decreased	6 (60.0)	13 (27.1)
Neutrophil count decreased	7 (70.0)	31 (64.6)
Platelet count decreased	4 (40.0)	7 (14.6)
Weight decreased	0 (0.0)	1 (2.1)
White blood cell count decreased	6 (60.0)	23 (47.9)
Urine ketone body present	0 (0.0)	2 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	2 (20.0)	7 (14.6)
Decreased appetite	2 (20.0)	7 (14.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (20.0)	2 (4.2)
Back pain	1 (10.0)	2 (4.2)
Pain in jaw	1 (10.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Headache	1 (10.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (10.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (10.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10.0)	3 (6.3)
Pleural effusion	1 (10.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	2 (4.2)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (10.0)	6 (12.5)
Dermatitis	0 (0.0)	1 (2.1)
Dermatitis diaper	0 (0.0)	1 (2.1)
Pruritus	1 (10.0)	1 (2.1)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (2.1)
Urticaria	0 (0.0)	1 (2.1)
Vascular disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (10.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-2

副作用の発現割合は催吐性リスクが高度で 10.0%（1/10 名），中等度で 2.1%（1/48 名）であり，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，特異的な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2.1.1-5 及び表 2.7.4.2.1.3.1-11）.

表 2.7.4.2.1.3.1-11　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）

	Treatment-related Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0)	HEC	MEC
System Organ Class	(N=10)	(N=48)
Preferred Term	N (%)	N (%)
Any events	1 (10.0)	1 (2.1)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (2.1)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.1)
Investigations	1 (10.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-3

(6)　投与法別

有害事象の発現割合を本剤の投与法別に表 2.7.4.2.1.3.1-12 に示した.

発現割合に 20%以上の差が認められた有害事象は，貧血（静脈内投与 8.0%，点滴静脈内投与 50.0%，以下同順），嘔吐（22.0%，0.0%），発熱（4.0%，25.0%），血小板数減少（16.0%，37.5%）であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった

表 2.7.4.2.1.3.1-12　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050）

	Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0)	Intravenous Bolus	Intravenous Drip
System Organ Class	(N=50)	(N=8)
Preferred Term	N (%)	N (%)
Any events	44 (88.0)	7 (87.5)
Blood and lymphatic system disorders	6 (12.0)	4 (50.0)
Anaemia	4 (8.0)	4 (50.0)
Febrile neutropenia	2 (4.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	20 (40.0)	3 (37.5)
Abdominal pain	1 (2.0)	0 (0.0)
Constipation	5 (10.0)	2 (25.0)
Diarrhoea	2 (4.0)	1 (12.5)
Nausea	7 (14.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.0)	0 (0.0)
Retching	2 (4.0)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (6.0)	0 (0.0)
Vomiting	11 (22.0)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (2.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	9 (18.0)	3 (37.5)
Face oedema	2 (4.0)	1 (12.5)
Malaise	2 (4.0)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (12.5)
Pyrexia	2 (4.0)	2 (25.0)
Localised oedema	4 (8.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (12.5)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (12.5)

表 2.7.4.2.1.3.1-12　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Intravenous Bolus (N=50) N (%)	 Intravenous Drip (N=8) N (%)
Infections and infestations	4 (8.0)	2 (25.0)
Nasopharyngitis	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin infection	0 (0.0)	1 (12.5)
Upper respiratory tract infection	1 (2.0)	1 (12.5)
Varicella	1 (2.0)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (2.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (6.0)	2 (25.0)
Medication error	1 (2.0)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	1 (12.5)
Wound	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (12.5)
Radial head dislocation	1 (2.0)	0 (0.0)
Investigations	42 (84.0)	6 (75.0)
Alanine aminotransferase increased	4 (8.0)	1 (12.5)
Aspartate aminotransferase increased	2 (4.0)	1 (12.5)
Blood creatinine increased	2 (4.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (2.0)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (4.0)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	3 (6.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (4.0)	1 (12.5)
Haemoglobin decreased	2 (4.0)	1 (12.5)
Lymphocyte count decreased	17 (34.0)	2 (25.0)
Neutrophil count decreased	32 (64.0)	6 (75.0)
Platelet count decreased	8 (16.0)	3 (37.5)
Weight decreased	1 (2.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	26 (52.0)	3 (37.5)
Urine ketone body present	2 (4.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	8 (16.0)	1 (12.5)
Decreased appetite	8 (16.0)	1 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (8.0)	0 (0.0)
Back pain	3 (6.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (2.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Headache	1 (2.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (2.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (2.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (6.0)	1 (12.5)
Pleural effusion	1 (2.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	1 (2.0)	1 (12.5)
Oropharyngeal pain	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (12.0)	1 (12.5)
Dermatitis	1 (2.0)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (2.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (4.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (12.5)
Urticaria	1 (2.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (2.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-2

副作用の発現割合は静脈内投与で 2.0%（1/50 名），点滴静脈内投与で 12.5%（1/8 名）であり，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，特異的な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2.1.1-6 及び表 2.7.4.2.1.3.1-13）.

表 2.7.4.2.1.3.1-13　副作用の発現割合（投与法別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Treatment-related Adverse Events Intravenous Bolus (N=50) N (%)	 Intravenous Drip (N=8) N (%)
Any events	1 (2.0)	1 (12.5)
Gastrointestinal disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.0)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	1 (12.5)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-3

2.7.4.2.1.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

(1)　全体

いずれかの群で 2%以上の患者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2-1 に示した. 発現割合が 2%未満の有害事象は SOC のみ示した.

PALO 20 μg/kg 群の Safety population 163 名のうち 5%以上の患者に発現した有害事象は，貧血 42.9%（70 名），血小板減少症 23.3%（38 名），好中球減少症 22.1%（36 名），発熱性好中球減少症 20.9%（34 名），白血球減少症 17.8%（29 名），発熱 13.5%（22 名），嘔吐 11.0%（18 名），白血球数減少 11.0%（18 名），腹痛 8.0%（13 名），口内炎 8.0%（13 名），血小板数減少 7.4%（12 名），便秘 6.1%（10 名），頭痛 5.5%（9 名）であった.

表 2.7.4.2.1.3.2-1　有害事象の発現割合（2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Any SOC	143 (85.6%) 940	130 (79.8%) 828	145 (88.4%) 1043
Blood and lymphatic system disorders	105 (62.9%) 438	101 (62.0%) 362	111 (67.7%) 458
Anaemia	77 (46.1%) 128	70 (42.9%) 106	73 (44.5%) 122
Thrombocytopenia	43 (25.7%) 86	38 (23.3%) 72	43 (26.2%) 101
Leukopenia	43 (25.7%) 86	29 (17.8%) 66	50 (30.5%) 120
Neutropenia	44 (26.3%) 74	36 (22.1%) 64	31 (18.9%) 54
Febrile neutropenia	36 (21.6%) 44	34 (20.9%) 42	27 (16.5%) 42
Pancytopenia	6 (3.6%) 9	3 (1.8%) 4	6 (3.7%) 6
Lymphopenia	6 (3.6%) 6	3 (1.8%) 3	4 (2.4%) 4
Gastrointestinal disorders	57 (34.1%) 120	59 (36.2%) 127	68 (41.5%) 155
Vomiting	14 (8.4%) 22	18 (11.0%) 40	22 (13.4%) 31
Abdominal pain	17 (10.2%) 24	13 (8.0%) 16	18 (11.0%) 25
Stomatitis	11 (6.6%) 15	13 (8.0%) 15	13 (7.9%) 17
Diarrhoea	13 (7.8%) 14	8 (4.9%) 9	14 (8.5%) 17
Constipation	9 (5.4%) 10	10 (6.1%) 12	8 (4.9%) 9
Nausea	8 (4.8%) 10	6 (3.7%) 8	13 (7.9%) 19
Abdominal pain upper	2 (1.2%) 2	4 (2.5%) 4	6 (3.7%) 6
General disorders and administration site conditions	47 (28.1%) 75	38 (23.3%) 63	40 (24.4%) 68
Pyrexia	34 (20.4%) 47	22 (13.5%) 38	25 (15.2%) 45
Mucosal inflammation	8 (4.8%) 10	6 (3.7%) 13	6 (3.7%) 9

表 2.7.4.2.1.3.2-1　有害事象の発現割合（2%以上）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Investigations	39 (23.4%) 84	37 (22.7%) 82	36 (22.0%) 84
White blood cell count decreased	16 (9.6%) 23	18 (11.0%) 26	19 (11.6%) 28
Platelet count decreased	12 (7.2%) 16	12 (7.4%) 15	10 (6.1%) 20
Lymphocyte count decreased	4 (2.4%) 4	7 (4.3%) 9	6 (3.7%) 6
Neutrophil count decreased	3 (1.8%) 4	8 (4.9%) 10	6 (3.7%) 6
Alanine aminotransferase increased	4 (2.4%) 8	4 (2.5%) 4	7 (4.3%) 7
C-reactive protein increased	3 (1.8%) 4	4 (2.5%) 5	-
Haemoglobin decreased	4 (2.4%) 9	-	1 (0.6%) 1
Infections and infestations	31 (18.6%) 36	34 (20.9%) 46	43 (26.2%) 60
Infection	6 (3.6%) 6	3 (1.8%) 3	5 (3.0%) 8
Device related infection	3 (1.8%) 4	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Respiratory tract infection	-	4 (2.5%) 7	4 (2.4%) 4
Upper respiratory tract infection	1 (0.6%) 1	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Pneumonia	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1	4 (2.4%) 4
Nervous system disorders	23 (13.8%) 37	20 (12.3%) 24	24 (14.6%) 42
Headache	17 (10.2%) 24	9 (5.5%) 10	17 (10.4%) 29
Metabolism and nutrition disorders	21 (12.6%) 36	19 (11.7%) 34	21 (12.8%) 48
Hypokalaemia	8 (4.8%) 9	4 (2.5%) 6	6 (3.7%) 9
Hypoalbuminaemia	3 (1.8%) 5	5 (3.1%) 5	7 (4.3%) 12
Decreased appetite	3 (1.8%) 3	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Hyponatraemia	2 (1.2%) 3	2 (1.2%) 2	5 (3.0%) 5
Hypocalcaemia	1 (0.6%) 4	2 (1.2%) 3	5 (3.0%) 7
Dehydration	1 (0.6%) 1	4 (2.5%) 4	2 (1.2%) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (12.6%) 24	16 (9.8%) 18	23 (14.0%) 29
Cough	8 (4.8%) 8	4 (2.5%) 4	9 (5.5%) 10
Epistaxis	5 (3.0%) 7	1 (0.6%) 1	6 (3.7%) 7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (9.6%) 22	11 (6.7%) 13	21 (12.8%) 26
Pain in extremity	6 (3.6%) 8	3 (1.8%) 3	9 (5.5%) 9
Back pain	2 (1.2%) 2	4 (2.5%) 4	4 (2.4%) 4
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.4%) 13	13 (8.0%) 14	19 (11.6%) 22
Rash	3 (1.8%) 3	6 (3.7%) 6	1 (0.6%) 1
Vascular disorders	11 (6.6%) 13	4 (2.5%) 6	9 (5.5%) 10
Hypertension	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 3	6 (3.7%) 7
Cardiac disorders	7 (4.2%) 8	5 (3.1%) 6	8 (4.9%) 11
Sinus tachycardia	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	5 (3.0%) 7
Hepatobiliary disorders	5 (3.0%) 6	3 (1.8%) 3	8 (4.9%) 10
Hepatotoxicity	2 (1.2%) 2	-	4 (2.4%) 4
Liver disorder	1 (0.6%) 2	-	4 (2.4%) 4
Injury, poisoning and procedural complications	4 (2.4%) 4	8 (4.9%) 10	4 (2.4%) 6
Eye disorders	6 (3.6%) 6	4 (2.5%) 5	3 (1.8%) 3
Psychiatric disorders	5 (3.0%) 8	4 (2.5%) 4	2 (1.2%) 2
Ear and labyrinth disorders	3 (1.8%) 5	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Immune system disorders	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 4	1 (0.6%) 1
Renal and urinary disorders	2 (1.2%) 2	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Congenital, familial and genetic disorders	-	-	3 (1.8%) 5
Endocrine disorders	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	-
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	-	2 (1.2%) 2	-
Reproductive system and breast disorders	-	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Surgical and medical procedures	1 (0.6%) 1	-	-

Analysis population: Safety population

N = number of patients

n = Total number of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.

% = Percentage of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.

E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 85

副作用の発現割合を表 2.7.4.2.1.3.2-2 に示した．

PALO 20 μg/kg 群において副作用は 4.9%の患者に認められた．内訳は頭痛，浮動性めまい，ジスキネジー，心電図 QT 延長，アレルギー性皮膚炎，皮膚障害，注入部位疼痛，下痢，脱水の各 1 名（0.6%）で，発現割合が 2%以上の副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2.1.3.2-2　副作用の発現割合（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Number of Patients with Drug-related*TEAE	9 (5.4%) 16	8 (4.9%) 10	10 (6.1%) 13
Nervous system disorders	4 (2.4%) 7	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 3
Headache	4 (2.4%) 5	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 3
Dizziness	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-
Dyskinesia	-	1 (0.6%) 1	-
Cardiac disorders	1 (0.6%) 2	-	2 (1.2%) 3
Sinus tachycardia	1 (0.6%) 1	-	2 (1.2%) 2
Conduction disorder	1 (0.6%) 1	-	1 (0.6%) 1
Investigations	-	1 (0.6%) 2	2 (1.2%) 3
Electrocardiogram QT prolonged	-	1 (0.6%) 2	2 (1.2%) 3
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Dermatitis allergic	-	1 (0.6%) 1	-
Skin disorder	-	1 (0.6%) 1	-
Urticaria	-	-	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-
Infusion site erythema	1 (0.6%) 1	-	-
Infusion site pain	-	1 (0.6%) 1	-
Infusion site reaction	1 (0.6%) 1	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	2 (1.2%) 2
Muscle spasms	-	-	1 (0.6%) 1
Musculoskeletal pain	-	-	1 (0.6%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1.2%) 4	-	-
Cough	1 (0.6%) 1	-	-
Dyspnoea	1 (0.6%) 1	-	-
Epistaxis	1 (0.6%) 2	-	-
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6%) 1	-	-
Thrombocytopenia	1 (0.6%) 1	-	-
Gastrointestinal disorders	-	1 (0.6%) 1	-
Diarrhoea	-	1 (0.6%) 1	-
Metabolism and nutrition disorders	-	1 (0.6%) 1	-
Dehydration	-	1 (0.6%) 1	-
Vascular disorders	-	-	1 (0.6%) 1
Hypertension	-	-	1 (0.6%) 1

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of drug related TEAEs for each SOC and PT
* 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 Table 88 改変

グレード 3 以上の副作用を表 2.7.4.2.1.3.2-3 に示した．PALO 20 μg/kg 群で認められたグレード 3 以上の副作用の内訳は注入部位疼痛（1 名），心電図 QT 延長（1 名），脱水（1 名），グレード 4 は下痢（1 名）であった．

表 2.7.4.2.1.3.2-3　副作用の発現割合（グレード 3 以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	CTC Grade	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%)
All SOCs				
	Grade 3	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
	Grade 4	0	1 (0.6)	0
	Grade 5	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia	Grade 3	1 (0.6)[C2]	0	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	Grade 4	0	1 (0.6)[C2]	0
General disorders and administration site conditions				
Infusion site pain	Grade 3	0	1 (0.6)[C1]	0
Investigations				
Electrocardiogram QT prolonged	Grade 3	0	1 (0.6)[C2]	0
Metabolism and nutrition disorders				
Dehydration	Grade 3	0	1 (0.6)[C2]	0
Vascular disorders				
Hypertension	Grade 3	0	0	1 (0.6)[C2]

Analysis population: Safety population
n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.
% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT.
C1 = Event reported during Cycle 1; C2 = Event reported during Cycle 2
Note: 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 Table 93 改変

(2)　コース別

副作用の発現割合をコース別に表 2.7.4.2.1.3.2-4 に示した.

PALO 20 μg/kg 群における副作用の発現割合は 1 コースで 4.3%（7/163 名）, 2 コースで 2.2%（2/90 名），3 コースで 0.0%（0/59 名），4 コースで 0.0%（0/31 名）であった.

表 2.7.4.2.1.3.2-4　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18
Number of patients with Related TEAE			
Cycle 1	7 (4.2%) 13	7 (4.3%) 7	7 (4.3%) 9
Cycle 2	3 (3.6%) 3	2 (2.2%) 3	4 (4.7%) 4
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Nervous system disorders			
Cycle 1	3 (1.8%) 6	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 2
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	1 (1.2%) 1
Headache			
Cycle 1	3 (1.8%) 4	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	1 (1.2%) 1
Dizziness			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-

表 2.7.4.2.1.3.2-4　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Dyskinesia			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Cardiac disorders			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	-	2 (1.2%) 3
Sinus tachycardia			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	2 (1.2%) 2
Conduction disorder			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	1 (0.6%) 1
Investigations			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	1 (1.2%) 1
Electrocardiogram QT prolonged			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	1 (1.2%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Cycle 1	-	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Dermatitis allergic			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Skin disorder	-		-
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Urticaria			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	-
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Infusion site erythema			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Infusion site pain			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Infusion site reaction		-	-
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Muscle spasms			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
Musculoskeletal pain			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cycle 1	2 (1.2%) 4	-	-
Cough			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-
Dyspnoea			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-
Epistaxis			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	-	-
Blood and lymphatic system disorders			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Thrombocytopenia			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Gastrointestinal disorders			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Diarrhoea			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-

表 2.7.4.2.1.3.2-4　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Metabolism and nutrition disorders			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Dehydration			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Vascular disorders			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Hypertension			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of drug related TEAEs for each SOC and PT
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 89 改変

(3)　年齢層別

すべての年齢層で有害事象が多く認められた SOC は，血液およびリンパ系障害，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態であった（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.2.3.3.1）.

副作用の発現割合（年齢別）を表 2.7.4.2.1.3.2-5 に示した.

PALO 20 μg/kg 群において副作用の発現割合は 2 歳未満で 6.7%（1/15 名），2 歳以上 6 歳未満で 7.5%（4/53 名），6 歳以上 12 歳未満で 6.7%（3/45 名），12 歳以上 17 歳未満で 0.0%（0/50 名）であり，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.3.2-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49
Number of patients with Related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%) 2	–
2 to <6 years	4 (7.3%) 6	4 (7.5%) 4	2 (3.6%) 2
6 to <12 years	4 (8.7%) 8	3 (6.7%) 4	3 (6.7%) 6
12 to <17 years	1 (2.0%) 2	–	5 (10.2%) 5
Blood and lymphatic system disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1	–	–
Thrombocytopenia			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C2]	–	–
Cardiac disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 2	–	1 (1.8%) 1
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 2
Conduction disorder			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	–
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C1]
Sinus tachycardia			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	1 (1.8%) 1[C1]
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C1]

表 2.7.4.2.1.3.2-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Gastrointestinal disorders			
<2 years	–	1 (6.7%) 1	–
Diarrhoea			
<2 years	–	1 (6.7%) 1[C2]	–
General disorders and administration site conditions			
2 to <6 years	1 (1.8%) 2	1 (1.9%) 1	–
Infusion site erythema			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C2]	–	–
Infusion site pain			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
Infusion site reaction			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	–
Investigations			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 2	2 (4.4%) 3
Electrocardiogram QT prolonged			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 2[C1/C2]	2 (4.4%) 3[C1/C2]
Metabolism and nutrition disorders			
<2 years	–	1 (6.7%) 1	–
Dehydration			
<2 years	–	1 (6.7%) 1[C2]	–
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2
Muscle spasms			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C1]
Musculoskeletal pain			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C2]
Nervous system disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1	2 (3.8%) 2	1 (1.8%) 1
6 to <12 years	3 (6.5%) 6	1 (2.2%) 1	–
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2
Dizziness			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
6 to <12 years	1 (2.2%) 2[C1]	–	–
Dyskinesia			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1[C1]	–
Headache			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	1 (1.9%) 1[C1]	1 (1.8%) 1[C2]
6 to <12 years	3 (6.5%) 4[C1/C2]	–	–
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2[C1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
6 to <12 years	1 (2.2%) 2	–	–
12 to <17 years	1 (2.0%) 2	–	–
Cough			
12 to <17 years	1 (2.0%) 1[C1]	–	–
Dyspnoea			
12 to <17 years	1 (2.0%) 1[C1]	–	–
Epistaxis			
6 to <12 years	1 (2.2%) 2[C1]	–	–

表 2.7.4.2.1.3.2-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Skin and subcutaneous tissue disorders			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1	–
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1	–
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1
Dermatitis allergic			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
Skin disorder			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1[C1]	–
Urticaria			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C1]
Vascular disorders			
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1
Hypertension			
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C2]

Analysis population: Safety population
n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.
% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT within stratum.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
C1 = Event occurring during Cycle 1; C2 = Event occurring during Cycle 2.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 96 改変

(4)　性別

有害事象の発現割合（性別）を第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.2.3.3.3 に示した．

副作用の発現割合（性別）を表 2.7.4.2.1.3.2-6 に示した．

PALO 20 μg/kg 群における副作用の発現割合は女性で 4.5%（4/88 名），男性で 5.3%（4/75 名）であり，特異的な傾向はみられなかった．

表 2.7.4.2.1.3.2-6　副作用の発現割合（性別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC Gender MedDRA PT Gender	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
Female	77	88	66
Male	90	75	98
Any drug-related TEAE			
Female	6 (7.8%) 9	4 (4.5%) 5	6 (9.1%) 7
Male	3 (3.3%) 7	4 (5.3%) 5	4 (4.1%) 6
Blood and lymphatic system disorders			
Female	1 (1.3%) 1	–	–
Thrombocytopenia			
Female	1 (1.3%) 1[C2]	–	–
Cardiac disorders			
Female	–	–	1 (1.5%) 1
Male	1 (1.1%) 2	–	1 (1.0%) 2
Conduction disorder			
Male	1 (1.1%) 1[C1]	–	1 (1.0%) 1[C1]
Sinus tachycardia			
Female	–	–	1 (1.5%) 1[C1]
Male	1 (1.1%) 1[C1]	–	1 (1.0%) 1[C1]

表 2.7.4.2.1.3.2-6　副作用の発現割合（性別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC Gender MedDRA PT Gender	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Gastrointestinal disorders			
Male	–	1 (1.3%) 1	–
Diarrhoea			
Male	–	1 (1.3%) 1[C2]	–
General disorders and administration site conditions			
Female	1 (1.3%) 2	–	–
Male	–	1 (1.3%) 1	–
Infusion site erythema			
Female	1 (1.3%)1[C2]	–	–
Infusion site pain			
Male	–	1 (1.3%) 1[C1]	–
Infusion site reaction			
Female	1 (1.3%) 1[C1]	–	–
Investigations			
Female	–	1 (1.1%) 2	1 (1.5%) 2
Male	–	–	1 (1.0%) 1
Electrocardiogram QT prolonged			
Female	–	1 (1.1%) 2[C1/C2]	1 (1.5%) 2[C1/C2]
Male	–	–	1 (1.0%) 1[C1]
Metabolism and nutrition disorders			
Male	–	1 (1.3%) 1	–
Dehydration			
Male	–	1 (1.3%) 1[C2]	–
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Female	–	–	1 (1.5%) 1
Male	–	–	1 (1.0%) 1
Muscle spasms			
Female	–	–	1 (1.5%) 1[C1]
Musculoskeletal pain			
Male	–	–	1 (1.0%) 1[C2]
Nervous system disorders			
Female	3 (3.9%) 4	3 (3.4%) 3	2 (3.0%) 2
Male	1 (1.1%) 3	–	1 (1.0%) 1
Dizziness			
Female	–	1 (1.1%) 1[C1]	–
Male	1 (1.1%) 2[C1]	–	–
Dyskinesia			
Female	–	1 (1.1%) 1[C1]	–
Headache			
Female	3 (3.9%) 4[C1/C2]	1 (1.1%) 1[C1]	2 (3.0%) 2[C1]
Male	1 (1.1%) 1[C1]	–	1 (1.0%) 1[C2]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Female	1 (1.3%) 2	–	–
Male	1 (1.1%) 2	–	–
Cough			
Female	1 (1.3%) 1[C1]	–	–
Dyspnoea			
Female	1 (1.3%) 1[C1]	–	–
Epistaxis			
Male	1 (1.1%) 2[C1]	–	–

表 2.7.4.2.1.3.2-6　副作用の発現割合（性別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC Gender MedDRA PT Gender	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Female	–	–	1 (1.5%) 1
Male	–	2 (2.7%) 2	–
Dermatitis allergic			
Male	–	1 (1.3%) 1[C1]	–
Skin disorder			
Male	–	1 (1.3%) 1[C1]	–
Urticaria			
Female	–	–	1 (1.5%) 1[C1]
Vascular disorders			
Male	–		1 (1.0%) 1
Hypertension			
Male	–		1 (1.0%) 1[C2]

Analysis population: Safety population
n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.
% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT within stratum.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
C1 = TEAE reported during Cycle 1; C2 = TEAE reported during Cycle 2.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 100 改変

(5)　催吐性リスク別

有害事象の発現割合（催吐性リスク別）を第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.2.3.3.2 に示した.

副作用の発現割合（催吐性リスク別）を表 2.7.4.2.1.3.2-7 に示した.

PALO 20 μg/kg 群における副作用の発現割合は HEC 投与患者で 2.0%（1/49 名），MEC 投与患者で 6.1%（7/114 名）であり，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2.1.3.2-7　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT Emetogenicity	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
HEC	54	49	51
MEC	112	114	113
LEC	1	–	–
Number of patients with Related TEAE			
HEC	3 (5.6%) 4	1 (2.0%) 2	4 (7.8%) 5
MEC	6 (5.4%) 12	7 (6.1%) 8	6 (5.3%) 8
Blood and lymphatic system disorders			
HEC	1 (1.9%) 1	–	–
Thrombocytopenia			
HEC	1 (1.9%) 1[C2]	–	–
Cardiac disorders			
HEC	–	–	1 (2.0%) 1
MEC	1 (0.9%) 2	–	1 (0.9%) 2
Conduction disorder			
MEC	1 (0.9%) 1[C1]	–	1 (0.9%) 1[C1]
Sinus tachycardia			
HEC	–	–	1 (2.0%) 1[C1]
MEC	1 (0.9%) 1[C1]	–	1 (0.9%) 1[C1]

表 2.7.4.2.1.3.2-7　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT Emetogenicity	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Gastrointestinal disorders			
MEC	–	1 (0.9%) 1	–
Diarrhoea			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C2]	–
General disorders and administration site conditions			
MEC	1 (0.9%) 2	1 (0.9%) 1	–
Infusion site erythema			
MEC	1 (0.9%) 1[C2]	–	–
Infusion site pain			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C1]	–
Infusion site reaction			
MEC	1 (0.9%) 1[C1]	–	–
Investigations			
HEC	–	1 (2.0%) 2	1 (2.0%) 2
MEC	–	–	1 (0.9%) 1
Electrocardiogram QT prolonged			
HEC	–	1 (2.0%) 2[C1/C2]	1 (2.0%) 2 [C1/C2]
MEC	–	–	1 (0.9%) 1[C1]
Metabolism and nutrition disorders			
MEC	–	1 (0.9%) 1	–
Dehydration			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C2]	–
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
HEC	–	–	1 (2.0%) 1
MEC	–	–	1 (0.9%) 1
Muscle spasms			
MEC	–	–	1 (0.9%) 1[C1]
Musculoskeletal pain			
HEC	–	–	1 (2.0%) 1[C2]
Nervous system disorders			
HEC	2 (3.7%) 3	–	1 (2.0%) 1
MEC	2 (1.8%) 4	3 (2.6%) 3	2 (1.8%) 2
Dizziness			
MEC	1 (0.9%) 2[C1]	1 (0.9%) 1[C1]	–
Dyskinesia			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C1]	–
Headache			
HEC	2 (3.7%) 3[C1/C2]	–	1 (2.0%) 1[C1]
MEC	2 (1.8%) 2[C1]	1 (0.9%) 1[C1]	2 (1.8%) 2[C1/C2]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
MEC	2 (1.8%) 4	–	–
Cough			
MEC	1 (0.9%) 1[C1]	–	–
Dyspnoea			
MEC	1 (0.9%) 1[C1]	–	–
Epistaxis			
MEC	1 (0.9%) 2[C1]	–	–
Skin and subcutaneous tissue disorders			
MEC	–	2 (1.8%) 2	1 (0.9%) 1
Dermatitis allergic			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C1]	–
Skin disorder			
MEC	–	1 (0.9%) 1[C1]	–
Urticaria			
MEC	–	–	1 (0.9%) 1[C1]

表 2.7.4.2.1.3.2-7　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT Emetogenicity	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Vascular disorders			
MEC	–	–	1 (0.9%) 1
Hypertension			
MEC	–	–	1 (0.9%) 1[C2]

Analysis population：All treated population
n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.
% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT within stratum.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
C1 = TEAE reported during Cycle 1; C2 = TEAE reported during Cycle 2.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 98 改変

2.7.4.2.1.4　死亡

2.7.4.2.1.4.1　国内小児 10037050 試験

死亡例は認められなかった.

2.7.4.2.1.4.2　海外小児 PALO-10-20 試験

死亡例一覧を表 2.7.4.2.1.4.2-1 に示した．PALO 20 μg/kg 群では 3 名の死亡例が報告されたが，いずれも原疾患の悪化によるものと判断され，本剤との因果関係は否定された.

表 2.7.4.2.1.4.2-1　死亡例一覧（PALO-10-20）

Patient ID Gender	Age*	Treatment	Cycle Emetogenicity	MedDRA SOC MedDRA PT	Days from Last Dose	Relationship
634/5324 Male	2 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 3 HEC	Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) Neoplasm progression	21	Not related
652/5156 Male	11 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 2 MEC	Cardiac disorders Cardiac arrest	10	Not related
				Nervous system disorders Loss of consciousness	10	Not related
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory arrest	10	Not related
672/5358 Male	9 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 1 MEC	Nervous system disorders Brain oedema	1	Not related
				Nervous system disorders Hemorrhagic stroke	1	Not related
				General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	After observational period	Not related
515/5320 Female	15 years	Ondansetron	Cycle 1 HEC	General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	13	Unlikely
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary haemorrhage	13	Unlikely
				Infections and infestations Staphylococcal sepsis	13	Unlikely
542/5359 Female	13 years	Ondansetron	Cycle 1 MEC	Blood and lymphatic system disorders Febrile neutropenia	10	Not related
				Infections and infestations Candidiasis	16	Not related
				General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	25	Not related
551/5282 Male	15 years	Ondansetron	Cycle 2 MEC	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory failure	28	Not related
551/5240 Female	2 years	Ondansetron	Cycle 1 MEC	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory failure	After observational period	Not related

Analysis population: Safety population

* Age: Age in years at randomization date.

(1) Action taken: the listing displays all the actions ticked as yes in the eCRF.

Note: Day from 1st adm. of study drug = Start date of AE - Date of first study drug adm.

Day from last adm. of study drug = Start date of AE - Date of last study drug adm given before start of AE.

Treatment-emergent: AE started after study drug administration (less than 30 days for SAE or less than 15 days for AE).

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR 14.3.3，Appendix 16.2.7.5 改変

2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　国内小児 10037050 試験

本剤投与開始後に重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.4.2.1.5.1-1 に示した.

重篤な有害事象は 3 歳の 2 名（3.4%）に 2 件認められた．水痘はウイルス感染によると考えられ，また，別の 1 名の発熱は臨床経過より，いずれも本剤との因果関係は「関係なし」と評価された.

表 2.7.4.2.1.5.1-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10037050）

Patient Number	Dose (mg/day)	Age Gender	Course [a]	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	Onset (Days) [b]	Duration (Days) [c]	Relation-ship	Maximum Grade	Serious	Treatment Intervention	Action Taken	Outcome	Specify Reason for Discontinuing AE Follow-up*
03-B-30	0.24	3 (years) Female	1	Alanine aminotransferase increased	2	83	Possible	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Aspartate aminotransferase increased	2	83	Possible	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Gamma-glutamyltransferase increased	7	78	Possible	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Lymphocyte count decreased	2		Unlikely	4	Non-serious	No	None	Recovering/resolving	
				Neutrophil count decreased	7	15	Unlikely	4	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Platelet count decreased	7	8	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	2	20	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
			2	Platelet count decreased	28	8	Unlikely	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	23	20	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
			3	Anaemia	56		Unlikely	2	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
				Neutrophil count decreased	56	11	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Platelet count decreased	49	8	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Pyrexia	63	3	Not related	1	Serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	56		Unlikely	3	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
			4	Neutrophil count decreased	78		Unlikely	3	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
				Platelet count decreased	71	8	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Pyrexia	67	5	Not related	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
05-B-07	0.27	3 (years) Female	1	Blood sodium decreased	7	2	Not related	1	Non-serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Decreased appetite	2	11	Not related	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Neutrophil count decreased	7	22	Not related	4	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Urine ketone body present	7	4	Not related	2	Non-serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Varicella	5	12	Not related	3	Serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Vomiting	8	1	Not related	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	7	22	Not related	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	

Analysis population：All treated population

[a] Onset Course of Adverse Events, [b] Date of onset - First date of administration + 1, [c] Date of outcome - Date of onset + 1

Specify reason for discontinuing AE follow-up*

A: Assessment of causality between Investigational drug and AE(s) becomes impossible due to giving other medication, B: Follow-up becomes impossible due to changing hospital, C: Patient or legal guardian wishes to discontinue the follow up, D: Patient dies, E: AE has stabilized and the investigator (subinvestigator) judges it necessary to discontinue the follow up, F: Other

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.4.1.2-1

2.7.4.2.1.5.2　海外小児 PALO-10-20 試験

海外小児 PALO-10-20 試験における重篤な有害事象一覧を第 2.7.4.7.1 項に，いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.5.2-1 に示した．

PALO 20 μg/kg 群において重篤な有害事象は 38.0%（62/163 名）の患者に認められた．SOC 別では，化学療法を施行中の癌患者において発現が予測される血液およびリンパ系障害（30.1%），次いで感染症および寄生虫症（6.1%）の報告が多かった．

重篤な有害事象 147 件のうち，因果関係が疑われた事象は 1 名に 2 件発現した．当該患者は生後 9 ヶ月の男性で，下痢（グレード 4）及び脱水（グレード 3）を発現し，入院にて抗生剤と輸液の投与が開始された．脱水の原因として水分と無機質が過剰に失われた可能性が考えられ，治験責任医師は下痢及び脱水と本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した．いずれの事象も回復し，患者は退院した．

上記の 1 名を除き，PALO 20 μg/kg 群で認められたその他の重篤な有害事象と本剤との因果関係は否定された．

表 2.7.4.2.1.5.2-1　重篤な有害事象（2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Any SOC	68 (40.7%) 171	62 (38.0%) 147	70 (42.7%) 182
Blood and lymphatic system disorders	52 (31.1%) 105	49 (30.1%) 89	53 (32.3%) 104
Febrile neutropenia	27 (16.2%) 31	30 (18.4%) 38	23 (14.0%) 35
Anaemia	17 (10.2%) 21	14 (8.6%) 17	15 (9.1%) 17
Neutropenia	12 (7.2%) 14	10 (6.1%) 13	11 (6.7%) 14
Thrombocytopenia	14 (8.4%) 17	8 (4.9%) 11	9 (5.5%) 11
Leukopenia	10 (6.0%) 12	4 (2.5%) 7	9 (5.5%) 16
Pancytopenia	6 (3.6%) 9	2 (1.2%) 2	6 (3.7%) 6
Infections and infestations	15 (9.0%) 16	10 (6.1%) 10	17 (10.4%) 23
Infection	4 (2.4%) 4	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 5
Gastrointestinal disorders	8 (4.8%) 9	7 (4.3%) 8	12 (7.3%) 14
Abdominal pain	4 (2.4%) 4	–	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions	10 (6.0%) 13	6 (3.7%) 6	11 (6.7%) 12
Pyrexia	6 (3.6%) 7	3 (1.8%) 3	7 (4.3%) 7
Investigations	9 (5.4%) 14	7 (4.3%) 12	4 (2.4%) 5
White blood cell count decreased	6 (3.6%) 9	6 (3.7%) 8	4 (2.4%) 4
Nervous system disorders	2 (1.2%) 2	5 (3.1%) 7	6 (3.7%) 7
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.6%) 2	5 (3.1%) 5	6 (3.7%) 6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.4%) 4	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 4

Analysis population: Safety population
N = Number of patients
n = Total number of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 102

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　国内小児 10037050 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった．

これまでに成人で確認されているショック，アナフィラキシー（本剤の特定されたリスク）及び QT 間隔延長（本剤の潜在的リスク）は認められなかった（表 2.7.4.2.1.3.1-1）.

また，成人を対象とした国内試験の併合解析で便秘（16.5%）は最も発現割合の高い副作用であったが（初回申請資料 第 2.5.5.4.2.1 項），国内小児 10037050 試験で便秘の副作用は認められなかった（表 2.7.4.2.1.3.1-1）.

2.7.4.2.1.6.2　海外小児 PALO-10-20 試験

PALO 20 μg/kg 群において，治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 名に 3 件（発熱性好中球減少症の 1 名，出血性卒中及び脳浮腫の 1 名）に認められた．いずれも重篤と判断されたが，発熱性好中球減少症は化学療法の影響のため，出血性卒中及び脳浮腫は原疾患の悪化が疑われたため，本剤との因果関係は「関係なし」又は「多分関係なし」と判断された.

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1　国内小児 10037050 試験

海外小児 PALO-10-20 試験における重要な有害事象の評価（第 2.7.4.2.1.7.2 項）より，本剤で 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬のリスクの更なる評価は不要と考え，特定の器官別又は症候群別有害事象について解析は実施していない.

2.7.4.2.1.7.2　海外小児 PALO-10-20 試験

米国食品医薬品局（FDA）からの Written Request に基づき，また，5-HT$_3$ 受容体拮抗薬の既知のリスクを評価するため，心臓障害，腎および尿路障害，肝胆道系障害，及び血管障害の SOC に分類される事象を重要な有害事象として評価し，加えて，治験担当医師が報告した事象名から発作/痙攣，便秘，又は注入部位反応（血栓性静脈炎を含む）の発現が示唆される事象について評価し，それら事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.7.2-1 に示した.

表 2.7.4.2.1.7.2-1　他の重要な有害事象の発現割合（PALO-10-20）

Significant AEs	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
All SOCs PT	41 (24.6%) 61	31 (19.0%) 50	38 (23.2%) 62
Blood and lymphatic system disorders	–	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Cardiac disorders	7 (4.2%) 8	5 (3.1%) 6	8 (4.9%) 11
Arrhythmia	1 (0.6%) 1		
Bradycardia			1 (0.6%) 1
Cardiac arrest		1 (0.6%) 2	
Conduction disorder	1 (0.6%) 1		1 (0.6%) 1
Palpitations	1 (0.6%) 1		
Sinus tachycardia	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	5 (3%) 7
Tachycardia	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 2
Ventricular fibrillation	1 (0.6%) 1		
Gastrointestinal disorders	9 (5.4%) 10	10 (6.1%) 12	8 (4.9%) 9
Constipation	9 (5.4%) 10	10 (6.1%) 12	8 (4.9%) 9
General disorders and administration site conditions	3 (1.8%) 6	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Catheter site pain	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Infusion site erythema	1 (0.6%) 1	–	–
Infusion site pain	–	1 (0.6%) 1	–
Infusion site reaction	1 (0.6%) 1	–	–
Injection site urticaria	1 (0.6%) 2	–	–
Vessel puncture site pain	1 (0.6%) 1	–	–

表 2.7.4.2.1.7.2-1　他の重要な有害事象の発現割合（PALO-10-20）（続き）

Significant AEs	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Hepatobiliary disorders (all PTs)	5 (3%) 6	3 (1.8%) 3	8 (4.9%) 10
Cholelithiasis		1 (0.6%) 1	
Hepatic pain			1 (0.6%) 1
Hepatitis toxic	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2	
Hepatobiliary disease	1 (0.6%) 1		
Hepatotoxicity	2 (1.2%) 2		4 (2.4%) 4
Hyperbilirubinaemia			1 (0.6%) 1
Liver disorder	1 (0.6%) 2		4 (2.4%) 4
Infections and infestations	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	–
Catheter site infection	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	–
Investigations	6 (3.6%) 13	8 (4.9%) 11	11 (6.7%) 16
Alanine aminotransferase increased	4 (2.4%) 8	4 (2.5%) 4	7 (4.3%) 7
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.2%) 3	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 3
Blood bilirubin increased	–	–	1 (0.6%) 1
Blood creatinine increased	–	–	1 (0.6%) 1
Drug clearance increased	–	1 (0.6%) 1	–
Electrocardiogram QT prolonged	–	1 (0.6%) 2	2 (1.2%) 3
Hepatic enzyme increased	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	–
Transaminases increased	1 (0.6%) 1	–	1 (0.6%) 1
Nervous system disorders	2 (1.2%) 2	5 (3.1%) 6	2 (1.2%) 3
Brain oedema	–	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Convulsion	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 3	1 (0.6%) 1
Grand mal convulsion	1 (0.6%) 1	–	–
Haemorrhagic stroke	–	1 (0.6%) 1	–
Hydrocephalus	–	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Renal and urinary disorders	2 (1.2%) 2	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Cystitis haemorrhagic			1 (0.6%) 1
Haematuria		1 (0.6%) 1	
Pollakiuria		1 (0.6%) 1	
Polyuria	1 (0.6%) 1		
Renal tubular disorder	1 (0.6%) 1		
Vascular disorders	11 (6.6%) 13	4 (2.5%) 6	9 (5.5%) 10
Circulatory collapse	1 (0.6%) 1		
Haemorrhage	1 (0.6%) 1		
Hypertension	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 3	6 (3.7%) 7
Hypotension	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 2	
Jugular vein thrombosis	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	
Pallor			1 (0.6%) 1
Phlebitis	1 (0.6%) 1		1 (0.6%) 1
Prehypertension	1 (0.6%) 1		
Thrombophlebitis	1 (0.6%) 1		
Thrombosis	1 (0.6%) 2		
Vena cava thrombosis			1 (0.6%) 1

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one significant TEAE for each SOC/PT.
% = Percentage of patients with at least one significant TEAE for each SOC/PT.
E = Total number of significant TEAEs for each SOC/PT.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 106 改変

(1)　心臓障害

PALO 20 μg/kg 群において心臓障害（SOC）は 3.1%（5/163 名）の患者に計 6 件認められ，そのうち心停止（治験薬との因果関係なし）1 件が重篤と判断され死亡に至ったが，心臓障害（SOC）で副作用はなかった（表 2.7.4.2.1.3.2-2）.

また，臨床検査（SOC）に分類された心電図 QT 延長が 1 名（0.6%）に認められ，本剤との因果関係を「可能性あり」と判断されたが，非重篤であった．

(2)　胃腸障害

PALO 20 μg/kg 群において，他の重要な有害事象のうち SOC 別には胃腸障害の発現頻度が最も高く（6.1%），便秘は 6.1%（10/163 名）に発現したが，いずれも非重篤であった．

(3)　一般・全身障害及び投与部位の状態

PALO 20 μg/kg 群において一般・全身障害及び投与部位の状態（SOC）に分類される投与部位反応は，カテーテル留置部位疼痛及び注入部位疼痛の各 1 件（0.6%）であった．そのうち，注入部位疼痛は 3 歳の男性患者において 1 コースの治験薬投与日に発現し副作用と判断されたが，発現したその日のうちに回復した．

(4)　肝胆道系障害

PALO 20 μg/kg 群において肝胆道系障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合は 1.8%（3/163 名）であった．いずれも非重篤で本剤との因果関係はなしと判断された．

また，臨床検査（SOC）に分類された ALT 増加，AST 増加及び肝酵素上昇もすべて非重篤で本剤との因果関係はなかった．

(5)　神経系障害

PALO 20 μg/kg 群において痙攣は 1.8%（3/163 名）の患者において認められ，そのうち 1 件が重篤であったが，いずれも本剤との因果関係はなかった．

また, 重篤な水頭症が 1 名に, 重篤で死亡に至った脳浮腫と出血性卒中が 1 名に報告されたが, 本剤との因果関係は否定された．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1　国内小児 10037050 試験

死亡例は認められなかった．その他の重篤な有害事象の叙述は第 2.7.6.5.5.4 項に記載した．

2.7.4.2.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

死亡例，死亡又は中止に至った重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 14.3.3 に記載した．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　国内小児 10037050 試験

グレード 3 以上の有害事象が報告された項目（血色素量，白血球数，好中球数，リンパ球数，血小板数，AST，ALT，γ-GTP，血清クレアチニン，血糖，Na，K）に加えて，本剤投与後の変動がこれまでに既知の副作用として報告されている項目［総ビリルビン，アルカリフォスファターゼ，乳酸脱水素酵素（LDH），Ca 補正値］の要約（1 コース）を表 2.7.4.3.1-1 に示した．

いずれも臨床的に問題となる変動はなかった．

表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値の要約（1 コース）（10037050）

	(N=58)				
	N	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
Hemoglobin (g/dL)					
Measurement value					
Baseline	58	9.87 (1.48)	9.65	[8.80 , 10.90]	[6.9 , 13.4]
Day 2	58	9.50 (1.20)	9.25	[8.70 , 10.20]	[6.9 , 12.4]
Day 7-10	58	9.63 (1.32)	9.50	[8.60 , 10.70]	[7.5 , 12.6]
Day 14-17	49	9.88 (1.38)	9.80	[8.80 , 10.90]	[7.1 , 12.5]
Prior to next course Day 1	7	9.21 (1.07)	9.60	[8.00 , 10.00]	[7.5 , 10.4]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.38 (0.66)	-0.30	[-0.80 , 0.00]	[-1.6 , 2.0]
Day 7-10	58	-0.25 (1.23)	-0.40	[-1.00 , 0.40]	[-2.9 , 3.5]
Day 14-17	49	0.11 (1.74)	-0.40	[-1.30 , 1.70]	[-2.9 , 3.8]
Prior to next course Day 1	7	-0.13 (0.63)	0.00	[-0.60 , 0.20]	[-1.1 , 0.9]
WBC (uL)					
Measurement value					
Baseline	58	5292.2 (3221.1)	4885.0	[3100.0 , 6700.0]	[1800 , 21750]
Day 2	58	5621.9 (2646.2)	5050.0	[3600.0 , 7510.0]	[1520 , 16830]
Day 7-10	58	3508.3 (3061.0)	2450.0	[1550.0 , 4400.0]	[200 , 17920]
Day 14-17	49	3938.6 (3105.9)	3060.0	[2100.0 , 4300.0]	[830 , 16630]
Prior to next course Day 1	7	5365.7 (1766.5)	4750.0	[4000.0 , 5810.0]	[4000 , 9100]
Change from baseline value					
Day 2	58	329.7 (2303.3)	215.0	[-1030.0 , 1900.0]	[-4920 , 6100]
Day 7-10	58	-1784.0 (4364.7)	-1410.0	[-2700.0 , -300.0]	[-19910 , 13630]
Day 14-17	49	-1223.3 (3848.5)	-980.0	[-3000.0 , 300.0]	[-11310 , 13750]
Prior to next course Day 1	7	-42.9 (1588.3)	200.0	[-800.0 , 740.0]	[-2700 , 2500]
Neutrophils (uL)					
Measurement value					
Baseline	58	2561.3 (2175.2)	1845.0	[1242.0 , 2819.0]	[509 , 11202]
Day 2	58	3733.7 (2096.2)	3133.0	[2007.0 , 5040.0]	[697 , 9189]
Day 7-10	55	2018.3 (2757.4)	1302.0	[567.0 , 2065.0]	[142 , 16700]
Day 14-17	48	1862.3 (2634.3)	906.0	[507.5 , 2090.0]	[224 , 14667]
Prior to next course Day 1	7	2201.6 (1574.4)	1520.0	[1140.0 , 2672.0]	[1000 , 5460]
Change from baseline value					
Day 2	58	1172.4 (1946.9)	964.5	[-280.0 , 2311.0]	[-2724 , 6416]
Day 7-10	55	-402.3 (3297.3)	-535.0	[-1510.0 , 540.0]	[-10760 , 14780]
Day 14-17	48	-720.5 (3237.2)	-902.0	[-2126.5 , 381.0]	[-10785 , 12476]
Prior to next course Day 1	7	143.7 (1045.9)	52.0	[-663.0 , 999.0]	[-1446 , 1764]
Lymphocytes (uL)					
Measurement value					
Baseline	58	2050.5 (1617.1)	1620.0	[890.0 , 2850.0]	[252 , 8730]
Day 2	58	1274.7 (1093.8)	998.0	[581.0 , 1577.0]	[110 , 6378]
Day 7-10	51	1293.3 (1102.9)	826.0	[523.0 , 1944.0]	[80 , 4375]
Day 14-17	48	1471.6 (1190.0)	1120.0	[696.0 , 1985.5]	[48 , 6320]
Prior to next course Day 1	7	2574.0 (658.6)	2614.0	[2565.0 , 2912.0]	[1269 , 3458]
Change from baseline value					
Day 2	58	-775.8 (897.5)	-588.0	[-1088.0 , -118.0]	[-4722 , 521]
Day 7-10	51	-740.6 (1045.7)	-683.0	[-1088.0 , -223.0]	[-5927 , 1525]
Day 14-17	48	-500.2 (1058.4)	-301.0	[-750.0 , 37.5]	[-6270 , 1469]
Prior to next course Day 1	7	-388.7 (656.5)	-377.0	[-1085.0 , 272.0]	[-1099 , 286]
Platelets (10^4/uL)					
Measurement value					
Baseline	58	29.88 (16.36)	26.65	[18.00 , 40.20]	[5.3 , 81.0]
Day 2	58	28.58 (13.47)	26.40	[19.10 , 37.20]	[4.8 , 68.8]
Day 7-10	58	23.80 (9.87)	24.45	[15.90 , 31.00]	[3.3 , 46.5]
Day 14-17	49	22.06 (11.36)	22.90	[11.60 , 27.50]	[3.0 , 56.3]
Prior to next course Day 1	7	38.94 (10.98)	40.60	[30.80 , 44.90]	[20.5 , 55.5]
Change from baseline value					
Day 2	58	-1.30 (5.29)	-1.90	[-4.90 , 2.30]	[-12.2 , 13.9]
Day 7-10	58	-6.08 (17.94)	-5.50	[-14.30 , 3.50]	[-62.5 , 27.2]
Day 14-17	49	-7.70 (19.38)	-7.60	[-18.90 , 2.70]	[-58.1 , 40.1]
Prior to next course Day 1	7	7.53 (4.25)	6.10	[4.10 , 10.90]	[2.6 , 14.2]

表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値の要約（1 コース）（10037050）（続き）

	(N=58)				
	N	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
Total Bilirubin (mg/dL)					
Measurement value					
Baseline	58	0.394 (0.113)	0.400	[0.300 , 0.450]	[0.20 , 0.70]
Day 2	57	0.425 (0.179)	0.400	[0.300 , 0.500]	[0.09 , 1.10]
Day 7-10	58	0.503 (0.219)	0.500	[0.400 , 0.600]	[0.09 , 1.50]
Day 14-17	49	0.437 (0.183)	0.400	[0.300 , 0.600]	[0.20 , 0.90]
Prior to next course Day 1	7	0.349 (0.094)	0.370	[0.300 , 0.400]	[0.20 , 0.50]
Change from baseline value					
Day 2	57	0.035 (0.120)	0.000	[-0.050 , 0.100]	[-0.20 , 0.40]
Day 7-10	58	0.109 (0.189)	0.100	[0.000 , 0.200]	[-0.30 , 1.00]
Day 14-17	49	0.043 (0.151)	0.000	[-0.070 , 0.100]	[-0.30 , 0.46]
Prior to next course Day 1	7	0.001 (0.015)	0.000	[0.000 , 0.000]	[-0.02 , 0.03]
AST (IU/L, U/L)					
Measurement value					
Baseline	58	31.6 (12.8)	29.0	[23.0 , 38.0]	[11 , 74]
Day 2	58	32.7 (20.2)	28.5	[23.0 , 37.0]	[11 , 160]
Day 7-10	58	36.2 (21.2)	32.0	[24.0 , 39.0]	[15 , 147]
Day 14-17	49	37.3 (22.6)	31.0	[25.0 , 39.0]	[16 , 151]
Prior to next course Day 1	7	38.4 (12.8)	37.0	[28.0 , 43.0]	[26 , 64]
Change from baseline value					
Day 2	58	1.1 (13.2)	0.0	[-3.0 , 3.0]	[-20 , 86]
Day 7-10	58	4.6 (20.1)	1.0	[-3.0 , 7.0]	[-28 , 115]
Day 14-17	49	5.2 (19.9)	3.0	[-3.0 , 6.0]	[-21 , 101]
Prior to next course Day 1	7	-1.3 (5.1)	0.0	[-6.0 , 3.0]	[-10 , 4]
ALT (IU/L, U/L)					
Measurement value					
Baseline	58	24.1 (14.6)	18.5	[13.0 , 30.0]	[8 , 66]
Day 2	58	23.7 (17.1)	19.0	[13.0 , 28.0]	[8 , 109]
Day 7-10	58	30.7 (24.7)	25.0	[18.0 , 32.0]	[7 , 163]
Day 14-17	49	34.4 (43.9)	21.0	[16.0 , 34.0]	[10 , 271]
Prior to next course Day 1	7	18.4 (11.4)	14.0	[13.0 , 17.0]	[11 , 44]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.3 (10.2)	-1.0	[-3.0 , 1.0]	[-25 , 61]
Day 7-10	58	6.7 (24.9)	5.5	[-2.0 , 12.0]	[-43 , 136]
Day 14-17	49	9.5 (42.9)	3.0	[-3.0 , 8.0]	[-41 , 228]
Prior to next course Day 1	7	-1.3 (2.1)	-2.0	[-2.0 , -1.0]	[-4 , 3]
ALP (IU/L, U/L)					
Measurement value					
Baseline	58	559.2 (231.0)	531.0	[436.0 , 663.0]	[184 , 1219]
Day 2	58	512.8 (214.8)	485.0	[382.0 , 622.0]	[152 , 1079]
Day 7-10	58	511.9 (206.3)	473.0	[402.0 , 606.0]	[162 , 1010]
Day 14-17	49	497.1 (188.7)	470.0	[380.0 , 606.0]	[162 , 956]
Prior to next course Day 1	7	644.9 (138.0)	623.0	[494.0 , 799.0]	[485 , 844]
Change from baseline value					
Day 2	58	-46.4 (58.0)	-45.0	[-88.0 , -6.0]	[-217 , 67]
Day 7-10	58	-47.3 (112.2)	-47.5	[-86.0 , 6.0]	[-500 , 216]
Day 14-17	49	-57.9 (123.0)	-41.0	[-75.0 , -3.0]	[-546 , 208]
Prior to next course Day 1	7	-41.1 (55.3)	-39.0	[-100.0 , 0.0]	[-112 , 48]

表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値の要約（1 コース）（10037050）（続き）

	(N=58)				
	N	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
gamma-GTP (IU/L, U/L)					
Measurement value					
Baseline	58	31.0 (32.2)	19.0	[12.0 , 36.0]	[5 , 195]
Day 2	57	30.2 (34.5)	18.0	[13.0 , 33.0]	[4 , 218]
Day 7-10	58	35.8 (47.7)	22.5	[15.0 , 39.0]	[8 , 348]
Day 14-17	49	37.6 (56.7)	20.0	[14.0 , 32.0]	[7 , 320]
Prior to next course Day 1	7	20.9 (29.7)	9.0	[8.0 , 13.0]	[7 , 88]
Change from baseline value					
Day 2	57	-1.1 (5.3)	-1.0	[-4.0 , 0.0]	[-12 , 23]
Day 7-10	58	4.8 (21.7)	2.0	[-1.0 , 6.0]	[-18 , 153]
Day 14-17	49	5.4 (39.4)	0.0	[-6.0 , 4.0]	[-39 , 226]
Prior to next course Day 1	7	-0.6 (4.0)	1.0	[-2.0 , 2.0]	[-9 , 3]
LDH (IU/L, U/L)					
Measurement value					
Baseline	58	273.6 (90.0)	254.0	[225.0 , 307.0]	[142 , 660]
Day 2	58	271.2 (73.6)	249.0	[221.0 , 304.0]	[161 , 541]
Day 7-10	58	239.4 (59.0)	236.5	[192.0 , 277.0]	[154 , 436]
Day 14-17	49	248.7 (67.0)	237.0	[202.0 , 280.0]	[154 , 476]
Prior to next course Day 1	7	315.4 (64.2)	295.0	[265.0 , 399.0]	[236 , 403]
Change from baseline value					
Day 2	58	-2.3 (63.0)	8.0	[-27.0 , 28.0]	[-261 , 126]
Day 7-10	58	-34.2 (81.1)	-27.0	[-58.0 , 11.0]	[-324 , 206]
Day 14-17	49	-24.1 (83.9)	-21.0	[-49.0 , 4.0]	[-292 , 204]
Prior to next course Day 1	7	16.9 (27.4)	11.0	[2.0 , 38.0]	[-22 , 64]
Creatinine (mg/dL)					
Measurement value					
Baseline	58	0.308 (0.135)	0.265	[0.210 , 0.390]	[0.14 , 0.87]
Day 2	58	0.301 (0.128)	0.255	[0.210 , 0.400]	[0.13 , 0.78]
Day 7-10	58	0.313 (0.142)	0.270	[0.200 , 0.400]	[0.12 , 0.74]
Day 14-17	49	0.315 (0.154)	0.250	[0.200 , 0.380]	[0.13 , 0.82]
Prior to next course Day 1	7	0.240 (0.046)	0.220	[0.200 , 0.280]	[0.19 , 0.31]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.007 (0.082)	-0.025	[-0.050 , 0.010]	[-0.15 , 0.38]
Day 7-10	58	0.005 (0.082)	-0.005	[-0.030 , 0.040]	[-0.18 , 0.48]
Day 14-17	49	0.003 (0.055)	0.000	[-0.030 , 0.020]	[-0.13 , 0.18]
Prior to next course Day 1	7	0.010 (0.025)	0.010	[-0.010 , 0.030]	[-0.02 , 0.05]
GLU (mg/dL)					
Measurement value					
Baseline	58	98.4 (21.2)	92.5	[86.0 , 105.0]	[72 , 167]
Day 2	58	109.9 (28.2)	100.0	[91.0 , 122.0]	[73 , 197]
Day 7-10	58	99.4 (19.3)	94.5	[89.0 , 104.0]	[63 , 186]
Day 14-17	48	100.5 (35.2)	94.5	[87.5 , 102.0]	[74 , 322]
Prior to next course Day 1	7	92.7 (6.3)	93.0	[87.0 , 97.0]	[85 , 103]
Change from baseline value					
Day 2	58	11.6 (29.6)	7.5	[-6.0 , 20.0]	[-78 , 86]
Day 7-10	58	1.1 (27.7)	3.0	[-8.0 , 11.0]	[-81 , 86]
Day 14-17	48	2.9 (43.1)	3.5	[-13.0 , 12.5]	[-76 , 246]
Prior to next course Day 1	7	3.3 (12.8)	6.0	[-6.0 , 16.0]	[-19 , 18]

表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値の要約（1 コース）（10037050）（続き）

	(N=58)				
	N	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
Na (mEq/L)					
Measurement value					
Baseline	58	139.6 (2.3)	140.0	[138.0 , 141.0]	[135 , 146]
Day 2	58	139.1 (2.8)	139.0	[137.0 , 141.0]	[129 , 147]
Day 7-10	58	137.8 (2.4)	138.0	[136.0 , 140.0]	[132 , 143]
Day 14-17	49	139.0 (2.0)	139.0	[138.0 , 141.0]	[135 , 143]
Prior to next course Day 1	7	137.4 (2.1)	137.0	[137.0 , 138.0]	[134 , 141]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.5 (2.5)	0.0	[-2.0 , 1.0]	[-10 , 5]
Day 7-10	58	-1.8 (2.8)	-2.0	[-3.0 , 0.0]	[-12 , 3]
Day 14-17	49	-0.5 (2.2)	0.0	[-2.0 , 1.0]	[-6 , 4]
Prior to next course Day 1	7	-0.7 (2.1)	0.0	[-1.0 , 1.0]	[-5 , 1]
K (mEq/L)					
Measurement value					
Baseline	58	4.09 (0.33)	4.10	[3.80 , 4.30]	[3.4 , 4.9]
Day 2	58	3.92 (0.40)	3.95	[3.60 , 4.10]	[3.2 , 5.0]
Day 7-10	58	4.14 (0.46)	4.05	[3.90 , 4.30]	[3.4 , 6.4]
Day 14-17	49	4.08 (0.35)	4.00	[3.90 , 4.20]	[3.6 , 5.5]
Prior to next course Day 1	7	4.24 (0.20)	4.20	[4.10 , 4.50]	[4.0 , 4.5]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.16 (0.44)	-0.15	[-0.50 , 0.10]	[-1.0 , 0.9]
Day 7-10	58	0.05 (0.54)	0.00	[-0.20 , 0.20]	[-1.0 , 2.5]
Day 14-17	49	-0.01 (0.40)	0.00	[-0.30 , 0.20]	[-0.8 , 1.0]
Prior to next course Day 1	7	0.10 (0.20)	0.20	[-0.10 , 0.20]	[-0.1 , 0.4]
Ca(adjusted) (mg/dL)					
Measurement value					
Baseline	58	9.432 (0.441)	9.400	[9.160 , 9.700]	[8.40 , 10.50]
Day 2	58	9.190 (0.370)	9.200	[8.920 , 9.500]	[8.36 , 9.96]
Day 7-10	58	9.315 (0.329)	9.300	[9.060 , 9.500]	[8.70 , 10.24]
Day 14-17	49	9.403 (0.339)	9.400	[9.200 , 9.600]	[8.70 , 10.50]
Prior to next course Day 1	7	9.486 (0.236)	9.500	[9.260 , 9.700]	[9.10 , 9.76]
Change from baseline value					
Day 2	58	-0.241 (0.343)	-0.200	[-0.400 , 0.000]	[-1.36 , 0.30]
Day 7-10	58	-0.117 (0.362)	-0.100	[-0.300 , 0.100]	[-0.90 , 0.70]
Day 14-17	49	-0.029 (0.384)	0.000	[-0.220 , 0.220]	[-0.98 , 1.16]
Prior to next course Day 1	7	-0.097 (0.321)	-0.120	[-0.400 , 0.200]	[-0.50 , 0.30]

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.5.2.1-1

2.7.4.3.2　海外小児 PALO-10-20 試験

(1)　血液学的検査値

PALO 20 μg/kg 群において，血液学的検査値のベースライン値及びベースラインと比較した本剤投与後検査値の変動は各年齢層において類似しており，試験コース数とは無関係に同じ傾向が認められた．

大多数の患者のヘマトクリット値，ヘモグロビン値，赤血球数はベースラインから低値で，その後の来院時にも低く，白血球数とリンパ球数でも同様の傾向が認められた（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.4.2.1.1）．

表 2.7.4.3.2-1 に，ベースライン時に正常値であった患者で 1 コースに血液学的検査値の異常値（基準値外の値）を認めた患者数を示した．

血液学的検査値異常に関連する重篤な有害事象はすべて化学療法の影響と判断された．

表 2.7.4.3.2-1　血液学的検査値異常（1 コース）（PALO-10-20）

Hematology parameter	Palonosetron 10 mcg/kgn (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Basophils	0 (0%)	1 (.6%)	1 (0.6%)
Eosinophils	27 (16.2%)	23 (14.1%)	22 (13.4%)
Erythrocytes	10 (6.0%)	21 (12.9%)	20 (12.2%)
Hematocrit	14 (8.4%)	23 (14.1%)	28 (17.1%)
Hemoglobin	17 (10.2%)	23 (14.1%)	23 (14.0%)
Leukocytes	39 (23.4%)	36 (22.1%)	40 (24.4%)
Lymphocytes	52 (31.1%)	43 (26.4%)	50 (30.5%)
Monocytes	86 (51.5%)	69 (42.3%)	70 (42.7%)
Neutrophils	45 (26.9%)	36 (22.1%)	42 (25.6%)
Platelets	34 (20.4%)	22 (13.5%)	26 (15.9%)

Analysis population: Safety population
n = number of patients with normal values at Baseline showing at least one treatment-emergent abnormality.
% = percentage on all patients with non-missing value at baseline.
Note: Missing values at subsequent visits are regarded as abnormalities.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 107

(2)　血液生化学的検査値

PALO 20 μg/kg 群において，血液生化学的検査値のベースライン値及びベースラインと比較した本剤投与後の検査値の変動は各年齢層において類似しており（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験総括報告書 12.4.2.1.2），血液生化学検査値異常の副作用はなかった．

表 2.7.4.3.2-2 に，ベースライン時に正常値であった患者で 1 コースに血液生化学検査値の異常値を認めた患者数を示した．

表 2.7.4.3.2-2　血液生化学的検査値異常（1 コース）（PALO-10-20）

Blood Chemistry parameter	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Alanine Aminotransferase (ALT)	20 (12.0%)	20 (12.3%)	21 (12.8%)
Albumin	6 (3.6%)	6 (3.7%)	13 (7.9%)
Alkaline Phosphatase	5 (3.0%)	7 (4.3%)	7 (4.3%)
Aspartate Aminotransferase (AST)	24 (14.4%)	20 (12.3%)	21 (12.8%)
Bilirubin	2 (1.2%)	4 (2.5%)	4 (2.4%)
Calcium (Ionized)	20 (12.0%)	25 (15.3%)	26 (15.9%)
Creatine Kinase	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Creatinine	22 (13.2%)	35 (21.5%)	28 (17.1%)
Glucose	32 (19.2%)	30 (18.4%)	34 (20.7%)
Potassium	20 (12.0%)	21 (12.9%)	27 (16.5%)
Protein	12 (7.2%)	17 (10.4%)	27 (16.5%)
Sodium	23 (13.8%)	27 (16.6%)	25 (15.2%)

Analysis population: Safety population
n = number of patients with normal values at Baseline showing at least one treatment-emergent abnormality.
% = percentage on all patients with non-missing value at baseline
Note: Missing values at subsequent visits are regarded as abnormalities.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 108

(3)　尿検査

PALO 20 μg/kg 群において，尿検査項目のベースライン値は及びベースラインと比較した本剤投与後の検査項目の変動は各年齢層において同様であった（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.4.2.1.3）.

表 2.7.4.3.2-3 に，ベースライン時に正常であった患者で 1 コースに尿検査項目の異常を認めた患者数を示した.

表 2.7.4.3.2-3　尿検査値異常（1 コース）（PALO-10-20）

Urinalysis parameter	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Bacteria	30 (18.0%)	30 (18.4%)	39 (23.8%)
Erythrocytes	11 (6.6%)	6 (3.7%)	12 (7.32%)
Glucose	6 (3.6%)	7 (4.3%)	6 (3.7%)
Leukocytes	23 (13.8%)	22 (13.5%)	22 (13.4%)
Nitrite	3 (1.8%)	4 (2.5%)	4 (2.4%)
Protein	34 (20.4%)	31 (19.0%)	33 (20.1%)

Analysis population: Safety population
n = number of patients with normal values at Baseline showing at least one treatment-emergent abnormality.
% = percentage on all patients with non-missing value at baseline
Note: Missing values at subsequent visits are regarded as abnormalities.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 109

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　12 誘導心電図

2.7.4.4.1.1　国内小児 10037050 試験

12 誘導心電図異常の発現割合を表 2.7.4.4.1.1-1 に示した.

表 2.7.4.4.1.1-1　12 誘導心電図異常の発現割合（10037050）

Course	Visit	Number of patients	Normal		Abnormal with no clinical significance		Abnormal with clinical significance	
			N	(%)	N	(%)	N	(%)
Course 1	Baseline	58	57	98.3	1	1.7	0	0.0
	Day 1	57	53	93.0	4	7.0	0	0.0
	Day 7-10	56	54	96.4	2	3.6	0	0.0
	Day 14-17	46	45	97.8	1	2.2	0	0.0
	Prior to next course Day 1	7	7	100.0	0	0.0	0	0.0
Course 2	Day 1	6	6	100.0	0	0.0	0	0.0
	Day 7-10	6	5	83.3	1	16.7	0	0.0
	Day 14-17	6	6	100.0	0	0.0	0	0.0
	Prior to next course Day 1	3	3	100.0	0	0.0	0	0.0
Course 3	Day 1	3	3	100.0	0	0.0	0	0.0
	Day 7-10	3	3	100.0	0	0.0	0	0.0
	Day 14-17	3	3	100.0	0	0.0	0	0.0
	Prior to next course Day 1	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Course 4	Day 1	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0
	Day 7-10	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0
	Day 14-17	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.6.1-1

QTcF 間隔及びその変化量をそれぞれ表 2.7.4.4.1.1-2 及び表 2.7.4.4.1.1-3 に要約した．

Day 1 に QTcF 間隔が 450 msec を超えた患者は，1 コースで 7 名，2 コースで 1 名，3 コース及び 4 コースで 0 名であり，このうち QTcF 間隔が 480 msec を超えた患者は，1 コースで認められた 1 名（1.8%）であった．また，Day 1 にベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 60 msec を超えた患者は 3 名（5.3%）であった．なお，治験担当医師により臨床的に問題があると判断され，有害事象として報告された心電図異常はなかった．

表 2.7.4.4.1.1-2　QTcF 間隔の要約（10037050）

QTcF Interval (msec)

Course	Visit	Total N	<=450 N (%)	450< <=480 N (%)	480< <=500 N (%)	>500 N (%)	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
Course 1	Baseline	58	58 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	403.6 (20.2)	405.5	[389.0 , 418.0]	[363 , 444]
	Day 1	57	50 (87.7)	6 (10.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	421.4 (23.9)	422.0	[404.0 , 436.0]	[376 , 494]
	Day 7-10	56	55 (98.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	406.1 (20.5)	407.0	[391.0 , 419.5]	[358 , 456]
	Day 14-17	46	44 (95.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	404.9 (22.6)	404.0	[385.0 , 418.0]	[370 , 486]
	Prior to next course Day 1	7	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	395.6 (17.4)	401.0	[378.0 , 414.0]	[375 , 418]
Course 2	Day 1	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	416.0 (30.9)	405.5	[394.0 , 428.0]	[390 , 473]
	Day 7-10	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	399.2 (19.1)	398.5	[384.0 , 420.0]	[374 , 420]
	Day 14-17	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	390.3 (9.0)	387.5	[384.0 , 399.0]	[381 , 403]
	Prior to next course Day 1	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	394.7 (3.8)	393.0	[392.0 , 399.0]	[392 , 399]
Course 3	Day 1	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	405.7 (5.8)	409.0	[399.0 , 409.0]	[399 , 409]
	Day 7-10	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	395.7 (14.0)	397.0	[381.0 , 409.0]	[381 , 409]
	Day 14-17	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	387.3 (8.5)	384.0	[381.0 , 397.0]	[381 , 397]
	Prior to next course Day 1	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	378.0 (-)	378.0	[378.0 , 378.0]	[378 , 378]
Course 4	Day 1	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	417.0 (-)	417.0	[417.0 , 417.0]	[417 , 417]
	Day 7-10	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	398.0 (-)	398.0	[398.0 , 398.0]	[398 , 398]
	Day 14-17	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	400.0 (-)	400.0	[400.0 , 400.0]	[400 , 400]

Analysis population：All treated population

N : Number of Patients in Each Visit

N (%) : Number of Analysis Patients, Percentage

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.6.1-2

表 2.7.4.4.1.1-3　QTcF 間隔の変化量（10037050）

QTcF Interval (msec)

Course	Visit	Total N	<=30 N (%)	30< <=60 N (%)	>60 N (%)	Mean (S.D.)	Median	IQR [Q1 , Q3]	Range [Min , Max]
Course 1	Day 1	57	41 (71.9)	13 (22.8)	3 (5.3)	17.7 (28.8)	16.0	[1.0 , 33.0]	[-48 , 116]
	Day 7-10	56	52 (92.9)	4 (7.1)	0 (0.0)	2.4 (23.5)	5.0	[-10.0 , 19.5]	[-69 , 59]
	Day 14-17	46	43 (93.5)	2 (4.3)	1 (2.2)	-1.7 (22.1)	-1.5	[-11.0 , 8.0]	[-74 , 74]
	Prior to next course Day 1	7	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.9 (14.9)	-3.0	[-9.0 , 11.0]	[-14 , 29]
Course 2	Day 1	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	21.8 (21.5)	21.0	[2.0 , 33.0]	[-2 , 56]
	Day 7-10	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5.0 (24.3)	4.5	[-6.0 , 28.0]	[-34 , 33]
	Day 14-17	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-3.8 (21.3)	4.0	[-14.0 , 12.0]	[-42 , 13]
	Prior to next course Day 1	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18.0 (8.2)	20.0	[9.0 , 25.0]	[9 , 25]
Course 3	Day 1	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	29.0 (17.4)	37.0	[9.0 , 41.0]	[9 , 41]
	Day 7-10	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	19.0 (15.9)	13.0	[7.0 , 37.0]	[7 , 37]
	Day 14-17	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10.7 (15.6)	13.0	[-6.0 , 25.0]	[-6 , 25]
	Prior to next course Day 1	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6.0 (-)	6.0	[6.0 , 6.0]	[6 , 6]
Course 4	Day 1	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	45.0 (-)	45.0	[45.0 , 45.0]	[45 , 45]
	Day 7-10	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26.0 (-)	26.0	[26.0 , 26.0]	[26 , 26]
	Day 14-17	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28.0 (-)	28.0	[28.0 , 28.0]	[28 , 28]

Analysis population：All treated population

N : Number of Patients in Each Visit

N (%) : Number of Analysis Patients, Percentage

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.6.1-3

2.7.4.4.1.2　　海外小児 PALO-10-20 試験

各投与群の心電図の治験担当医師評価及び盲検下中央評価に大きな違いはなかった．中央評価では治験担当医師評価より多くの心電図が異常と判定されたが, PALO 20 μg/kg 群を含むすべての投与群で，ベースラインの心電図に臨床的意義のある異常は認められなかった．

1 コースの心電図の治験担当医師評価を表 2.7.4.4.1.2-1 に, 中央評価を表 2.7.4.4.1.2-2 に示した．

表 2.7.4.4.1.2-1　心電図の治験担当医師評価（1 コース）（PALO-10-20）

Time Point ECG Result	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Cycle 1 - Visit 1 (Screening)			
Normal	154 (92.2%)	149 (91.4%)	147 (89.6%)
Abnormal, NCS	13 (7.8%)	14 (8.6%)	17 (10.4%)
Abnormal, CS	–	–	–
Not done	–	–	–
Cycle 1 - Visit 2 (end of infusion)			
Normal	147 (88.0%)	142 (87.1%)	139 (84.8%)
Abnormal, NCS	19 (11.4%)	19 (11.7%)	25 (15.2%)
Abnormal, CS	–	2 (1.2%)	–
Not done	1 (0.6%)	–	–
Cycle 1 - Visit 7			
Normal	141 (84.4%)	140 (85.9%)	139 (84.8%)
Abnormal, NCS	25 (15.0%)	20 (12.3%)	22 (13.4%)
Abnormal, CS	–	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Not done	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)

Analysis population：All treated population
N = Number of patients
NCS = Not Clinically Significant; CS = Clinically Significant
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 111

表 2.7.4.4.1.2-2　心電図の中央評価（1 コース）（PALO-10-20）

Time Point ECG Result	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Cycle 1 - Visit 1 (Screening)			
Normal	98 (58.7%)	99 (60.7%)	106 (64.6%)
Abnormal	69 (41.3%)	64 (39.3%)	57 (34.8%)
Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Cycle 1 - Visit 2 (end of infusion)			
Normal	119 (71.3%)	103 (63.2%)	115 (70.1%)
Abnormal	46 (27.5%)	60 (36.8%)	49 (29.9%)
Unable to evaluate	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not done	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cycle 1 - Visit 7			
Normal	79 (47.3%)	92 (56.4%)	85 (51.8%)
Abnormal	87 (52.1%)	69 (42.3%)	77 (47.0%)
Not done	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)

Analysis population：All treated population
N = Number of patients
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 112

試験期間中の心電図異常（中央評価）として不整脈と伝導障害が多く認められ（表 2.7.4.4.1.2-3），PALO 20 μg/kg 群では 1 名（0.6%）に心電図 QT 延長が認められた（表 2.7.4.2.1.3.2-2）.

表 2.7.4.4.1.2-3　心電図異常の発現割合（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%)
Rhythm	37 (22.2%)	32 (19.6%)	41 (25.0%)
Arrhytmia	–	–	–
Conduction	53 (31.7%)	61 (37.4%)	55 (33.5%)
Morphology	–	–	1 (0.6%)
Myocardial Infarction	–	–	–
ST Segment	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
T Waves	11 (6.6%)	12 (7.4%)	5 (3.0%)
U Waves	–	2 (1.2%)	–

Analysis population：All treated population
n = number of patients with normal values at baseline showing at least one treatment emergent abnormality
Note: Treatment emergent abnormalities are based on central cardiologist evaluation changed from Normal (absent at baseline, for all ECG performed) to Abnormal (present for at least one ECG) during the study. Only patients with normal values at baseline are presented.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 113

QT，Bazett 式による補正 QT 間隔（QTcB）間隔，及び QTcF 間隔の要約を表 2.7.4.4.1.2-4 に示した.

PALO 20 μg/kg 群で, QTcF 間隔が 450 msec を超えた患者は, 1 コースで 2 名, 2 コースで 1 名, 3 コースで 2 名，4 コースで 4 名であり，このうち QTcF 間隔が 480 msec を超えた患者は，3 コース及び 4 コースで各 1 名（1.7%，3.2%）認められた．また，PALO 20 μg/kg 群で，ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 60 msec を超えた患者は 3 コースで 1 名（1.7%）, 4 コースで 3 名（9.7%）であった.

表 2.7.4.4.1.2-4　QT，QTcB 間隔，及び QTcF 間隔の要約（PALO-10-20）

	Parameter Abnormality in ECG	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Cycle 1	Number of Patients	167	163	164
	QT (msec)			
	QT post-bsl >450msec when bsl ≤450 msec	–	1 (0.6%)	–
	QT post-bsl >480msec when bsl ≤480 msec	–	1 (0.6%)	–
	QT post-bsl >500msec when bsl ≤500 msec	–	–	1 (0.6%)
	QTcB (msec)			
	QTcB post-bsl >450msec when bsl ≤450 msec	26 (15.6%)	27 (16.6%)	37 (22.6%)
	QTcB post-bsl >480msec when bsl ≤480 msec	–	1 (0.6%)	4 (2.4%)
	QTcB post-bsl >500msec when bsl ≤500 msec	–	–	1 (0.6%)
	QTcB change from bsl >30 to ≤60 msec	17 (10.2%)	15 (9.2%)	21 (12.8%)
	QTcB change from bsl >60 msec	2 (1.2%)	1 (0.6%)	–
	QTcF (msec)			
	QTcF post-bsl >450msec when bsl ≤450 msec	–	2 (1.2%)	3 (1.8%)
	QTcF change from bsl >30 to ≤60 msec	14 (8.4%)	11 (6.7%)	16 (9.8%)

表 2.7.4.4.1.2-4　QT，QTcB 間隔，及び QTcF 間隔の要約（PALO-10-20）（続き）

	Parameter Abnormality in ECG	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Cycle 2	Number of Patients	84	90	86
	QTcB (msec)			
	QTcB post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	14 (16.7%)	20 (22.2%)	19 (22.1%)
	QTcB post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	1 (1.2%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)
	QTcB post-bsl >500msec when bsl ≤500msec	1 (1.2%)	–	–
	QTcB change from bsl >30 to <= 60 msec	11 (13.1%)	19 (21.1%)	17 (19.8%)
	QTcB change from bsl >60 msec	3 (3.6%)	1 (1.1%)	–
	QTcF (msec)			
	QTcF post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	1 (1.2%)	1 (1.1%)	–
	QTcF post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	1 (1.2%)	–	–
	QTcF change from bsl >30 to ≤60 msec	6 (7.1%)	12 (13.3%)	10 (11.6%)
	QTcF change from bsl >60 msec	1 (1.2%)	–	–
Cycle 3	Number of Patients	43	59	44
	QT (msec)			
	QT post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	–	1 (1.7%)	–
	QTcB (msec)			
	QTcB post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	8 (18.6%)	13 (22.0%)	12 (27.3%)
	QTcB post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	1 (2.3%)	1 (1.7%)	1 (2.3%)
	QTcB post-bsl >500msec when bsl ≤500msec	–	–	1 (2.3%)
	QTcB change from bsl >30 to ≤60 msec	8 (18.6%)	14 (23.7%)	9 (20.5%)
	QTcB change from bsl >60 msec	–	2 (3.4%)	1 (2.3%)
	QTcF (msec)			
	QTcF post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	–	1 (1.7%)	1 (2.3%)
	QTcF post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	–	1 (1.7%)	1 (2.3%)
	QTcF change from bsl >30 to ≤60 msec	4 (9.3%)	11 (18.6%)	5 (11.4%)
	QTcF change from bsl >60 msec	–	1 (1.7%)	1 (2.3%)
Cycle 4	Number of Patients	20	31	18
	QT (msec)			
	QT post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	–	1 (3.2%)	–
	QTcB (msec)			
	QTcB post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	5 (25.0%)	11 (35.5%)	5 (27.8%)
	QTcB post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	1 (5.0%)	2 (6.5%)	–
	QTcB post-bsl >500msec when bsl ≤500msec	1 (5.0%)	2 (6.5%)	–
	QTcB change from bsl >30 to ≤60 msec	2 (10.0%)	6 (19.4%)	2 (11.1%)
	QTcB change from bsl >60 msec	1 (5.0%)	2 (6.5%)	–
	QTcF (msec)			
	QTcF post-bsl >450msec when bsl ≤450msec	1 (5.0%)	3 (9.7%)	–
	QTcF post-bsl >480msec when bsl ≤480msec	–	1 (3.2%)	–
	QTcF change from bsl >30 to ≤60 msec	2 (10.0%)	6 (19.4%)	5 (27.8%)
	QTcF change from bsl >60 msec	–	3 (9.7%)	–

n = Number of subjects with at least one abnormality after baseline.
% = Percentage of subjects with at least one abnormality after baseline.
Abbreviations used in the table: bsl: baseline.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 114，Table 115，Table 116，Table 117 改変

2.7.4.4.2　バイタルサイン，体重及び Performance status

2.7.4.4.2.1　国内小児 10037050 試験

バイタルサイン（心拍数，血圧，体温），体重及び PS について注目すべき変化はなかった（第 5.3.5.2.1 項 10037050 試験 総括報告書 12.6.2）.

2.7.4.4.2.2　海外小児 PALO-10-20 試験

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数の各時点測定結果と変化量の要約統計量についてベースラインからの変化は，各年齢層において同様で（第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 12.5.1），バイタルサインに関連する副作用は認められなかった．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因による本剤の安全性への影響を検討するため，国内小児 10037050 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験において年齢層別及び性別の解析を行い，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（第 2.7.4.2.1.1 項～第 2.7.4.2.1.3 項及び第 2.7.4.2.1.6 項）．

国内小児 10037050 試験において，内因性要因（年齢層別又は性別）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，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はみられなかった．

海外小児 PALO-10-20 試験の PALO 20 μg/kg 群において，内因性要因（年齢層別又は性別）で比較した結果，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，総じて特異的な傾向はみられなかった．

よって，本剤の安全性に大きな影響を与える内因性要因はないと考えた．

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因による本剤の安全性への影響を検討するため，国内小児 10037050 試験においては催吐性リスク別及び本剤の投与法別に，海外小児 PALO-10-20 試験においては催吐性リスク別に解析を行い，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（第 2.7.4.2.1.1 項～第 2.7.4.2.1.3 項及び第 2.7.4.2.1.6 項）．

国内小児 10037050 試験において，外因性要因（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，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はみられなかった．

海外小児 PALO-10-20 試験の PALO 20 μg/kg 群において，外因性要因（催吐性リスク別）で比較した結果，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，総じて特異的な傾向はみられなかった．

よって，本剤の安全性に大きな影響を与える外因性要因はないと考えた．

2.7.4.5.3　薬物相互作用

国内外で，小児を対象とした薬物相互作用試験は実施していない．

なお，成人では，本剤とメトクロプラミド，アプレピタント，又はデキサメタゾンとの薬物相互作用試験を海外で実施しており，いずれの薬剤も，本剤の薬物動態に有意な影響を与えず，併用による安全性及び忍容性は良好であった（初回申請資料 第 2.7.4.5.3 項）．

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では妊婦は登録を除外されていたため，妊婦への曝露の報告はなかった．

なお，妊婦への曝露（母体経由の胎児への曝露を含む）に関する製造販売後での報告については，国内で 13 名，海外で 4 名報告されている．国内 13 名のうち，有害事象を認めた患者は 2 名であり，残りの 11 名は有害事象の報告はなかった．有害事象の報告がない 11 名中 10 名は正常分娩又は正常な新生児を出産したとの情報が得られており，残りの 1 名は情報が得られていない．

海外 4 名のうち，有害事象を認めた患者は 2 名であり，残りの 2 名は有害事象の報告はなく，正常な新生児を出産したとの情報が得られている．

有害事象を認めた国内 2 名（親子）及び海外 2 名の概要を表 2.7.4.5.4-1 に示した．

表 2.7.4.5.4-1　妊婦への投与後に有害事象を認めた患者一覧

No.	国内外	概要
1	国内	37 歳切除不能進行大腸癌の妊婦（妊娠 21 週）に本剤，イリノテカン+5-FU+レボホリナートを投与． その後，有害事象として非重篤な悪心及び下痢を認めるが，数日以内に回復． 34 週 2 日で帝王切開にて男児出産．分娩・出生時に母体に異常なし． 本剤と悪心及び下痢との因果関係については，報告者及び企業共に「関係なし」と評価した．
2	国内	上記 No.1 の男児である． 34 週 2 日で帝王切開にて男児出産（早産）． 男児に呼吸障害がみられ，挿管管理開始し，12 日後に呼吸障害は回復． その後の一ヶ月検診では特に問題なし． 本剤と呼吸障害との因果関係については，報告者及び企業共に「関係なし」と評価した．
3	海外	38 歳の妊婦（妊娠期間不明）に本剤，リツキシマブ，ビンクリスチン塩酸塩，ドキソルビシンを投与． その後，有害事象として稽留流産を認めるが，転帰は不明． 本剤と稽留流産との因果関係については，報告者は「否定できない」と評価したが，企業では抗悪性腫瘍剤による影響と考え，「関係なし」と評価した．
4	海外	36 歳乳癌の妊婦（初回投与時：妊娠 16 週）に本剤，エピルビシン，シクロホスファミドを 4 サイクル投与し，パクリタキセル注射剤を 1 サイクル投与（本剤は合計 4 回投与）． 抗悪性腫瘍剤に起因する重大な血球減少症の発生リスクを減少させるため，妊娠 35+ 5/7 週に選択的誘発分娩を行い，女児出産．未熟分娩として報告されたが新生児に異常はなく，母親にも血球減少症及び重大な血液異常はなかった． 本剤と未熟分娩の因果関係については，報告者は「否定できない」と評価したが，企業では選択的誘発分娩による影響のため，「関係なし」と評価した．

授乳婦への曝露は，国内外の臨床試験及び製造販売後の報告のいずれにおいても報告されていない．

2.7.4.5.5　過量投与

国内小児 10037050 試験に登録された体重が 24.51 kg の 9 歳の患者に，規定用量より 0.01 mg 多い本剤 0.5 mg が投与され，過量投与として報告されたが，過量投与に起因すると考えられる有害事象は認めなかった．

なお，過量投与に関する製造販売後での報告については，国内で成人 3 名［投与量 : 1.5 mg/day が 2 名（国内の承認用量 0.75 mg/day の 2 倍），不明が 1 名］，海外で成人 1 名［投与量 : 0.5 mg/day が 1 名（海外の静注製剤承認用量 0.25 mg/day の 2 倍）］報告されている．いずれも過量投与に起因すると考えられる有害事象の報告はなかった．

成人を対象とした海外の臨床試験においては最大で 90 μg/kg（6 mg）までの投与例があり，この投与量は国内成人の臨床用量である 0.75 mg の約 10 倍であった．90 μg/kg での有害事象は，より低い用量と変わらなかったことから，過量投与となった場合でも，顕著な副作用リスクの上昇はないと考えられる．

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤では薬物乱用が検討されていないが，5-HT_3 受容体拮抗薬は薬物乱用が知られていないことから，本剤による薬物乱用の可能性は低いと考えられる．

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤では離脱症状及び反跳現象が検討されていない．

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤では自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害が検討されていない．

2.7.4.6　製造販売後データ

2019 年 7 月 24 日時点で，本剤の静注製剤は 86 ヶ国，経口製剤（カプセル）は 44 ヶ国で承認されている．なお，静注製剤では，化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）と術後に発現する悪心・嘔吐（PONV）の適応で承認されており，経口製剤は CINV の適応のみ承認されている．Helsinn Healthcare SA（Helsinn 社，スイス）が実施した試験の累積使用患者は 8000 名を超えており，世界での製造販売後における本剤の推定累積使用患者数は約 1572 万名である．適応症と製剤，及び地理的地域と製剤ごとの推定累積使用患者数を表 2.7.4.6-1 及び表 2.7.4.6-2 に示す．

CINV の場合, 患者 1 名あたり平均 6 回投与されるとみなし, 患者曝露数を推定した（IntrinsiQ, 2005 及び Cancer Monitor，2006 の米国データ）．PONV の場合，術前に単回投与されるため，バイアル数と治療された患者の数は同等とみなした．

表 2.7.4.6-1　製造販売後推定累積使用患者数（適応症と製剤による分類）

推定累積使用患者数（名）			
CINV		PONV	
静注製剤	経口製剤	静注製剤	経口製剤
9965035	111542	5642895	0

表 2.7.4.6-2　製造販売後推定累積使用患者数（地理的地域と製剤による分類）

	推定累積使用患者数（名）		
地理的地域	静注製剤（CINV）	静注製剤（PONV）	経口製剤（CINV）
EU	1140837	0	109131
North America	5856789	22630	2115
Central-South America	421170	515906	0
Asia	2214868	5103688	60
Oceania	213869	671	0
Rest of World	117502	0	236
合計	9965035	5642895	111542

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累積使用患者数は約 313 万名*であった．本邦の自発報告で，小児患者（18 歳未満）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，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．また，使用成績調査において，小児（18 歳未満）への投与は 5 名報告された．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，いずれの患者においても副作用の発現はなかった．

*「推定累積使用患者数」= 総出荷数（バイアル製剤 + バッグ製剤） × 本剤のパロノセトロン含有量 0.75 mg／本剤の患者ごとの平均投与量 2.25 mg
なお，患者ごとの平均投与量は，使用成績調査の安全性評価対象患者の 1031 名のうち，99.7%の患者の 1 コースあたりの投与量 0.75 mg に，特定使用成績調査での投与コース数の中央値 3 を掛けた値とした．

2.7.4.6.1　使用成績調査

2.7.4.6.1.1　患者背景

2010 年 6 月から，(1) 本剤使用実態下における副作用，特に便秘の発現状況の確認，その要因の検討，(2) 他の制吐剤との併用時の安全性情報（特に本剤とアプレピタントとの併用時の安全性情報）の収集を主目的として，使用成績調査を開始した．なお，本剤の投与は 1 コースのみであった．2010 年 6 月から 2011 年 9 月末まで使用成績調査の登録を実施し，209 施設から 1048 名が登録された．安全性評価対象患者は，調査票が回収不能となった 1 名，本剤投与開始日より後に登録された 15 名及び本剤初回投与後に来院しなかった患者 1 名を除外した 1031 名とした．

1031 名の内訳は，男性が 534 名（51.8%），女性が 497 名（48.2%）であり，妊産婦又は授乳婦に対する投与は認められなかった．65 歳以上の高齢者が 478 名（46.4%）で，小児（18 歳未満）は 5 名（0.5%）であった．本剤の 1 日投与量は 1028 名（99.7%）が 0.75 mg/day で，0.45 mg/day の 2 名（0.2%）及び 0.3 mg/day の 1 名（0.1%）はいずれも小児であった．制吐目的のステロイド製剤併用の有無別では，ありが 923 名（89.5%），なしが 108 名（10.5%）であった．抗悪性腫瘍剤のレジメンの催吐性リスク別では，HEC が 515 名（50.0%），MEC が 452 名（43.8%），軽度及び最小度リスクが 64 名（6.2%）であった．

2.7.4.6.1.2　副作用発現状況

安全性評価対象患者 1031 名中 138 名（13.4%）に副作用が認められ，承認時までの副作用発現割合（34.3%，460/1343 名）と比較すると使用成績調査での発現割合は低かった．主な副作用（発現割合が 2%以上）は，便秘 88 名（8.5%），しゃっくり 26 名（2.5%）であった．使用上の注意から予測できない副作用としては，血中クロール減少が 5 名（0.5%），血中ナトリウム減少が 3 名（0.3%）であった．また，味覚異常，嗅覚錯誤，光視症，動悸，発声障害，胃炎，胃食道逆流性疾患，膵炎，皮膚乾燥，性器出血，血中クレアチニン増加，国際標準比増加，好中球数減少及び白血球数減少もみられたが，いずれも 2 名以下の発現であった．重篤な副作用はアナフィラキシー様反応と肝障害が各 1 名であった．

2.7.4.6.1.3　小児

小児（18 歳未満）に対する投与は 5 名であった．年齢の内訳は 4 歳が 2 名，8 歳，9 歳及び 17 歳が各 1 名であった．本剤の投与量は 0.75 mg/day 及び 0.45 mg/day が各 2 名，0.3 mg/day が 1 名であった．いずれの患者においても副作用の発現はなかった．

2.7.4.6.2　特定使用成績調査

2.7.4.6.2.1　患者背景

本剤が繰り返し投与される場合の安全性の検討を主目的として，特定使用成績調査を 2010 年 6 月から開始した．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，本剤初回投与（使用成績調査での投与）を 1 コース目として，2 コース目から調査の対象とした．使用成績調査にて，調査票を回収できた患者 1047 名のうち，2 コースへ継続し，かつ特定使用成績調査への協力が得られた患者 831 名の調査票を回収した．使用成績調査からの通算で，本剤の投与コースの中央値は 3 コースであり，特定使用成績調査では最大 9 コースまで投与を確認した．

2.7.4.6.2.2　副作用発現状況

特定使用成績調査で（2 コース以降に）副作用を発現した患者は 41 名であり，2 コース以降で新たに発現した副作用は 69 件であった．なお，使用成績調査時に副作用がなく特定使用成績調査で初めて副作用を発現した患者は 22 名であった．2 コース以降新たに発現した副作用のうち，最も多く認められた副作用は便秘であり 23 件であった．それ以外の副作用はいずれも 4 件以下であった．使用成績調査時（1 コース時）に発現が認められず，特定使用成績調査（2 コース以降）のみで認められた事象は，発熱 4 件，血中 LDH 増加 2 件，高カリウム血症，呼吸困難，斑状丘疹状皮疹，顔面浮腫及び血中尿素増加が各 1 件であり，このうち，使用上の注意から予測できない副作用は呼吸困難，顔面浮腫及び血中尿素増加であった．特定使用成績調査で認められた重篤な副作用は，アナフィラキシー様反応 1 件であり，1 コース（使用成績調査）で発現したアナフィラキシー様反応の再発であった．

2.7.4.6.2.3　小児

使用成績調査における小児（18 歳未満）5 名のうち，3 名が本剤の投与を 2 コース以上継続しており，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．いずれのコースにおいても副作用の発現はなかった．

2.7.4.6.3　　重篤な副作用

本邦での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）までに入手した情報のうち，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下，機構）へ報告した国内の重篤な副作用は 55 名 70 件（未知：21 名 29 件，既知：35 名 41 件）であり，発現状況を表 2.7.4.6.3-1 に示した．MedDRA Ver. 22.1 の PT 別で 3 件以上報告した事象は，アナフィラキシー反応 10 件，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の各 4 件であった．

表 2.7.4.6.3-1　機構へ報告した国内の重篤な副作用発現状況

MedDRA (ver.22.1) System Organ Class Preferred Term	副作用報告患者数 2010 年 1 月 20 日～ 2020 年 1 月 19 日 （再審査期間中）の合計
血液およびリンパ系障害	2
播種性血管内凝固	1
発熱性好中球減少症	1
溶血性貧血	1
免疫系障害	20
アナフィラキシー反応	10
アナフィラキシーショック	4
アナフィラキシー様反応	4
過敏症	2
代謝および栄養障害	2
低カリウム血症	1
低マグネシウム血症	1
テタニー	1
食欲減退	1
神経系障害	4
脳梗塞	1
意識消失	1
悪性症候群	1
痙攣発作	1
心臓障害	6
心房細動	1
徐脈	1
急性心不全	1
うっ血性心不全	1
心筋虚血	1
心室性期外収縮	1
心室細動	1
血管障害	1
潮紅	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4
しゃっくり	1
間質性肺疾患	2
肺臓炎	1
胃腸障害	7
腹痛	1
虚血性大腸炎	2
下痢	1
イレウス	1
悪心	1
急性膵炎	1
口内炎	1
嘔吐	1
肝胆道系障害	3
肝機能異常	2
肝障害	1

表 2.7.4.6.3-1　機構へ報告した国内の重篤な副作用発現状況（続き）

MedDRA (ver.22.1) System Organ Class Preferred Term	副作用報告患者数 2010 年 1 月 20 日～ 2020 年 1 月 19 日 （再審査期間中）の合計
皮膚および皮下組織障害	7
アレルギー性皮膚炎	1
薬疹	1
発疹	1
蕁麻疹	2
中毒性皮疹	1
皮膚症状	1
腎および尿路障害	1
腎炎	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2
末梢性浮腫	1
発熱	1
臨床検査	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血圧低下	1
心電図 QT 延長	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1

2.7.4.6.4　定期的安全性最新報告（PSUR）

Helsinn 社の定期的安全性最新報告（PSUR）（第 23 回．調査対象期間 : 2018 年 7 月 25 日～2019 年 7 月 24 日）（第 5.3.6.1 項）にて，調査対象期間中に入手した，世界中の情報源から入手した臨床試験，製造販売後の情報のいずれの情報からも，新たな安全性リスクは特定されなかった．なお, 製造販売後の自発報告（規制当局からの情報及び文献からの情報を含む）の副作用一覧を PSUR（第 5.3.6.1 項）の Appendix 3 に示した．

調査対象期間において，製造販売承認の更新及び登録申請のいずれも棄却なく受理された．また，安全性の理由による製造販売承認の取り消しや停止，製品の欠陥や品質の問題による措置，安全性の理由による措置の実施又は提案はなかった．EU-Risk Management Plan（第 6 版，2014 年 7 月 23 日付）（第 5.3.6.4 項）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．

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）

海外小児 PALO-10-20 試験の PALO 20 μg/kg 群で認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7.1-1 に示した．

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)

* Age: Age in years at randomization date.
(1) Action taken: the listing displays all the actions ticked as yes in the eCRF.
Note: Day from 1st adm. of study drug = Start date of AE - Date of first study drug adm.
Day from last adm. of study drug = Start date of AE - Date of last study drug adm given before start of AE.
Treatment-emergent: AE started after study drug admininstration (less than 30 days for SAE or less than 15 days for AE).
Coded with MedDRA version 14.0.

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
509/5330/M/10	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-07/ 2012-06-16	14/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
	PNEUMATOSIS INTESTINALIS / Gastrointestinal disorders / Pneumatosis intestinalis	2012-06-07/ 2012-06-21	14/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
	FEVER / General disorders and administration s ite conditions / Pyrexia	2012-06-18/ 2012-06-19	25/ 25/ Treatment-emergent	Y	Grade 1 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	
	RASH / Skin and subcutaneous tissue disorders / Rash	2012-06-18/ 2012-06-24	25/ 25/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	
	PANCREATITIS / Gastrointestinal disorders / Pancreatitis	2012-06-21/ 2012-06-26	28/ 28/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
513/5078/M/3	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-01-15/ 2012-01-16	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
513/5078/M/3	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-01-15/ 2012-01-18	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	PLATELET COUNT DECREASED / Investigations / Platelet count decreased	2012-01-15/ 2012-02-02	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-01-16/ 2012-01-16	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
513/5098/F/2	NEUTROPHIL COUNT DECREASED / Investigations / Neutrophil count decreased	2012-01-31/ 2012-02-06	7/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2012-01-31/ 2012-02-06	7/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-02-01/ 2012-02-03	8/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
513/5098/F/2	PLATELET COUNT DECREASED / Investigations / Platelet count decreased	2012-02-02/ 2012-02-09	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	
515/5032/M/6	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2011-11-16/ 2011-11-25	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
541/5549/M/10	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-10-25/ 2012-10-29	29/ 29/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-10-25/ 2012-10-29	29/ 29/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-10-25/ 2012-11-13	29/ 29/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
542/5285/F/5	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-05-21/ 2012-05-25	13/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-05-21/ 2012-05-25	13/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-05-21/ 2012-05-25	13/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
542/5388/M/1	ACUTE RESPIRATORY INFECTION / Infections and infestations / Respiratory tract infection	2012-06-20/ 2012-06-25	1/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
543/5527/F/5	AFEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-10-04/ 2012-10-10	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
543/5527/F/5	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-10-04/ 2012-10-10	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-10-04/ 2012-10-10	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
553/5364/F/5	FEVER NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-18/ 2012-06-23	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
553/5473/M/13	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-08-24/ 2012-08-27	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
553/5560/F/1	FEBRILE NEUTHROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-10-22/ 2012-10-26	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
554/5093/F/15	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-02-03/ 2012-02-11	18/ 18/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
554/5243/F/11	DIARRHEA / Gastrointestinal disorders / Diarrhoea	2012-04-22/ 2012-05-15	3/ 3/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
561/5132/F/2	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-02-26/ 2012-02-27	17/ 17/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MILD / UNLIKELY / RECOVERED	/ (Prolonged) Hospitalization
561/5144/F/2	WOUND DEHISCENCE / Injury, poisoning and procedural complications / Wound dehiscence	2012-03-12/ 2012-03-20	24/ 3/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
571/5421/M/13	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-08-22/ 2012-08-27	43/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
572/5422/F/11	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-07-26/ 2012-08-06	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
	ANAEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-07-26/ 2012-08-07	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	LEUCOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-07-26/ 2012-08-07	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	
	ANAEMIA GR II / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-08-15/ 2012-08-17	29/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	LEUCOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-08-15/ 2012-08-17	29/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	
	LEUCOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-08-22/ 2012-09-03	36/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
572/5422/F/11	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-08-22/ 2012-09-03	36/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
573/5180/M/9	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2012-03-24/ 2012-03-29	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
581/5162/F/3	CENTRAL NEUROTOXICITY / Nervous system disorders / Neurotoxicity	2012-03-13/ 2012-03-13	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 1 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-14/ 2012-03-20	13/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	CENTRAL NEUROTOXICITY / Nervous system disorders / Neurotoxicity	2012-03-15/ 2012-03-20	14/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
581/5230/F/14	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-04-23/ 2012-05-01	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-02/ 2012-06-07	52/ 3/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
581/5304/F/11	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-07-20/ 2012-07-24	65/ 18/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	/ (Prolonged) Hospitalization
581/5507/M/12	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-09-09/ 2012-09-14	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
582/5050/M/11	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-11/ 2012-03-15	90/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
582/5082/F/16	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-26/ 2012-04-05	74/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
582/5140/M/16	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-02/ 2012-03-09	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	MUCOSITIS / General disorders and administration site conditions / Mucosal inflammation	2012-03-02/ 2012-03-09	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-23/ 2012-04-02	30/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-04-14/ 2012-04-26	52/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-05-21/ 2012-05-30	89/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
582/5155/F/12	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-26/ 2012-04-02	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	DEHYDRATION / Metabolism and nutrition disorders / Dehydration	2012-04-12/ 2012-04-24	28/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-04-13/ 2012-04-24	29/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-05-12/ 2012-05-18	58/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-03/ 2012-06-15 Treatment-emergent	80/ 9/	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
582/5367/M/4	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-15/ 2012-06-21	9/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
582/5526/M/3	HYPONATREMIA / Metabolism and nutrition disorders / Hyponatraemia	2012-09-30/ 2012-10-03	18/ 18/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	HEMATURIA / Renal and urinary disorders / Haematuria	2012-10-07/ 2012-10-12	25/ 25/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
583/5090/M/2	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-02-16/ 2012-03-01	22/ 22/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
583/5464/F/4	ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Acute respiratory failure	2012-08-19/ 2012-08-19	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	GENERALIZED CONVULSION / Nervous system disorders / Convulsion	2012-08-19/ 2012-08-19	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
583/5464/F/4	MYCOSIS / Infections and infestations / Fungal infection	2012-08-28/ 2012-12-14	20/ 20/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED WITH SEQUELAE	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
591/5204/M/14	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-04-20/ 2012-04-23	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
603/5470/F/11	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-09-19/ 2012-10-17	44/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED WITH SEQUELAE	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	PLEUROPNEUMOPATHY / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Lung disorder	2012-09-22/ 2012-10-17	47/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
611/5272/F/5	UPPER AIRWAY INFECTION / Infections and infestations / Upper respiratory tract infection	2012-07-03/ 2012-07-07	61/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
621/5011/M/10	CYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Pancytopenia	2011-10-12/ 2011-10-21	8/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	FEVER / General disorders and administration site conditions / Pyrexia	2011-10-12/ 2011-10-21	8/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 1 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
622/5006/F/16	PANCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Pancytopenia	2011-10-18/ 2011-10-24	29/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED WITH SEQUELAE	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
622/5015/M/7	FEBRILE NEUTROPENIA NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2011-10-23/ 2011-10-27	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
622/5017/F/0	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2011-10-21/ 2011-10-26	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
622/5017/F/0	ENTEROCOLITIS INFECTION / Infections and infestations / Enterocolitis infectious	2011-10-25/ 2011-10-26	14/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANOREXIA / Metabolism and nutrition disorders / Decreased appetite	2011-11-18/ 2011-11-23	38/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-01-06/ 2012-01-12	87/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
622/5021/M/4	GASTROENTERITIS ACUTE / Infections and infestations / Gastroenteritis	2012-01-01/ 2012-01-02	76/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	MECHANICALLY ILEUS / Gastrointestinal disorders / Mechanical ileus	2012-01-02/ 2012-01-03	77/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	TROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-01-02/ 2012-01-03	77/ 14/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
622/5057/M/10	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-01-09/ 2012-01-15	28/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	PNEUMONIA / Infections and infestations / Pneumonia	2012-01-12/ 2012-01-19	31/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
622/5104/F/5	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-02-08/ 2012-02-11	16/ 16/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-01/ 2012-03-04	38/ 9/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	INFECTION / Infections and infestations / Infection	2012-03-03/ 2012-03-07	40/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
623/5025/M/14	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2011-11-06/ 2011-11-10	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2011-12-15/ 2011-12-23	49/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	/ (Prolonged) Hospitalization
	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2011-12-15/ 2011-12-23	49/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
623/5029/F/13	FEVER / General disorders and administration site conditions / Pyrexia	2011-12-20/ 2011-12-24	43/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 1 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2011-12-20/ 2011-12-24	43/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2011-12-21/ 2011-12-24	44/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
623/5029/F/13	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2012-02-08/ 2012-02-11	93/ 16/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
623/5112/F/14	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2012-02-06/ 2012-02-15	7/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	
623/5385/F/12	WHITE BLOOD CELL DECREASED / Investigations / White blood cell count decreased	2012-06-25/ 2012-07-04	0/ 0/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	
	PLATELET COUNT DECREASED / Investigations / Platelet count decreased	2012-06-25/ 2012-07-09	0/ 0/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-06-26/ 2012-07-06	1/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
631/5169/M/13	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-03-22/ 2012-03-28	15/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
631/5185/M/0	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-03-29/ 2012-03-30	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	DIARRHEA / Gastrointestinal disorders / Diarrhoea	2012-04-12/ 2012-04-24	29/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / POSSIBLE / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	DEHYDRATION / Metabolism and nutrition disorders / Dehydration	2012-04-17/ 2012-04-19	34 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / POSSIBLE / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-04-17/ 2012-04-23	34/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
631/5263/F/15	TROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-05-08/ 2012-05-11	13/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	TROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-05-14/ 2012-05-16	19/ 19/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	TROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-05-21/ 2012-05-23	26/ 26/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-07-16/ 2012-07-17	82/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	TROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-07-16/ 2012-07-17	82/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	MYEOSUPRESSION AFTER CHEMOTHERAPY / Blood and lymphatic system disorders / Bone marrow failure	2012-07-26/ 2012-07-27	92/ 23/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
631/5369/M/11	APATHY / Psychiatric disorders / Apathy	2012-06-15/ 2012-06-18	7/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	WEAKNESS / General disorders and administration s ite conditions / Asthenia	2012-06-15/ 2012-06-18	7/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-07-08/ 2012-07-11	30/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
633/5402/M/5	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-07-12/ 2012-07-12	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-07-12/ 2012-07-12	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
634/5261/M/7	OCCULSION OF CENTRAL CATHETER / General disorders and administration s ite conditions / Device occlusion	2012-05-06/ 2012-05-07	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ENTEROCOLITIS / Gastrointestinal disorders / Enterocolitis	2012-07-20/ 2012-07-28	85/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
634/5324/M/2	VOMITING DUE TO CHEMOTHERAPY / Gastrointestinal disorders / Vomiting	2012-05-27/ 2012-05-29	5/ 5/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	HYDROCEPHALUS / Nervous system disorders / Hydrocephalus	2012-07-05/ 2012-07-10	44/ 2/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additi onal Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	BRAIN TUMOR PROGRESSION / Neoplasms benign, malignant and unspec ified (incl cysts and polyps) / Neoplasm progression	2012-07-24/ 2012-07-24	63/ 21/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
634/5334/F/13	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-06-03/ 2012-06-08	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-06-03/ 2012-06-08	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIC FEVER / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-05/ 2012-06-08	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
634/5495/M/2	ANEAMIAE (HB- 6,7 G/L, HT- 18,8 %) / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-09-01/ 2012-09-03	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	LEUCOPENIAE / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-09-01/ 2012-09-12	10/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	BACTERIAL INFECTION OF URINARY TRACT / Infections and infestations / Urinary tract infection bacterial	2012-09-02/ 2012-09-15	11/ 11/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
634/5495/M/2	THROMBOCYTOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Thrombocytopenia	2012-09-03/ 2012-09-12	12/ 12/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
641/5159/F/14	LE4UKOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-04-19/ 2012-04-23	50/ 8/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	LEUKOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-05-27/ 2012-06-01	88/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-05-27/ 2012-06-01	88/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
642/5100/F/16	HERPES ZOSTER / Infections and infestations / Herpes zoster	2012-02-29/ 2012-03-05	41/ 19/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
642/5100/F/16	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-04-02/ 2012-04-03	74/ 3/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-04-02/ 2012-04-03	74/ 3/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-04-04/ 2012-04-09	76/ 5/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ANEMIA / Blood and lymphatic system disorders / Anaemia	2012-04-04/ 2012-05-01	76/ 5/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MILD / NOT RELATED / RECOVERED	
642/5160/M/7	LEUCOPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Leukopenia	2012-03-26/ 2012-04-03	25/ 4/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-03-26/ 2012-04-04	25/ 4/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
642/5160/M/7	MOCOSITIS ORAL / Gastrointestinal disorders / Stomatitis	2012-03-26/ 2012-04-05	25/ 4/ Treatment-emergent	Y	Grade 3 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
643/5096/M/3	ACUTE GASTROENTERITIS / Infections and infestations / Gastroenteritis	2012-03-14/ 2012-03-21	57/ 21/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	ACUTE DEHYDRATION SYNDROME (5%) / Metabolism and nutrition disorders / Dehydration	2012-03-17/ 2012-03-21	60/ 24/ Treatment-emergent	Y	Grade 2 / MODERATE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
643/5492/M/9	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-09-05/ 2012-09-08	15/ 15/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
652/5156/M/11	CARDIAC ARREST / Cardiac disorders / Cardiac arrest	2012-03-23/ 2012-03-23	24/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	Concomitant or Additional Trtmnt Given

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1　重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
652/5156/M/11	CARDIAC ARREST / Cardiac disorders / Cardiac arrest	2012-03-23/ 2012-03-23	24/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	LOST CONSCIOUSNESS / Nervous system disorders / Loss of consciousness	2012-03-23/ 2012-03-23	24/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	Concomitant or Additional Trtmnt Given
	STOP BREATHING / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Respiratory arrest	2012-03-23/ 2012-03-23	24/ 10/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	Concomitant or Additional Trtmnt Given
672/5358/M/9	CEREBRAL EDEMA / Nervous system disorders / Brain oedema	2012-06-06/ 2012-07-15	1/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization
	HENORRHAGIC STROKE / Nervous system disorders / Haemorrhagic stroke	2012-06-06/ 2012-07-15	1/ 1/ Treatment-emergent	Y	Grade 5 / SEVERE / NOT RELATED / DEATH	Concomitant or Additional Trtmnt Given/ (Prolonged) Hospitalization

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013　　Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

表 2.7.4.7.1-1 重篤な有害事象一覧（PALO-10-20）（続き）

Arm as Treated: Palonosetron 20mcg/kg

Site Number/ Patient Number/ Gender/Age*/	AE Verbatim Term/ MedDRA SOC Name/ MedDRA Preferred Term	Start Date/ Stop Date/ Ongoing	Day from 1st adm. of study drug/ Day from last adm. of study drug/ Category of AE	Serious? (Yes/No)	CTC Grade/ Intensity/ Relationship/ Outcome	Action Taken (1)
683/5357/F/6	NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Neutropenia	2012-07-16/ 2012-07-24	42/ 13/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / NOT RELATED / RECOVERED	
688/5229/F/7	FEBRILE NEUTROPENIA / Blood and lymphatic system disorders / Febrile neutropenia	2012-06-04/ 2012-06-08	54/ 7/ Treatment-emergent	Y	Grade 4 / SEVERE / UNLIKELY / RECOVERED	Concomitant or Additional Trtmnt Given

SAS Program Name: L_AEs.sas
Date of Data Extraction: 19 February 2013 Date of Listing Generation: 26 September 2013
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.6 改変

2.7.4.7.2　MedDRA SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表

MedDRA (ver. 22.0) SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表を表 2.7.4.7.2-1 に示した.

表 2.7.4.7.2-1　MedDRA SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia	貧血
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Diarrhoea	下痢
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Nausea	悪心
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Pancreatitis acute	急性膵炎
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Retching	レッチング
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Stomatitis	口内炎
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Anal inflammation	肛門の炎症
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Face oedema	顔面浮腫
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Malaise	倦怠感
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pain	疼痛
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Pyrexia	発熱
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Localised oedema	限局性浮腫
Immune system disorders	免疫系障害	Hypersensitivity	過敏症
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis	上咽頭炎
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Skin infection	皮膚感染
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Upper respiratory tract infection	上気道感染
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Varicella	水痘
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Oral herpes	口腔ヘルペス
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Medication error	投薬過誤
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Contusion	挫傷
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Wound	創傷
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Skin abrasion	皮膚擦過傷
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	Radial head dislocation	橈骨頭脱臼

表 2.7.4.7.2-1　MedDRA SOC 及び PT の英語/日本語の読み替え表（続き）

MedDRA_SOC 用語_英語	MedDRA_SOC 用語	MedDRA_PT 用語_英語	MedDRA_PT 用語
Investigations	臨床検査	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
Investigations	臨床検査	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
Investigations	臨床検査	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
Investigations	臨床検査	Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加
Investigations	臨床検査	Blood potassium increased	血中カリウム増加
Investigations	臨床検査	Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少
Investigations	臨床検査	Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
Investigations	臨床検査	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少
Investigations	臨床検査	Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少
Investigations	臨床検査	Neutrophil count decreased	好中球数減少
Investigations	臨床検査	Platelet count decreased	血小板数減少
Investigations	臨床検査	Weight decreased	体重減少
Investigations	臨床検査	White blood cell count decreased	白血球数減少
Investigations	臨床検査	Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Decreased appetite	食欲減退
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Back pain	背部痛
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Pain in jaw	顎痛
Nervous system disorders	神経系障害	Headache	頭痛
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Hydronephrosis	水腎症
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Acute kidney injury	急性腎障害
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	Pleural effusion	胸水
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	Rhinorrhoea	鼻漏
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Dermatitis	皮膚炎
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Pruritus	そう痒症
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Skin disorder	皮膚障害
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Urticaria	蕁麻疹
Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧

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）

2.7.5　参考文献

大鵬薬品工業株式会社

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

該当なし.

(2)　2.7.2 で引用した文献

該当なし.

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3.6 項参照.

(4)　2.7.4 で引用した文献

該当なし.

(5)　2.7.6 で引用した文献

該当なし.

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　10037010 試験 7
2.7.6.1.1　試験方法の概略 7
2.7.6.1.2　結果の概要 12
2.7.6.2　10037030 試験 19
2.7.6.2.1　試験方法の概略 19
2.7.6.2.2　結果の概要 26
2.7.6.3　PALO-10-20 試験 29
2.7.6.3.1　試験方法の概略 29
2.7.6.3.2　対象患者 36
2.7.6.3.3　有効性の結果 41
2.7.6.3.4　薬物動態の結果 48
2.7.6.3.5　安全性の結果 53
2.7.6.3.6　考察及び試験全体の結論 71
2.7.6.4　PALO-99-07 試験 73
2.7.6.4.1　試験方法の概略 73
2.7.6.4.2　結果の概要 77
2.7.6.5　10037050 試験 82
2.7.6.5.1　試験方法の概略 82
2.7.6.5.2　対象患者 90
2.7.6.5.3　有効性の結果 95
2.7.6.5.4　薬物動態の結果 99
2.7.6.5.5　安全性の結果 102
2.7.6.5.6　考察及び試験全体の結論 122
2.7.6.6　10037040 試験 124
2.7.6.6.1　試験方法の概略 124
2.7.6.6.2　結果の概要 130

図一覧

図 2.7.6.3.2.3-1　解析対象集団のフローチャート（PALO-10-20） 38
図 2.7.6.3.4.2-1　用量別，年齢層別のパロノセトロン血漿中濃度推移（PALO-10-20） 49
図 2.7.6.5.4-1　パロノセトロンの血漿中濃度推移（10037050） 100

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 6
表 2.7.6.1.2.2-1　死亡例一覧（10037010） 17
表 2.7.6.1.2.2-2　重篤な有害事象一覧（10037010） 17
表 2.7.6.2.2.2-1　死亡例一覧（10037030） 27
表 2.7.6.2.2.2-2　重篤な有害事象一覧（10037030） 27
表 2.7.6.3.2.1-1　患者の内訳（PALO-10-20） 36
表 2.7.6.3.2.2-1　試験中止の理由（PALO-10-20） 36
表 2.7.6.3.2.3-1　各解析対象集団の内訳（1 コース）（PALO-10-20） 37
表 2.7.6.3.2.3-2　催吐性リスク別及び年齢層別の患者数（PALO-10-20） 38
表 2.7.6.3.2.4-1　人口統計学的特性（PALO-10-20） 39
表 2.7.6.3.2.4-2　癌腫の内訳（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20） 39
表 2.7.6.3.3.1-1　1 コースの急性期 CR 率（PALO-10-20） 41
表 2.7.6.3.3.2.1-1　1 コースの遅発期 CR 率（PALO-10-20） 42
表 2.7.6.3.3.2.2-1　1 コースの全期間 CR 率（PALO-10-20） 42
表 2.7.6.3.3.2.3-1　1 コースの嘔吐なしの患者の割合（PALO-10-20） 43
表 2.7.6.3.3.2.4-1　1 コースで嘔吐性事象なしの患者の割合（PALO-10-20） 43
表 2.7.6.3.3.2.5-1　1 コースの制吐処置なしの患者の割合（PALO-10-20） 44
表 2.7.6.3.3.2.6-1　1 コースの悪心なしの患者の割合（6 歳以上）（PALO-10-20） 44
表 2.7.6.3.3.2.7-1　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20） 45
表 2.7.6.3.3.3.1-1　HEC 又は MEC の投与日（Day 1 のみ/Day 1 及び Day 2～6）の患者数（PALO-10-20） 46
表 2.7.6.3.3.3.1-2　Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の 1 コースの CR 率（PALO-10-20） 46
表 2.7.6.3.3.3.2-1　副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率（PALO-10-20） 47
表 2.7.6.3.4.1-1　PK sub-study population の人口統計学的特性（PALO-10-20） 48
表 2.7.6.3.4.3-1　年齢層別のパロノセトロンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}（PALO-10-20） 50
表 2.7.6.3.4.3-2　年齢層別のパロノセトロンの C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}（用量補正あり）（PALO-10-20） 50
表 2.7.6.3.4.3-3　年齢層別の点滴終了時のパロノセトロンの血漿中濃度（C_T; ng/L）（PALO-10-20） 51
表 2.7.6.3.4.3-4　年齢層別のパロノセトロンの t_{max}，$t_{1/2}$，CL_{tot}（体重補正有無）（PALO-10-20） 51
表 2.7.6.3.4.3-5　年齢層別のパロノセトロンの Vd_{β} 及び Vd_{ss}（体重補正有無）（PALO-10-20） 52
表 2.7.6.3.5-1　Safety Population の患者数（コース別）（PALO-10-20） 53
表 2.7.6.3.5-2　Safety Population の患者数（年齢層別）（PALO-10-20） 53
表 2.7.6.3.5.1-1　有害事象の要約（PALO-10-20） 54

表 2.7.6.3.5.1-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20）..... 54
表 2.7.6.3.5.2-1　有害事象の発現割合（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20）..... 56
表 2.7.6.3.5.3-1　副作用の発現割合（PALO-10-20）..... 58
表 2.7.6.3.5.3-2　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）..... 59
表 2.7.6.3.5.3-3　副作用の発現割合（グレード 3 以上）（PALO-10-20）..... 61
表 2.7.6.3.5.3-4　有害事象の要約（年齢層別）（PALO-10-20）..... 62
表 2.7.6.3.5.3-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）..... 63
表 2.7.6.3.5.3-6　有害事象の要約（性別）（PALO-10-20）..... 65
表 2.7.6.3.5.3-7　有害事象の要約（催吐性リスク別）（PALO-10-20）..... 66
表 2.7.6.3.5.4-1　死亡例一覧（PALO-10-20）..... 68
表 2.7.6.3.5.4-2　重篤な有害事象（2%以上）（PALO-10-20）..... 69
表 2.7.6.4.2.1-1　重篤な有害事象（PALO-99-07）..... 79
表 2.7.6.5.2.1-1　患者の内訳（10037050）..... 90
表 2.7.6.5.2.2-1　重要な逸脱の要約（10037050）..... 91
表 2.7.6.5.2.3-1　解析対象集団の構成（10037050）..... 91
表 2.7.6.5.2.4-1　人口統計学的特性（10037050）..... 92
表 2.7.6.5.2.4-2　疾患特性（10037050）..... 93
表 2.7.6.5.2.5-1　抗悪性腫瘍剤の投与状況（10037050）..... 94
表 2.7.6.5.3.1-1　全期間 CR 率（1 コース）（10037050）..... 95
表 2.7.6.5.3.3-1　全期間 CR 率（1 コース，年齢層別）（10037050）..... 96
表 2.7.6.5.3.3-2　部分集団別の CR 率（1 コース）（10037050）..... 97
表 2.7.6.5.4-1　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（10037050）..... 101
表 2.7.6.5.4-2　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータにおける 年齢層間の一元配置分散分析（10037050）..... 102
表 2.7.6.5.5-1　コースごとの本剤投与患者数（10037050）..... 102
表 2.7.6.5.5.1-1　有害事象の要約（10037050）..... 103
表 2.7.6.5.5.2-1　有害事象の発現割合（10037050）..... 104
表 2.7.6.5.5.2-2　副作用の発現割合（10037050）..... 105
表 2.7.6.5.5.3-1　有害事象の要約（コース別）（10037050）..... 106
表 2.7.6.5.5.3-2　各コースで新規に発現した有害事象（10037050）..... 107
表 2.7.6.5.5.3-3　2 コース以降にグレードが悪化した有害事象（10037050）..... 108
表 2.7.6.5.5.3-4　各コースで新規に発現した副作用（10037050）..... 108
表 2.7.6.5.5.3-5　有害事象の要約（年齢層別）（10037050）..... 109
表 2.7.6.5.5.3-6　有害事象の発現割合（年齢層別，2%以上）（10037050）..... 110
表 2.7.6.5.5.3-7　副作用の発現割合（年齢層別）（10037050）..... 111
表 2.7.6.5.5.3-8　有害事象の要約（性別）（10037050）..... 111
表 2.7.6.5.5.3-9　有害事象の発現割合（性別）（10037050）..... 112
表 2.7.6.5.5.3-10　副作用の発現割合（性別）（10037050）..... 113
表 2.7.6.5.5.3-11　有害事象の要約（催吐性リスク別）（10037050）..... 114
表 2.7.6.5.5.3-12　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）..... 114

表 2.7.6.5.5.3-13　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）..... 116
表 2.7.6.5.5.3-14　有害事象の要約（投与法別）（10037050）..... 116
表 2.7.6.5.5.3-15　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050）..... 117
表 2.7.6.5.5.3-16　副作用の発現割合（投与法別）（10037050）..... 118
表 2.7.6.5.5.4-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10037050）..... 119
表 2.7.6.6.2.1-1　重篤な有害事象一覧（10037040）..... 132

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

添付場所 （試験番号） （地域）	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	登録例数	主要評価項目	投与期間	資料区分
第 5.3.5.1.1 項 （10037010） （日本）	II	用量反応性の評価	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行用量反応	HEC 投与予定の成人患者	PALO 0.075 mg 静脈内投与	77 名	急性期 CR 率	単回投与	参考
					PALO 0.25 mg 静脈内投与	78 名			
					PALO 0.75 mg 静脈内投与	78 名			
第 5.3.5.1.2 項 （10037030） （日本）	III	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	HEC 投与予定の成人患者	PALO 0.75 mg 静脈内投与	572 名	急性期及び遅発期 CR 率	単回投与	参考
					グラニセトロン 40 μg/kg 点滴静脈内投与	571 名			
第 5.3.5.1.3 項 （PALO-10-20） （海外）	III	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	新生児以上 17 歳未満の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	PALO 10 μg/kg （上限 0.75 mg） 点滴静脈内投与	169 名	1 コースの 急性期 CR 率	最大 4 コース	参考
					PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg） 点滴静脈内投与	169 名			
					オンダンセトロン 3 × 0.15 mg/kg （上限 32 mg） 点滴静脈内投与	164 名			
第 5.3.5.1.4 項 （PALO-99-07） （海外）	III	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	生後 28 日超 17 歳以下の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	PALO 3 μg/kg （上限 0.25 mg） 静脈内投与	35 名*	有害事象の 発現割合	単回投与	参考
					PALO 10 μg/kg （上限 0.75 mg） 静脈内投与	37 名*			
第 5.3.5.2.1 項 （10037050） （日本）	III	有効性，安全性及び薬物動態の評価	多施設同 非盲検 非対照	生後 28 日以上 18 歳以下の HEC 又は MEC 投与予定の小児患者	PALO 20 μg/kg （上限 1.50 mg） 静脈内投与 又は点滴静脈内投与	60 名	1 コースの 全期間 CR 率	最大 4 コース	評価
第 5.3.5.2.2 項 （10037040） （日本）	III	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	10037030 を終了した成人患者	PALO 0.75 mg 静脈内投与	546 名	有害事象の 発現割合	最大 4 コース	参考

*Safety cohort

PALO：パロノセトロン塩酸塩，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍剤，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤，CR：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）

2.7.6.1　10037010 試験

2.7.6.1.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした PALO 単回静脈内投与における用量反応試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>34 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2005 年 4 月 1 日（最初の患者の登録日）
2005 年 10 月 24 日（最終の患者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 II 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主目的
高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に起因する急性（24 時間以内）の消化器症状（悪心・嘔吐）に対する PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）（0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg）単回静脈内投与時の用量反応性を検討する．
副次目的
(1) HEC 投与に起因する急性及び遅発性（24～120 時間）の消化器症状（悪心・嘔吐）に対する本剤（0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg）単回静脈内投与時の有効性を検討する．
(2) HEC 投与患者における本剤（0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg）単回静脈内投与時の安全性を検討する．
(3) 薬物動態評価対象患者における本剤（0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg）単回静脈内投与時の薬物動態を解析する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行用量反応試験
割付調整因子は，性別及びタキソール®注射液の投与の有無とした．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：登録例 231 名［Full analysis set（FAS）として，216 名（各群 72 名）］
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>L 群</th><th>M 群</th><th>H 群</th></tr>
<tr><td>登録例（233 名）</td><td>77 名</td><td>78 名</td><td>78 名</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団（231 名）</td><td>76 名</td><td>77 名</td><td>78 名</td></tr>
<tr><td>FAS（231 名）</td><td>76 名</td><td>77 名</td><td>78 名</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Set（PPS）（224 名）</td><td>72 名</td><td>75 名</td><td>77 名</td></tr>
</table>
なお，L 群は PALO 0.075 mg 群，M 群は PALO 0.25 mg 群，H 群は PALO 0.75 mg 群を示す．</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>(1) 年齢が満 20 歳以上 80 歳未満である
(2) 悪性腫瘍と診断されている
(3) 化学療法未施行，又は米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2004 年 第 1 版）で催吐性レベル 2 以下の抗悪性腫瘍剤（ユーエフティ®及びティーエスワン®を含む）の単独投与による治療が行われた
ただし，内分泌療法におけるホルモン剤の投与及び胸膜癒着術におけるピシバニール®の投与は化学療法とみなさない．
(4) 下記の HEC［米国 NCCN ガイドライン（2004 年 第 1 版），嘔吐性事象発現頻度 ＞90%］のうち，少なくとも 1 剤の単回投与を含む化学療法が計画されている
・ シスプラチン ≥ 50 mg/m^2
・ シクロホスファミド ＞1500 mg/m^2
・ ダカルバジン</td></tr>
</table>

	上記の HEC 投与開始時刻を起点として有効性観察期間を開始する. また, 上記の HEC 投与は 4 時間を超えないこと. (5) 十分な骨髄・肝・腎機能を維持している 登録日を含め登録前 8 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たすこと ・ 白血球（WBC） ≥3000 /mm^3 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） < 100 IU/L ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） < 100 IU/L ・ クレアチニンクリアランス（Ccr） ≥ 60 mL/min（計算値）* *Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用いて行う. 男性 Ccr（mL/min） = ［体重（kg） × （140 − 年齢)］/［72 × 血清クレアチニン（mg/dL)］ 女性 Ccr（mL/min） = 男性 Ccr × 0.85 (6) Performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） scale］が 0〜1 である (7) 本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られている
除外基準	(1) 悪性腫瘍以外に重篤（入院加療を要する）でコントロールできない合併症（腸管麻痺，肺線維症，コントロールが困難な糖尿病，心不全，心筋梗塞，狭心症，腎不全，肝不全，精神疾患，脳血管障害，活動性胃・十二指腸潰瘍等）を有する (2) 有症状の脳転移を有する又は臨床的に脳転移を有することが疑われる及び抗痙攣薬の治療を要する痙攣性疾患を有する．ただし，臨床的に安定期又は発作がないものは除く (3) 有症状で治療的穿刺を要する腹水又は胸水貯留を有する (4) 胃幽門部狭窄又は腸閉塞を有する (5) 嘔吐性事象又は有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の悪心が認められる (6) 登録前 8 日以内の 12 誘導心電図において補正 QT 間隔（QTc） > 450 msec である (7) 本剤又はその他の 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴がある (8) リン酸デキサメタゾン製剤の成分に対し過敏症の既往歴がある (9) 妊婦，授乳婦又は試験期間中避妊することに同意しない男性又は女性 妊娠の可能性がある女性（閉経前の女性又は閉経後 1 年未満の女性）に対しては，十分に問診するとともに，登録前に妊娠テストを実施し，陰性であることを確認する (10) 本試験登録前 3 ヶ月以内に他の試験に参加した (11) 本試験の手順に関して協力する能力又は意思を持たない (12) 治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した
用法・用量 ロット番号	治験薬は，外観上識別不能な本剤 0.075 mg，0.25 mg，0.75 mg 製剤を使用した. 本剤（0.075 mg/body，0.25 mg/body 又は 0.75 mg/body）を 30 秒間かけて急速静注し，その 30 分（± 5 分）後に HEC を投与した. また，リン酸デキサメタゾンを，本剤投与前 45 分以内に 12〜16 mg/body，HEC 投与 24〜26 時間後（Day 2）に 8 mg/body 及び 48〜50 時間後（Day 3）に 4〜8 mg/body 静脈内投与した. ただし，タキソール®注射液を投与する場合は，タキソール®注射液投与 30 分前にリン酸デキサメタゾン（デキサメタゾンとして 20 mg）を静脈内投与するものとした．リン酸デキサメ

	タゾンの投与量は，上記の範囲内で投与するものとしたが，同一の実施医療機関における患者の投与量は同一の投与量を用いることとした． 本剤のロット番号：S5C71H
治療期間	単回投与
評価基準	(1) 嘔吐性事象： 嘔吐（vomiting）又は空嘔吐（retching）． 嘔吐が継続して発現する場合は 1 分未満の間隔であれば 1 回と数えた．空嘔吐は回数を問わず 5 分間で 1 回と数えた．空嘔吐と同時に 1 分未満の間隔で嘔吐が発現する場合は 5 分間で 1 回の事象とした．HEC 投与開始時刻を起点として 120 時間後まで，治験担当医師又は治験協力者が，患者を観察又は問診し，初回発現日時，24 時間ごとの発現回数等を記録した．発現回数は 0 回，1 回，2 回，又は 3 回以上のいずれかに分類した． (2) 悪心： 悪心（嘔吐したくなる感覚）の程度を HEC 投与開始時刻を起点として 24 時間ごとに 120 時間後まで，患者が下記の 4 段階（Likert Scale）で評価し，治験日記に記録した．治験担当医師又は治験協力者は治験日記を基に症例報告書に記載した． 0：悪心なし，1：軽度，2：中等度，3：高度 (3) 制吐処置（rescue medication）： HEC 投与後に発現した悪心又は嘔吐性事象に対する処置． 制吐処置は，嘔吐性事象又は悪心が発現した場合，又は患者が制吐療法を希望した場合等に実施し，制吐処置薬の種類，用量は規定しなかった．なお，治験担当医師又は治験協力者は，その実施日時及び内容等を症例報告書に記載した． (4) 制吐療法に対する総合的満足度： 総合的満足度の評価は，治験日記にある Visual analogue scale（VAS）を用いて，HEC 投与開始時刻を起点として 24 時間ごとに 120 時間後まで実施した．左端が「全く満足していない」に相当する「0」，右端が「非常に満足している」に相当する「100」と印字されている 100 mm のリニアアナログスケールに，患者が制吐剤に対する満足度について該当する箇所に印を入れた．治験担当医師又は治験協力者は左端から患者が記入した印までの距離をミリメートル単位で測定し，小数点以下は切り捨て，症例報告書には整数で記載した． (5) 安全性： 有害事象の判定は，「CTCAE v.3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（JCOG）/Japan Society of Clinical Oncology（JSCO）版」に従い，有害事象項目及び程度を検討し判定した．有害事象は，グレード 1，2，3，4，5 の 5 段階で程度を評価した． 上記の判定基準の項目にない臨床検査値の基準は施設基準値を参考に，治験担当医師が生理的変動でないと判定した項目を異常変動とし，有害事象として取り扱った． 程度は，次の 5 段階で評価した． グレード 1：軽度，グレード 2：中等度，グレード 3：高度，グレード 4：極めて高度，グレード 5：死亡 有害事象と治験薬との関連性は，下記の 5 段階で判定した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

<table>
<tr><td></td><td>有害事象のうち，治験薬との関連性で 3～5 と判定された有害事象を本剤の副作用とした．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>登録例から，以下の条件に該当する患者を除いた集団
(1)　治験薬が投与されなかった
(2)　安全性の評価が実施されなかった</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>登録例から以下の条件のいずれかに該当する患者を除いた集団
(1)　治験薬が投与されなかった
(2)　Day 1 に投与された抗悪性腫瘍薬が選択基準の高度催吐性の定義に合致する薬剤でない，若しくは選択基準に合致する用法用量ではなかった</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>FAS から，以下の条件のいずれかに該当する患者を除いた集団
(1)　選択基準に合致しないか又は除外基準に該当するにも関わらず，試験に組み入れられた
(2)　HEC 投与開始後 24 時間において，主要エンドポイントの測定値が得られていない
(3)　Day 1 においてリン酸デキサメタゾンが規定された用法用量で投与されなかった（ただし，制吐処置のために使用した場合を除く）
(4)　Day 1～2 までに併用禁止薬が投与された（制吐処置は除く）又は併用禁止療法が開始された</td></tr>
</table>
有効性の解析
FAS を対象に以下の解析を行った．
<u>主解析</u>
主要エンドポイントであるHEC投与開始後24時間の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率を解析した．
$$\text{CR率(\%)} = \frac{\text{解析対象症例のうち，抗悪性腫瘍薬投与開始後に嘔吐性事象，制吐処置が無かった症例数}}{\text{解析対象症例数}} \times 100$$
L 群，M 群，H 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1）と想定し，Z スコア近似統計量を用いた Cochran-Armitage 傾向性検定により 3 群の用量反応関係を有意水準上側 2.5%で検証した．

<u>副次解析</u>
(1)　主要エンドポイントに対する解析
a)　主解析の補足的解析
L 群，M 群，H 群について主解析の解析方法に従い，割付調整因子，共変量の各カテゴリーは層として取り扱わず，FAS を唯一の層として 3 群の用量反応関係を検証
</td></tr>
</table>

した.

b) 用量反応関係及び用量反応関係の対比の検討

3 群の CR 率を図示し，3 群の用量反応関係について，主解析で検証した（−2，1，1）以外の対比について Z スコア近似統計量を用いた Cochran-Armitage 傾向性検定により探索的に評価した.

c) 用量反応の変化点

3 群のデータを L 群，M 群 ＋H 群又は L 群 ＋M 群，H 群の 2 群に併合分割し，適切な指標に基づき CR 率の変化点を評価した.

d) 層別の解析及び施設間差の解析

割付時に考慮した層別における用量反応関係を評価した. 実施医療機関ごとに投与群別の CR 有無要約表を作成した.

(2) 副次エンドポイントに対する解析

a) CR 率

遅発性の嘔吐性事象に対する有効性の評価及び有効性の経時変動パターンを評価した.

b) 嘔吐性事象の完全制御（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし又は軽度）（CC）率

CR 率の解析に準じた.

c) 嘔吐性事象の発現及び制吐処置

イベント発現時間の解析では治療成功期間（TTF），最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間（Time to first emetic episode），最初の制吐処置実施までの時間（Time to administration and need for rescue therapy）について投与群ごとに Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95%信頼区間（CI）を推定した.

嘔吐性事象の回数の解析では時期ごとの嘔吐性事象の要約及び有効性の経時変動パターンを評価した.

制吐剤に対する患者の総合的満足度の解析では，HEC 投与後 24 時間ごとに 120 時間後まで，VAS に基づき 0～100 でスコア化し，投与群ごとに要約統計量を算出した.

d) 悪心の程度

HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの期間における悪心の程度について，投与群ごとにスコアの割合を集計した.

<u>共変量の調整</u>

副次的解析として，効果に影響を及ぼすと考えられる因子を共変量とした調整解析を実施した．調整解析に使用する項目は，キーコード開封前に盲検下で各共変量の主要エンドポイントに対する影響度を評価し定め，統計解析計画書に記載した.

安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に解析した．有害事象の発現割合の集計には［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版］（MedDRA/J）v.8.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を使用した．発現割合の 95% CI は F 分布に基づいた正確な方法を用いて算出し

	た. 有害事象 (1) 投与群ごとに有害事象の発現割合及び副作用の発現割合とその 95% CI を推定した. (2) 投与群ごとに有害事象及び副作用について項目別に発現割合及び 95% CI を推定した. (3) 投与群ごとに有害事象項目別，因果関係別，程度別の集計を行った. 臨床検査値 (1) 各評価時期，投与群ごとに要約統計量を算出した. (2) 投与群ごとに投与前後差についてデータの特性に応じて要約統計量を算出，スコア集計した. (3) 臨床検査項目ごとに，計量値については個別の患者ごとの経時変動プロットを行った.また，定性値についてはスコアの経時変動プロットを行った. (4) 臨床検査項目ごとに CTCAE グレードの変化について要約した.

2.7.6.1.2 結果の概要

2.7.6.1.2.1 有効性の結果

2.7.6.1.2.1.1 主解析

FAS を対象として投与群ごとに主要エンドポイントである HEC 投与開始後 24 時間の CR 率を算出した. L 群, M 群及び H 群の CR 率はそれぞれ 77.6% (59/76 名), 81.8% (63/77 名) 及び 79.5% (62/78 名) であった.

L 群，M 群，H 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1）と想定し，Z スコア近似統計量を用いた Cochran-Armitage 傾向性検定（片側優位確率 0.025）により 3 群の用量反応関係を検討した．性別と年齢を層とした解析で，L 群，M 群，H 群の 3 群間には統計学的に有意な CR 率の用量反応性は認められなかった（p = 0.2858）.

2.7.6.1.2.1.2 副次解析

(1) 主要エンドポイントに対する解析

a) 主解析の補足的解析

HEC 投与開始後 24 時間の CR 率について，L 群，M 群，H 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1）と想定し，Z スコア近似統計量を用いた Cochran-Armitage 傾向性検定により 3 群の用量反応関係を検討した. FAS を唯一の層とした解析で, L 群の CR 率 77.6%, M 群の CR 率 81.8%, H 群の CR 率 79.5%の 3 群間には統計学的に有意な用量反応性は認められなかった（p = 0.2969）.

b) 用量反応関係の検討

FAS を対象として L 群，M 群，H 群ごとに HEC 投与開始後 24 時間の CR 率の 95% CI を算出した．L 群の 95% CI はやや低値側に位置したが，3 群間の明確な相違は認められなかった.

c) 用量反応関係の対比の検討

FAS を対象として，3 群の HEC 投与開始後 24 時間の CR 率について，(−1，0，1)，(−1，−1，2）の対比を用いて Cochran-Armitage 傾向性検定により用量反応性を探索的に評価し

た．共変量の性別，年齢の各層，層を併合した全患者数のいずれにおいても，各対比における明確な CR 率の用量反応性は認められなかった．

d)　用量反応変化点の検討

FAS を対象として 3 群のデータを L 群，M 群 ＋H 群又は L 群 ＋M 群，H 群の 2 群に併合分割して CR 率を算出し，2 群間の CR 率の一致性について Fisher の exact 検定を実施し，p 値を比較した．FAS を対象とした解析で，L 群（77.6%），M 群 ＋H 群（80.6%）の 2 群間の CR 率の p 値は 0.6050 であり，L 群 ＋M 群（79.7%），H 群（79.5%）の 2 群間の CR 率の p 値 1.0000 より小さかったが，明らかな用量反応の変化点は認められなかった．

e)　共変量層別の解析

FAS を対象として，共変量とした性別及び年齢カテゴリー各層別での用量反応性について検討した．いずれの層においても対比スコア（−2，1，1）に合致する用量反応関係は認められなかった．

f)　施設間差の解析

FAS を対象として実施医療機関ごとに投与群別の CR 率を求めた．いずれの実施医療機関も比較的少数の登録例であり，施設間差は確認できなかった．

(2)　副次エンドポイントに対する解析

a)　CR 率

i)　遅発性の嘔吐性事象に対する有効性の評価

FAS を対象とした解析の結果，HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの CR 率において，H 群の CR 率が大きく，次に M 群，L 群の順であった．HEC 投与開始後 0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間まで，及び 24～120 時間までの累積時間帯における CR 率においても上記と同様であった．

ii)　有効性の経時変動パターンの評価

全データによる用量反応関係の解析を一般化線形モデル Generalized estimation equation（GEE）法により評価した．FAS を対象に用量対比の検定を行った結果，対比スコア（−2，1，1），（−1，0，1）及び（−1，−1，2）での p 値はそれぞれ 0.048，0.071 及び 0.247 であり，対比スコア（−2，1，1）での p 値が最も小さく，M 群以上が飽和型で用量の効果が有意となった．

b)　嘔吐性事象の CC 率

i)　急性の嘔吐性事象に対する有効性の評価

FAS を対象として，HEC 投与開始後 24 時間の CC 率について，3 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）とし，各対比において Z スコア近似統計量を用いた Cochran-Armitage 傾向性検定により 3 群の用量反応関係について検討した. FAS を唯一の層とした場合, 対比スコア (−2, 1, 1) の p 値 (0.2506) が小さかったが, 用量反応性は認められなかった. 割付調整因子が性別の場合でも，年齢の場合でも用量反応性がみられた対比はなかった．

FAS を対象として L 群，M 群，H 群ごとに CC 率の 95% CI を算出した．L 群がやや低値側に位置したが，明確な用量反応関係は見られなかった．

FAS を対象とした用量反応の変化点の検討で，L 群（76.3%），M 群 ＋H 群（80.0%）の 2 群間の CC 率の p 値は 0.6076 であり，L 群 ＋M 群（79.1%），H 群（78.2%）の

2 群間の CC 率の p 値（0.8666）より小さかったが，明らかな用量反応の変化点は認められなかった．

FAS を対象として，共変量とした性別及び年齢について各層別での用量反応性について検討したところ，いずれの層においても対比スコア（−2，1，1）に合致する用量反応関係は認められなかった．

ii) 遅発性の嘔吐性事象に対する有効性の評価

FAS を対象とした解析の結果，HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの CC 率において，H 群の CC 率が大きく，次に M 群，L 群の順であった．HEC 投与開始後 0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間まで，及び 24～120 時間までの累積時間帯における CC 率においても上記と同様な結果であった．

iii) 有効性の経時変動パターンの評価

全データによる用量反応関係の解析を一般化線形モデル GEE 法により評価した．

FAS を対象に用量対比の検定を行った結果，対比スコア（−2，1，1），（−1，0，1）及び（−1，−1，2）での p 値はそれぞれ 0.070，0.102 及び 0.309 であり，対比スコア（−2，1，1）で p 値が最も小さかったが，明らかな用量反応関係は認められなかった．

c) 嘔吐性事象の発現及び制吐処置

i) イベント発現時間の解析

FAS を対象とした TTF の解析より，L 群，M 群及び H 群の四分位点までの時間はそれぞれ 30.78 時間，35.25 時間及び 42.38 時間であり，H 群の時間が長かった．

FAS を対象とした最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間の解析より，L 群，M 群及び H 群の四分位点までの時間はそれぞれ 40.83 時間，52.33 時間及び 69.25 時間であり，H 群の時間が長かった．

FAS を対象とした最初の嘔吐処置実施までの時間の解析より，L 群，M 群及び H 群の四分位点までの時間はそれぞれ 67.24 時間，69.25 時間及び 92.33 時間であり，H 群の時間が長かった．

ii) 嘔吐性事象の回数及び制吐処置の解析

FAS を対象とした時期ごとの嘔吐性事象の解析結果より，0～24 時間における嘔吐回数 0 の割合は M 群（88.3%）が H 群（82.1%），L 群（80.3%）より高かった．24～48 時間，48～72 時間における嘔吐回数 0 の割合は M 群（76.6%，85.7%）と H 群（79.5%，85.9%）でほぼ同様であり，L 群（73.7%，71.1%）より高かった．72～96 時間, 96～120 時間, 0～120 時間における嘔吐回数 0 の割合は H 群（80.8%, 82.1%, 65.4%）が M 群（75.3%，81.8%，62.3%），L 群（68.4%，75.0%，46.1%）より高かった．

FAS を対象とした 24 時間ごとの制吐処置を実施した患者の解析結果より，0～24 時間における制吐処置を実施した患者の割合は L 群（5.3%）が M 群（14.3%），H 群（15.4%）に比べて小さかった．24～48 時間，72～96 時間においては M 群（13.0%, 18.2%）が H 群（16.7%，23.1%），L 群（18.4%，22.4%）に比べて小さかった．48～72 時間，96～120 時間，0～120 時間においては H 群（15.4%，20.5%，33.3%）が M 群（18.2%，23.4%，36.4%），L 群（22.4%，26.3%，46.1%）に比べて小さかった．

iii) 制吐剤に対する患者の総合的満足度の解析

FAS を対象とした解析結果より，0～24 時間，24～48 時間における患者の総合的満足度の中央値は L 群（93.5，89.0），M 群（92.0，90.0），H 群（93.0，90.0）とも同様な値であった．48～72 時間では M 群（90.0），H 群（90.0）の中央値は L 群（85.5）より大きく，72～96 時間，96～120 時間では H 群（91.0，89.0）の中央値が大きく，次いで，M 群（87.0，86.0），L 群（80.0，81.0）の順であった．

d)　悪心の程度

FAS を対象とした解析結果より，0～24 時間における悪心なしの割合は L 群（71.1%），M 群（70.1%），H 群（69.2%）とも同様な値であった．24～48 時間，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間における悪心なしの割合は M 群（63.6%，64.9%，51.9%，62.3%），H 群（62.8%，61.5%，53.8%，55.1%）が L 群（55.3%，51.3%，51.3%，52.6%）に比べて高かった．

(3)　薬物動態の解析

薬物動態評価対象患者（各投与群 6 名以上）に対して，血漿中のパロノセトロン及び代謝物 M9（パロノセトロン N-オキシド体）濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した．パロノセトロンの血漿中からの消失は緩やかであり，末端相消失半減期は本剤 0.25 mg 投与後で平均 43.3 時間，本剤 0.75 mg 投与後で平均 41.6 時間であった．本剤 0.075 mg 投与後の代謝物 M9 は，濃度が低いためにほとんど定量下限（約 0.01 ng/mL）以下であった．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}）の本剤に対する代謝物 M9 の比率は本剤 0.25～0.75 mg の用量範囲で 0.0695～0.0797 であった．また，一元配置分散分析及び回帰分析の結果より，本剤の薬物動態は 0.075～0.75 mg の用量範囲で用量比例的であった．

2.7.6.1.2.2　安全性の結果

(1)　有害事象

本剤が投与されたすべての患者に何らかの有害事象が認められた．L 群，M 群，H 群における有害事象最高グレード発現割合はほぼ同様であった．

発現した有害事象を SOC で分類したところ，L 群，M 群，H 群のすべての投与群において 10%以上の割合で有害事象が認められた SOC は，臨床検査，胃腸障害，全身障害および投与局所様態，代謝および栄養障害，神経系障害，精神障害，呼吸器・胸郭および縦郭障害，皮膚および皮下組織障害及び血管障害であった．

本剤が投与された L 群，M 群，H 群のいずれかの投与群で 5%以上の割合で認められた有害事象として，臨床検査値では ALT 増加，AST 増加，血中アルブミン減少，血中ビリルビン増加，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール増加，血中クレアチニン増加，血中ブドウ糖増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血中カリウム減少，血中カリウム増加，血圧上昇，血中ナトリウム減少，血中尿素増加，心電図 QT 延長，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）増加，尿中ブドウ糖陽性，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，単球数減少，好中球数減少，好中球数増加，血小板数減少，総蛋白減少，赤血球数減少，白血球数減少，白血球数増加，尿中蛋白陽性，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加，体重減少，体重増加であった．

臨床所見異常項目のうち，胃腸障害には上腹部痛，便秘，下痢，悪心，胃不快感，口内炎，嘔吐があった．全身障害および投与局所様態には胸痛，顔面浮腫，倦怠感，発熱があった．感染症

および寄生虫症には肺炎があった．代謝および栄養障害には食欲不振，低ナトリウム血症，食欲減退があった．神経系障害には浮動性めまい，味覚異常及び頭痛があった．精神障害には不眠症があった．呼吸器・胸郭および縦隔障害には，しゃっくり，咽喉頭疼痛があった．皮膚および皮下組織障害には脱毛症，発疹があった．血管障害には高血圧があった．これらの有害事象の発現割合はL群，M群，H群でほぼ同様であった．

有害事象のうち，グレード4及びグレード3の有害事象発現件数を以下に示した．

グレード4の有害事象と発現件数は，好中球数減少（L群14件，M群16件，H群10件），白血球数減少（L群2件，M群2件，H群2件），リンパ球数減少（L群2件，M群1件，H群1件），血中ナトリウム減少（M群2件，H群1件），血小板数減少（L群1件），低ナトリウム血症（H群1件），脳梗塞（H群1件），呼吸不全（L群1件）の順であった．

グレード3の有害事象と発現件数は，白血球数減少（L群19件，M群16件，H群16件），好中球数減少（L群14件，M群14件，H群19件），食欲不振（L群7件，M群8件，H群8件），リンパ球数減少（L群9件，M群4件，H群9件），血中ナトリウム減少（L群6件，M群6件，H群3件），悪心（L群4件，M群6件，H群5件），血中ブドウ糖増加（L群1件，M群4件，H群8件），血小板数減少（L群1件，M群2件，H群5件），ALT増加（L群2件，M群3件，H群1件），下痢（L群1件，M群3件，H群1件），嘔吐（L群2件，M群1件，H群2件），尿中ブドウ糖陽性（M群1件，H群3件），倦怠感（M群2件，H群1件），血中クロール減少（L群2件，H群1件），血中カリウム減少（L群2件，H群1件），γ-GTP増加（L群2件，M群1件），発熱性好中球減少症（H群2件），便秘（L群1件，H群1件），発熱（M群1件，H群1件），肺炎（L群2件），AST増加（L群1件，M群1件），脱水（M群2件），肝細胞障害（H群1件），肺膿瘍（H群1件），尿路感染（H群1件），血中カリウム増加（H群1件），C-反応性蛋白増加（H群1件），心電図QT延長（L群1件），ヘモグロビン減少（L群1件），単球数減少（H群1件），高血糖（M群1件），低ナトリウム血症（H群1件），食欲減退（L群1件），中枢神経系転移（L群1件），錯乱状態（H群1件），譫妄（M群1件），腎機能障害（H群1件），しゃっくり（M群1件）の順であった．以上より，グレード4及びグレード3の有害事象発現件数はL群，M群，H群で同様であった．

L群，M群及びH群の副作用発現割合は，それぞれ34.2%，44.2%及び38.5%であり，各投与群で同様であった．L群，M群及びH群の合計の副作用発現割合は39.0%（90/231）であった．

L群，M群，H群における副作用最高グレード発現割合は，ほぼ同様であった．グレード4の副作用はなかった．

L群，M群，H群のいずれかの投与群で3%以上の割合で認められた副作用は便秘，ALT増加，AST増加，尿中蛋白陽性，血中ビリルビン増加，γ-GTP増加，頭痛，心電図QT延長，ALP増加であった．項目別の副作用の発現割合はL群，M群，H群でほぼ同様であった．すべての副作用の中でグレード3の副作用は発熱（M群1件），ALT増加（M群1件，H群1件），γ-GTP増加（M群1件），リンパ球数減少（M群1件），食欲不振（H群1件）であった．発現割合が3%以上，かついずれかの投与群でグレード3と評価された副作用はALT増加及びγ-GTP増加であった．

(2)　死亡，その他の重篤な有害事象

重篤な副作用は認められなかった．死亡，医学的に重大又は入院・入院期間延長を必要とした重篤な有害事象が8名10件で認められた．

試験期間中の死亡例はなかったが，試験期間後21日目に死亡した患者を1名（L群）認めた．その詳細を表2.7.6.1.2.2-1に示した．治験依頼者の見解では，呼吸不全は「死に至る」事象に該当

し，重篤と判断した．また，当該患者は肺癌の患者であり，肺炎が増悪し，呼吸不全により死亡していることから肺炎の悪化を重篤，本剤との因果関係はなしと判断した．

表 2.7.6.1.2.2-1　死亡例一覧（10037010）

症例番号	死因	投与開始日 (A)	治験終了日 (B)	死亡日 (C)	治験薬投与開始から死亡までの期間 (日)**	治験終了日から死亡までの期間 (日)#
H-019	呼吸不全 肺炎	2005-04-25	2005-05-09	2005-05-30	36	21

解析対象：安全性解析対象集団（231 例）
**：[(C) − (A)] + 1，#：(C) − (B)
第 5.3.5.1.1 項 10037010 CSR 表 12.3.1.1-1

上記の死亡例を除き，重篤な有害事象が発現した患者は 7 名 8 件であり，詳細を表 2.7.6.1.2.2-2 に示した．投与群別では L 群で 1 件（肺炎），M 群では 2 件（食欲不振，好中球数減少が各 1 件），H 群で 5 件（急性膵炎，低ナトリウム血症，下痢，脳梗塞，血中ナトリウム減少が各 1 件）であった．治験責任医師は，食欲不振，急性膵炎及び脳梗塞と本剤の因果関係を「多分関係なし」，残りの 5 件については「関係なし」と評価した．

表 2.7.6.1.2.2-2　重篤な有害事象一覧（10037010）

症例番号	群	性別	年齢	登録時 PS	有害事象名 (担当医報告)	有害事象名 (PT)	グレード	発現日までの期間#	重篤と判断した理由	因果関係** 担当医	因果関係** 依頼者
H-181	L	男	64	1	肺炎 (呼吸困難・発汗)	肺炎	3	3	入院・入院期間延長	1	1
H-039	M	男	64	1	食欲不振	食欲不振	3	3	入院・入院期間延長	2	1
H-084	M	男	65	1	好中球減少	好中球数減少	4	14	医学的に重大	1	1
H-083	H	男	75	0	急性膵炎	急性膵炎	2	4	入院・入院期間延長	2	2
H-114	H	女	65	0	下痢	下痢	3	7	入院・入院期間延長	1	1
					低 Na 血症	低ナトリウム血症	4	5	入院・入院期間延長	1	1
H-145	H	男	62	1	多発性脳梗塞	脳梗塞	4	4	入院・入院期間延長／障害	2	2
H-201	H	男	72	1	血清ナトリウム値低下	血中ナトリウム減少	4	5	医学的に重大	1	1

解析対象：安全性解析対象集団（231 例）
*重篤な有害事象一覧表より集計
**：1＝ 関係なし，2＝ 多分関係なし，3＝ 可能性あり，4＝ 多分関係あり，5＝ 関係あり
#：発現日までの期間：有害事象発現日 − 治験開始日 ＋1
第 5.3.5.1.1 項 10037010 CSR 表 12.3.1.2-1 改変

本試験で報告された重篤な有害事象は L 群 3 件，M 群 2 件，H 群 5 件と H 群で多く認められているが，明らかな用量相関性は認められず，また各有害事象において明らかな発現傾向も認められなかった．

以上のことから，本剤 0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg の単回静脈内投与において良好な忍容性が認められた．

2.7.6.1.2.3　考察及び試験全体の結論

有効性の主解析では FAS を対象として L 群, M 群, H 群ごとに主要エンドポイントである HEC 投与開始後 24 時間の CR 率を算出し，用量反応関係を検討した．割付調整因子である性別と盲検下レビューにより共変量と特定された年齢を層とした解析で，L 群，M 群，H 群の 3 群間に用量

反応性が認められなかった（p = 0.2858）．しかしながら，副次解析で行った遅発性の嘔吐事象に対する有効性の評価（CR 率の全データによる用量反応関係の解析），及び薬物動態の解析結果からL 群，M 群，H 群の間に用量反応性を示唆する結果が得られた．

安全性の解析では，本剤が投与されたL 群 76 名，M 群 77 名，H 群 78 名の計 231 名において何らかの有害事象が認められた．L 群，M 群，H 群における有害事象最高グレード発現割合はほぼ同様であった．発現した有害事象を SOC で分類したところ，L 群，M 群，H 群のすべての投与群において 10%以上の割合で有害事象が認められた SOC は，臨床検査，胃腸障害，全身障害および投与局所様態，代謝および栄養障害，神経系障害，精神障害，呼吸器・胸郭および縦郭障害，皮膚および皮下組織障害及び血管障害であった．有害事象のうち，グレード 4 及びグレード 3 の有害事象と発現件数はL 群，M 群，H 群ともにほとんど同様であった．

本試験の 231 名において，重篤な有害事象が 8 名 10 件で認められた．投与群別ではL 群で 3 件（肺炎，呼吸不全，肺炎の悪化が各 1 件），M 群で 2 件（食欲不振，好中球数減少が各 1 件），H 群で 5 件（急性膵炎，低ナトリウム血症，下痢，脳梗塞，血中ナトリウム減少が各 1 件）認められた．これらの有害事象について治験責任医師は，食欲不振，急性膵炎及び脳梗塞は本剤との因果関係を「多分関係なし」と評価し，残りの 7 件については「関係なし」と評価した．本試験で報告された重篤な有害事象はL 群 3 件，M 群 2 件，H 群 5 件と H 群で多く認められているが，明らかな用量相関性は認められず，また各有害事象において一定の発現傾向も認められなかった．

本剤が投与されたL 群 76 名，M 群 77 名，H 群 78 名及び各群の合計 231 名の副作用発現割合はそれぞれ 34.2%，44.2%，38.5%及び 39.0%であり，L 群，M 群，H 群ともに同様な発現割合であった．安全性解析対象の治験薬投与例 231 名における副作用最高グレード発現割合はL 群，M 群，H 群ともに同様であった．本試験で投与されたL 群，M 群，H 群のいずれかの投与群で 3%以上の割合で認められた副作用は便秘，ALT 増加，AST 増加，尿中蛋白陽性，血中ビリルビン増加，γ-GTP 増加，頭痛，心電図 QT 延長，ALP 増加であった．項目別の副作用の発現割合はL 群，M 群，H 群ともにほとんど同様であった．すべての副作用の中でグレード 3 の副作用は発熱（M 群 1 件），ALT 増加（M 群 1 件，H 群 1 件），γ-GTP 増加（M 群 1 件），リンパ球数減少（M 群 1 件），食欲不振（H 群 1 件）であった．発現割合が 3%以上，かついずれかの投与群でグレード 3 と評価された副作用は ALT 増加及びγ-GTP 増加であった．

以上より，本剤 0.075 mg，0.25 mg 及び 0.75 mg の単回静脈内投与では用量反応性を示唆する結果が得られ，安全性上も各投与群において特に問題がないことから，本剤は第 III 相比較試験で評価するに値すると判断した．

2.7.6.2　10037030 試験

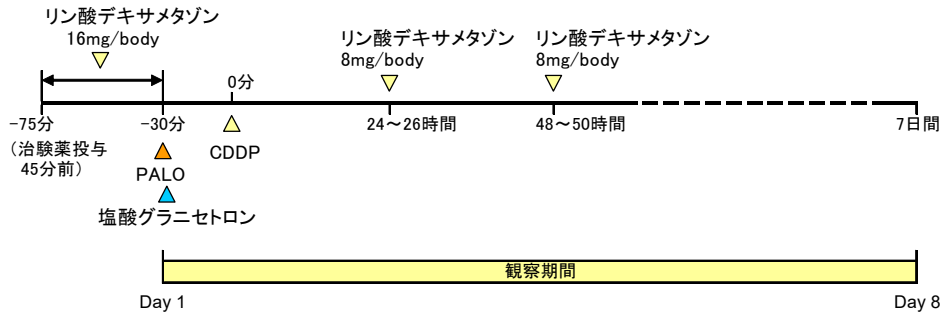
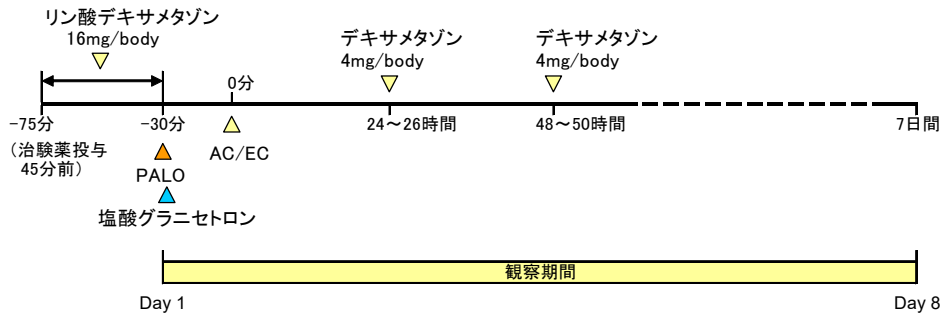
2.7.6.2.1　試験方法の概略

表題	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者における塩酸グラニセトロンを対照とした PALO 単回静脈内投与比較試験
実施地域	日本
実施施設	75 施設
実施期間	2006 年 7 月 5 日（最初の患者の登録日） 2007 年 5 月 31 日（最終の患者の観察終了日）
開発段階	第 III 相試験
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に起因する急性（24 時間以内）及び遅発性（24～120 時間）の消化器症状（悪心・嘔吐）に対する PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）単回静脈内投与の有効性について塩酸グラニセトロン（GRA）単回静脈内投与を対照として比較する． 副次目的 HEC 投与患者における本剤単回静脈内投与の安全性について GRA 単回静脈内投与を対照として比較する．
試験方法	多施設共同，ランダム化，並行群間比較試験 本試験は，治験薬調製者及び治験薬割付責任者を除き，盲検下で実施した．また，割付調整因子は，抗悪性腫瘍薬種別，性別及び年齢とした．
患者数	計画時：登録例 約 1140 名［Full analysis set（FAS）として，1082 名（各群 541 名）］ 解析時：

	PALO 群	GRA 群
登録例（1143 名）	572 名	571 名
安全性解析対象集団（1119 名）	557 名	562 名
FAS（1114 名）	555 名	559 名
Per Protocol Set（PPS）（1073 名）	536 名	537 名

選択基準	(1)　同意取得時の年齢が満 20 歳以上である (2)　悪性腫瘍と診断されている (3)　化学療法未施行，又は米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2006 年 第 1 版）で催吐性レベル「Low」以下の抗悪性腫瘍剤の単独投与による治療が行われた（注 1 参照） ただし，内分泌療法におけるホルモン剤の使用及び癌治療目的以外の抗悪性腫瘍剤の使用は化学療法とみなさない． 注 1：選択基準(3)について，ユーエフティ®及びティーエスワン®を除き，米国 NCCN ガイドライン（2006 年 第 1 版）に記載のない抗悪性腫瘍剤による癌治療目的での既治療患者は，本試験に組み入れ不可とする． (4)　下記の HEC［米国 NCCN ガイドライン（2006 年 第 1 版），嘔吐性事象発現頻度 ＞90%］を含む化学療法が計画されている ・　シスプラチン（CDDP） ≥ 50 mg/m^2

	・　ドキソルビシン ＋ シクロホスファミド（AC） ・　エピルビシン ＋ シクロホスファミド（EC） 上記の HEC 投与開始時刻を起点として有効性観察期間を開始する．また，上記の HEC 投与は 4 時間を超えないこと．AC/EC に関しては併用でのみ高度催吐性と定義されるため，2 剤で合計の投与時間が 4 時間を超えないものとする． (5) 十分な骨髄・肝・腎機能を維持している 登録日を含め登録前 8 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たすこと ・　白血球（WBC） ≥3000 /mm^3 ・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ＜100 IU/L[*1] ・　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） ＜100 IU/L[*1] ・　クレアチニンクリアランス（Ccr） ≥60.0 mL/min（計算値[*2] 又は実測値，注 2 参照） *1：肝転移が画像上確認されている場合は有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以下（施設基準値上限の 20 倍以内）． *2：Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用い，小数点第 2 位を四捨五入して適格性を判断する． 男性 Ccr（mL/min） ＝［体重（kg） × （140 − 年齢）］/［72 × 血清クレアチニン（mg/dL）］ 女性 Ccr（mL/min） ＝ 男性 Ccr × 0.85 注 2：Ccr は，計算値又は実測値のいずれかが，規定を満たしていれば組入れ可とする． (6) Performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） scale］が 0〜2 である (7) 本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られている
除外基準	(1) 悪性腫瘍以外に重篤（入院加療を要する）でコントロールできない合併症（腸管麻痺，肺線維症，糖尿病，心不全，心筋梗塞，狭心症，腎不全，肝不全，精神疾患，脳血管障害，活動性胃・十二指腸潰瘍等）を有する (2) 有症状の脳転移を有する又は臨床的に脳転移を有することが疑われる (3) 抗痙攣薬の治療を要する痙攣性疾患を有する ただし，臨床的に安定期又は発作がないものは除く (4) 有症状で治療的穿刺を要する腹水又は胸水貯留を有する (5) 胃幽門部狭窄又は腸閉塞を有する (6) 嘔吐性事象又は CTCAE グレード 2 以上の悪心が認められる (7) 登録日を含め登録前 8 日以内の 12 誘導心電図において補正 QT 間隔（QTc） ＞470 msec である (8) 本治験薬（本剤又は GRA）又はその他の 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴がある (9) デキサメタゾン製剤の成分に対し過敏症の既往歴がある (10) 妊婦，授乳婦又は試験期間中避妊することに同意しない男性又は女性 妊娠の可能性がある女性（閉経前の女性又は最終月経後 1 年未満の女性）に対しては，

	十分に問診するとともに，登録前に妊娠テストを実施し，陰性であることを確認する (11) 過去に本剤の投与歴があることが判明している (12) 本試験登録前 1 ヶ月以内に他の試験に参加していた ただし，過去に参加した他の試験の影響があると治験担当医師により判断された患者は，前の試験終了より 1 ヶ月以上経過していても除外とする． (13) 本試験の手順に関して協力する能力又は意思を持たない (14) 治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した
用法・用量 ロット番号	治験薬は，本剤 0.25 mg 製剤又はそのプラセボ，及び GRA 3 mg 製剤又はそのプラセボを使用した．なお，本剤とそのプラセボは外観上識別不能であり，GRA とそのプラセボは外観上識別可能であった． 本剤は 3 バイアルを 1 患者分とした． 本剤 0.75 mg/body（又はそのプラセボ）を，HEC 投与 30 分（± 5 分）前に約 1 分間かけて急速静注し，その後（同時でも可）GRA 40 μg/kg（又はそのプラセボ）を点滴静注し，投与終了後に HEC を投与した． リン酸デキサメタゾンの投与方法は，投与する HEC の種類に応じて下記規定に従った． (1)　投与を予定している HEC が，CDDP の場合  リン酸デキサメタゾンを，治験薬投与前 45 分以内に 16 mg/body 静脈内投与した．治験薬である本剤（又はそのプラセボ）及び GRA（又はそのプラセボ）を静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に CDDP の投与を開始した．更に，CDDP 投与開始時刻を起点として，24～26 時間後及び 48～50 時間後に，リン酸デキサメタゾンをそれぞれ 8 mg/body 静脈内投与した． (2)　投与を予定している HEC が，AC/EC の場合 

	リン酸デキサメタゾンを，治験薬投与前 45 分以内に 16 mg/body 静脈内投与した．治験薬である本剤（又はそのプラセボ）及び GRA（又はそのプラセボ）を静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に AC/EC の投与を開始した．更に，AC/EC 投与開始時刻を起点として，24～26 時間後及び 48～50 時間後に，デキサメタゾンをそれぞれ 4 mg/body 経口投与した. なお, AC/EC 投与開始後 24～26 時間及び 48～50 時間のデキサメタゾン投与は，嘔吐性事象や悪心等の発現のため経口投与が困難な場合に限り，経口投与の代わりにリン酸デキサメタゾン 4 mg/body の静脈内投与で対応するものとした. 本剤（又はそのプラセボ）のロット番号：S5K95 GRA（又はそのプラセボ）のロット番号：S5K95
治療期間	単回投与
評価基準	**有効性の評価** (1) 嘔吐性事象： 嘔吐（vomiting）又は空嘔吐（retching） 有効性観察期間中すなわち，HEC 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回数を 4 段階（0 回，1 回，2 回，3 回以上）で評価し，記録した. また，初回嘔吐性事象の発現日時を記録した. (2) 悪心： 悪心（嘔吐したくなる感覚）の程度を HEC 投与開始時刻を起点として 24 時間ごとに 120 時間後まで，患者が下記の 4 段階（Likert Scale）で評価し記録した. 0：悪心なし　1：軽度　2：中等度　3：高度 (3) 制吐処置（rescue medication）： HEC 投与後に発現した悪心又は嘔吐性事象に対する処置. 制吐処置は，嘔吐性事象又は悪心が発現し治験担当医師が必要と判断した場合，又は患者が制吐療法を希望した場合等に実施した．制吐処置薬は，GRA 及びデキサメタゾン製剤以外の薬剤を使用した. なお, 有効性観察期間中の制吐剤の予防的投与は禁止した. 有効性観察期間中すなわち，HEC 投与開始時刻を起点として 120 時間後までの期間の制吐処置の処置日時及びその内容を記録した. (4) 制吐療法に対する総合的満足度： 総合的満足度の評価は，治験日記にある Visual analogue scale（VAS）を用いて，HEC 投与開始時刻を起点として 24 時間ごとに 120 時間後まで実施した. 左端が「全く満足していない」に相当する「0」，右端が「非常に満足している」に相当する「100」と印字されている 100 mm のリニアアナログスケールに，患者が制吐剤に対する満足度について該当する箇所に印を入れた. 治験担当医師又は治験協力者は左端から患者が記入した印までの距離をミリメートル単位で測定し，小数点以下は切り捨て，整数で症例報告書に記載した. (5) 有効性評価の記録の方法： 嘔吐性事象，悪心，制吐処置，制吐療法に対する総合満足度の記録は，患者が治験日記に記録し，この治験日記に基づきカルテに記録した. 患者の状態によりひとりで記録することが困難な場合は, 治験担当医師又は治験協力者が記載補助を行うこととした.

治験日記は，治験担当医師又は治験協力者が，患者を観察又は問診し，記憶違いによる誤記等がないか確認した．誤記がある場合は，誤記理由とともにカルテに正しい記録を残し，患者による治験日記の修正は不要とした．カルテにある記録に基づき，治験担当医師又は治験協力者は症例報告書に記載した．ただし，患者の状態により治験日記を記録するのが困難な場合は，その記録が困難である理由とともに，患者を観察又は問診し，嘔吐性事象，悪心，制吐処置の内容を直接カルテに記録した．

治験日記は原資料として実施医療機関に保管した．

安全性の評価

(1)　有害事象

a)　有害事象の定義

有害事象とは，治験薬投与開始後に患者に生じたすべてのあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状，病気のことであり，当該治験薬との因果関係を問わないものとした．本試験では，「CTCAE v.3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（JCOG）/Japan Society of Clinical Oncology（JSCO）版」のグレードに準じて，投与前に比べてグレードが増し，治験担当医師が臨床的に有意な異常変動と判断したものを有害事象として扱った．ただし，予定されていた入院（調整的な手順，化学療法コースの追加等）は，有害事象とは見なさないこととした．

また，悪心及び嘔吐性事象は，有効性観察期間中は有効性の指標とし，有効性観察期間を除く期間において有害事象として取り扱った．

b)　有害事象の判定方法

発現した症状は，治験薬の投与直前値をベースラインとして，CTCAE v.3.0-JCOG/JSCO に準じてグレードを判定した．体温は，測定方法（口腔，腋窩，鼓膜等）に関わらず，その実測値からグレードを判定した．

c)　治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係は，患者の状態，既往，併用薬，治験薬投与と発現の時間的関係等を勘案し，下記の 5 段階で判定した．

1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

(2)　副作用

有害事象のうち，治験薬との関連性で「関係あり」，「多分関係あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）を本治験薬の副作用とした．

解析方法

解析対象集団

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．

解析対象集団	定義
登録例	本試験に登録されたすべての患者の集団
安全性解析対象集団	登録例から，以下の条件に該当する患者を除いた集団 (1)　治験薬が投与されなかった (2)　安全性の評価が実施されなかった
FAS	登録例から，以下の条件のいずれかに該当する患者を除いた集団 (1)　治験薬が投与されなかった (2)　Day 1 に投与された抗悪性腫瘍薬が選択基準の高度催吐性の定義に合致する薬剤でない，若しくは選択基準に合致する用法用量ではなかった
PPS	FAS から，以下の条件のいずれかに該当する患者を除いた集団 (1)　選択基準に合致しないか又は除外基準に該当するにも関わらず，試験に組み入れられた (2)　主要エンドポイントの測定値が得られていない (3)　リン酸デキサメタゾンが規定された用法用量で投与されなかった (4)　Day 1～6 までに併用禁止薬が投与された（制吐処置は除く）又は併用禁止療法が開始された

有効性の解析

FAS を対象に以下の解析を行った．

<u>主解析</u>

(1)　主要エンドポイント

a)　HEC 投与開始後 24 時間嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率
投与群及び割付調整因子である抗悪性腫瘍剤種別，性別，年齢を説明変数とし，CR 有無を目的変数としたロジスティック回帰モデルに基づき PALO 群と GRA 群との調整済 CR 率の差の 95%信頼区間（CI）を推定した．95% CI の下限が非劣性限界値−10%を下回らない場合，GRA に対する本剤の非劣性が検証されたものとした．

b)　HEC 投与開始後 24～120 時間 CR 率
GRA 群の CR 率（P_G）に対する PALO 群の CR 率（P_P）の優越性について検証した．
帰無仮説 H_0：$P_P = P_G$
対立仮説 H_1：$P_P \neq P_G$
とし，本試験の 24～120 時間 CR 率評価結果から抗悪性腫瘍剤種別，性別，年齢を層とした Cochran Mantel Haenszel 統計量を算出し，該当自由度での χ^2 分布上側確率 5%未満のとき帰無仮説を棄却することとした．

帰無仮説が棄却され，$P_P > P_G$ のとき，優越性が検証されたものとした．

副次解析

(1)　主要エンドポイントに対する解析

a)　HEC 投与開始後 0～24 時間 CR 率

割付調整因子で調整しない 2 群の CR 率の差の 95% CI を推定した．

b)　HEC 投与開始後 24～120 時間 CR 率

割付調整因子で調整しない 2 群の CR 率の差の 95% CI を推定した．投与群ごとに CR 率の 95% CI を推定した．

(2)　副次エンドポイントに対する解析

a)　CR 率

HEC 投与開始後 0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間まで，及び 24～120 時間までの 24 時間ごとの期間における CR 率について，投与群ごとに 95% CI を推定した．

b)　嘔吐性事象の完全制御（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし又は軽度）（CC）率

CR 率の解析に準じた．

c)　治療成功期間（TTF）

生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した．

d)　最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間（Time to first emetic episode）

生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した．

e)　最初の制吐処置実施までの時間（Time to administration and need for rescue therapy）

生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した．

f)　悪心の程度

HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの期間における悪心の程度について，投与群ごとにスコアの割合を集計した．

g)　制吐剤に対する患者の総合的満足度

HEC 投与後 24 時間ごとに 120 時間後まで，VAS に基づき 0～100 でスコア化し，投与群ごとに要約統計量を算出した．

安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に解析した．有害事象及び副作用の集計は［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版］（MedDRA/J）v.10.0 の器官別大分類（SOC），基本語（PT）を使用した．

有害事象及び副作用の発現割合

有害事象，副作用の発現割合推定時の発現例数において，MedDRA/J の SOC，PT 分類上の同一事象が同一患者に繰り返し観察された場合には，重複してカウントしないこととした．発現割合の 95% CI は，二項分布の累積確立 F 分布に基づき推定した．

2.7.6.2.2　結果の概要

2.7.6.2.2.1　有効性の結果

PALO 群及び GRA 群（以下，同順）の HEC 投与開始後 24 時間（急性期）の調整済 CR 率は，77.5%及び 75.2%であった．調整済 CR 率の差は 2.29%（95% Cl：−2.70%～7.27%）で，急性期の CR 率の 95% Cl 下限値が非劣性限界値−10%を上回っていることから，本剤の GRA に対する非劣性が検証され，また，HEC 投与開始後 24～120 時間（遅発性期）の調整済 CR 率が 56.8%及び 44.2%であることから，本剤の GRA に対する優越性が検証された（$p < 0.001$）．補足解析として，割付調整因子で調整しない CR 率に対する解析，ロジスティック回帰モデルを用いた解析等を実施し，主解析と同様の結果を確認した．更に，割付調整因子である性別，年齢，抗悪性腫瘍剤について層別解析を行い，いずれの層においても，主解析と同様の結果を確認した．

HEC 投与 120 時間後までの 24 時間ごとの CR 率の解析では，48 時間以降に本剤と GRA との CR 率の差が大きくなった［CR 率の群間差（PALO 群 − GRA 群）：0～24 時間，24～48 時間，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間でそれぞれ 1.97%，4.81%，8.22%，10.00%，8.08%）］．これは本剤の半減期が長いことが臨床効果として反映されたものと考えられた．

CC 率については，嘔吐性事象及び制吐処置の有無に加え，悪心の程度を考慮し有効性を評価した．全体的に CR 率の解析と同様に，急性期では本剤と GRA の調整済 CC 率は同程度であり（PALO 群 75.9%，GRA 群 73.9%，群間差の 95% Cl：−3.15%～7.03%），遅発性期を含めると本剤が GRA よりも効果が高い傾向が認められた（PALO 群 52.9%，GRA 群 42.1%，群間差の 95% Cl：5.01%～16.67%）．

TTF，最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間，最初の制吐処置実施までの時間の解析では，解析したすべての時間で PALO 群が高値を示した．Cox 比例ハザードモデルによる解析では，本剤は GRA よりも化学療法誘発悪心・嘔吐（CINV）抑制効果が長く継続することが示された．この点においても，本剤の長い半減期が臨床効果に反映されたものと考えられる．

2.7.6.2.2.2　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象の発現割合は両群で同様であった．発現割合の高い有害事象は，PALO 群及び GRA 群でそれぞれ，便秘（50.4%，44.3%），食欲不振（41.3%，43.8%），白血球数減少（38.6%，36.3%），リンパ球数減少（28.4%，28.8%），悪心（26.9%，31.0%），好中球数減少（25.3%，25.1%），倦怠感（22.8%，23.3%）などであった．グレード 3 の有害事象は PALO 群及び GRA 群でそれぞれ 148 名（26.6%）及び 159 名（28.3%），グレード 4 の有害事象はそれぞれ 17 名（3.1%）及び 18 名（3.2%）に認められた．有害事象項目別の発現割合及び程度は両群で同様であった．

PALO 群又は GRA 群で認められた副作用は便秘，ALT 増加，頭痛，AST 増加，心電図 QT 補正間隔延長，血中ビリルビン増加であった．これらの副作用は，GRA の添付文書又は本剤の治験薬概要書等で知られている事象であった．PALO 群では便秘の発現割合が高かったが，両群の副作用発現割合に統計学的に有意な違いは認められなかった．血管障害は，すべて Day 1 に発現し，本剤投与時に認められたが，本剤のプラセボを投与された GRA 群においても，PALO 群と同程度の割合で認められている．非臨床試験において本剤は血管刺激性が認められていないことも併せて考慮すると，本試験で規定されていた本剤の投与方法（15 mL を 1 分間で静脈内投与する）が影響している事象と考えられた．グレード 3 の副作用は，必要に応じて治療され，発現から 1 ヶ月程度で回復又は軽快が確認された．

(2)　死亡，その他の重篤な有害事象

試験期間中の死亡例はなかった．GRA 群において，Day 8 の試験期間後に喀血のため死亡した患者が 1 名報告された．その詳細を表 2.7.6.2.2.2-1 に示した．

GRA との因果関係は「関係なし」と判断された．

表 2.7.6.2.2.2-1　死亡例一覧（10037030）

症例番号	性別	年齢	被疑薬	有害事象名（担当医記載）	有害事象名（PT）	死亡までの日数	因果関係（医師）	因果関係（企業）
0816	男	70	塩酸グラニセトロン	喀血	喀血	8	関係なし	関係なし

第 5.3.5.1.2 項 10037030 CSR 表 12.3.1.2-1 改変

上記の死亡例を除き，重篤な有害事象が発現した患者は PALO 群で 5 名 6 件，GRA 群で 11 名 14 件であり，詳細を表 2.7.6.2.2.2-2 に示した．胃潰瘍は試験期間後に重篤と評価された．PALO 群では肝炎グレード 4 の 1 名，GRA 群では心電図 QT 補正間隔延長グレード 3 の 1 名が治験薬との因果関係が「可能性あり」と評価された．その他の重篤な有害事象は治験薬との因果関係を「関係なし」又は「多分関係なし」と評価された．

表 2.7.6.2.2.2-2　重篤な有害事象一覧（10037030）

症例番号	群	性別	年齢	有害事象名(担当医記載)	有害事象(PT)	CTC グレード*	発現までの日数**	因果関係(医師)	因果関係(依頼者)	重篤性(医師)#	転帰
0083	P 群	女	41	悪心	悪心	3	1	関係なし	関係なし	E	回復
0145	P 群	女	53	薬剤性肝炎	肝炎	4	2	可能性あり	多分関係なし	F	軽快
0211	G 群	男	42	左半身不全麻痺	不全片麻痺	3	8	関係なし	関係なし	E	回復
0216	G 群	女	69	低酸素血症	低酸素症	3	1	関係なし	関係なし	E	回復
0249	P 群	男	56	食欲不振	食欲不振	3	3	関係なし	関係なし	E	回復
0257	G 群	男	56	間質性肺炎	間質性肺疾患	4	6	関係なし	関係なし	B	軽快
				血小板減少	血小板数減少	4	6	関係なし	関係なし	F	軽快
0304	P 群	女	58	意識消失発作	意識消失	3	2	多分関係なし	多分関係なし	E	回復
0387	G 群	男	53	悪心	悪心	2	7	関係なし	関係なし	E	回復
				食欲不振	食欲不振	2	7	関係なし	関係なし	E	回復
				嘔吐	嘔吐	2	7	関係なし	関係なし	E	回復
0417	G 群	男	73	胃潰瘍	胃潰瘍	不明	11	多分関係なし	関係なし	E	軽快
0489	G 群	男	55	喀血	喀血	3	2	関係なし	関係なし	F	回復
0751	G 群	男	65	中枢性尿崩症	尿崩症	3	6	関係なし	関係なし	E	軽快
0756	G 群	女	58	QTc 延長	心電図 QT 補正間隔延長	3	2	可能性あり	可能性あり	E	回復
0877	G 群	男	66	低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	4	6	関係なし	関係なし	F	軽快
1014	G 群	女	47	発熱	発熱	1	1	多分関係なし	多分関係なし	E	回復
1020	G 群	女	43	食欲不振	食欲不振	3	2	関係なし	関係なし	E	軽快
1023	P 群	女	54	悪心	悪心	3	1	関係なし	関係なし	E	回復
				食欲不振	食欲不振	3	2	関係なし	関係なし	E	回復

解析対象集団：安全性解析対象集団
P 群：PALO 群（N = 557），G 群：塩酸グラニセトロン群（N = 562）
*グレード 1 = 軽度，グレード 2 = 中等度，グレード 3 = 高度，グレード 4 = 極めて高度，**発現日 − 投与開始日 +1
B：生命を脅かす，E：入院，F：その他重篤
第 5.3.5.1.2 項 10037030 CSR 表 12.3.1.2-1 改変

(3)　心電図

心電図 QT 補正間隔延長については，5-HT_3 受容体拮抗薬に共通して発現リスクがあることが知られている．本試験においては，その評価のため，実施医療機関より心電図波形を収集し，外部測定機関にて再解析を実施した．Bazett 式，Fridericia 式のいずれの補正方法についても PALO 群と GRA 群で大きな違いはなく，QT 間隔に対する影響は同程度であると考えられた．その他の臨床検査項目について GRA よりも本剤において異常変動のリスクが示唆された項目は認められなかった．

2.7.6.2.2.3　考察及び試験全体の結論

本試験では，急性期の CR 率について，本剤の GRA に対する非劣性を検証した．更に，遅発性期の CR 率について，本剤の GRA に対する優越性を検証した．国内で実施されている標準的な制吐療法と比較して，本剤の優れた CINV 抑制効果が示された．また，PALO 群と GRA 群における有害事象及び副作用の発現割合，程度に大きな違いは認められず，本剤は GRA と同程度の安全性であると考えられた．本試験結果より，HEC 投与時の制吐療法において，安全で効果の高い 5-HT_3 受容体拮抗薬として本剤が第一選択薬になりうると期待される．

2.7.6.3 PALO-10-20 試験

2.7.6.3.1 試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Doses of Palonosetron Compared to Ondanosetron in the Prevention of CINV in Pediatric Patients Undergoing Single and Repeated Cycles of MEC or HEC
MEC 又は HEC の単回及び繰り返し投与が施行される小児患者を対象に，化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する PALO 2 用量とオンダンセトロンの有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>米国，ロシア，ポーランド，アルゼンチン，チリ，チェコ共和国，フランス，ルーマニア，ウクライナ，ブルガリア，ハンガリー，ペルー，オーストリア，エストニア，ドイツ，セルビア，英国</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>71 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2011 年 9 月 12 日（最初の患者の登録日）
2012 年 10 月 26 日（最終の患者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 III 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）が投与される小児患者を対象に，単回及び繰り返しコースにおける化学療法開始後 120 時間までの化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の予防効果について，オンダンセトロンを対照として PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）静脈内投与時の 2 用量の有効性を評価する．
<u>副次目的</u>
HEC 又は MEC が投与される小児患者を対象に本剤静脈内投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間，比較試験
割付調整因子は，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク（HEC/MEC）及び年齢層（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）とし，置換ブロック法を用いて割り付けた．
なお，本試験では，サブセットとして非盲検下で少数の新生児患者（妊娠37週以降の満期以上生後28日未満）に対する本剤（開始用量3 μg/kg）の忍容性及び薬物動態を評価することを計画したが，新生児患者の登録がなかったためこれらの評価は実施しなかった．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：492 名（評価可能例として，各群 164 名）
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>本剤 10 μg/kg</th><th>本剤 20 μg/kg</th><th>オンダンセトロン 3 × 0.15 mg/kg</th></tr>
<tr><td>Randomized Population（502 名）</td><td>169 名</td><td>169 名</td><td>164 名</td></tr>
<tr><td>Full Analysis Set（FAS）（493 名）</td><td>166 名</td><td>165 名</td><td>162 名</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Population（PP）（378 名）</td><td>130 名</td><td>124 名</td><td>124 名</td></tr>
<tr><td>As-treated Population（493 名）</td><td>166 名</td><td>163 名</td><td>164 名</td></tr>
<tr><td>Safety Population（SAF）（494 名）</td><td>167 名</td><td>163 名</td><td>164 名</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>本剤 10 μg/kg</td><td>本剤 20 μg/kg</td><td>オンダンセトロン
3 × 0.15 mg/kg</td></tr>
<tr><td>PK Population（281 名）</td><td>144 名</td><td>137 名</td><td>0 名</td></tr>
<tr><td>PK Sub-Study Population
（61 名）</td><td>32 名</td><td>29 名</td><td>0 名</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>以下の基準をすべて満たす患者を本試験に登録することができる.
(1) 地域の法規制に基づき，患者の（両）親又は法的保護者による文書同意が得られている．更に，地域の規制要件に従い小児患者のアセント文書に署名が得られている
(2) ランダム化時点の年齢が新生児（満期）以上 17 歳未満の入院/外来患者の男女
(3) 体重が 3.2 kg 以上
(4) 組織学的又は細胞学的に（脳腫瘍の場合は，画像により）悪性腫瘍と診断された
(5) 化学療法の施行歴は問わない
(6) Day 1 に少なくとも 1 剤の（最も高い催吐性の薬剤として）HEC 又は MEC の投与が適しており，投与が予定されている
HEC
シスプラチン，カルムスチン，シクロホスファミド ≥1500 mg/m^2，ダカルバジン，アクチノマイシン-D，Mechlorethamine*，Lomstine*，ペントスタチン，ストレプトゾシン
MEC
アレムツズマブ，Altretamine*，アザシチジン，ベンダムスチン，カルボプラチン，シタラビン ＞1 g/m^2，シクロホスファミド ＜1500 mg/m^2，クロファラビン，ダウノルビシン，ドキソルビシン**，エピルビシン，イダルビシン，イホスファミド，メルファラン，ミトキサントロン ＞12 mg/m^2，オキサリプラチン，イリノテカン，テモゾロミド，トラベクテジン，Treosulfan*
併用療法の催吐性は，上記で最も高く分類された薬剤の催吐性とする.
* 日本未承認
** ドキソルビシンは，臨床使用において，制吐剤を必要としない極めて低用量で使用されることがある．そのような治療を行う患者は本試験に組み入れない.
(7) 10 歳以上 17 歳未満の場合：Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status（PS） 2 以下
(8) 肝機能障害［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ＞ 施設基準値上限の 2.5 倍，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） ＞ 施設基準値上限の 2.5 倍，又は総ビリルビン ＞ 施設基準値上限の 1.5 倍と定義］を有する場合：治験担当医師が試験期間中の安全性に影響を与える可能性がないと判断した
(9) 腎機能障害（血清クレアチニン ＞ 施設基準値上限の 1.5 倍と定義）を有する場合：治験担当医師が試験期間中の安全性に影響を与える可能性がないと判断した
(10) 心機能異常の既往又は素因を有する場合：治験担当医師が試験期間中の安全性に影響を与える可能性がないと判断した
(11) 臨床的に意義のある臨床検査値異常を有する場合：治験担当医師が試験期間中の安全性に影響を与える可能性がないと判断した
(12) 生殖能力のある男女は信頼できる避妊法を行うこと（避妊法には，患者及びそのパートナーに対する，植え込み式，注射，経口避妊薬の合剤，子宮内避妊具，パートナーの精</td></tr>
</table>

	管切除術/不妊手術，二重バリア法の使用，又は性行為を行わないことなどが含まれる） (13) 月経のある女性患者はスクリーニング時及び治験薬投与時の妊娠検査が陰性である．患者及び（両）親は，試験参加前又は試験期間中に妊娠しないことの重要性について説明を受けた．
除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外する． (1) 治験担当医師により，患者，及び/又は両親/介護者の試験手順の不遵守が予想される (2) 授乳中又は妊娠中の女性 (3) 登録前 1 週間以内（スクリーニング時）に放射線の全身，上腹部，頭蓋，頭蓋脊椎部位，又は骨盤への照射を実施した (4) 治験薬投与後 24 時間以内に放射線の全身照射，上腹部，下胸部，頭蓋/頭蓋脊髄照射を予定している (5) 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬にアレルギー又は禁忌の既往がある (6) 活動性の感染症を有する (7) コントロール不能な合併症を有する（例：コントロール不能なインスリン依存性糖尿病） (8) スクリーニング時の心電図（自動計測器）で補正 QT 間隔（QTc）［Bazett 式による補正 QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）］が 460 msec を超える (9) 臓器疾患（胃幽門部狭窄，癒着又は捻転による腸閉塞の既往を含む）による嘔吐が持続している，又は水頭症を有する (10) 治験薬投与前 24 時間以内に嘔吐，空嘔吐又は悪心が認められる (11) 制吐作用を有する薬剤を治験薬投与前 24 時間以内に投与した（以下に限定しない） ・ NK$_1$ 受容体拮抗薬（例：アプレピタント） ・ 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬（例：オンダンセトロン，グラニセトロン，dolasetron*） ・ フェノチアジン系薬剤（例：ペルフェナジン，プロクロルペラジン，プロメタジン，フルフェナジン，クロルプロマジン，thiethylperazine*） ・ ブチロフェノン系薬剤（例：ドロペリドール，ハロペリドール） ・ ベンズアミド系薬剤（例：メトクロプラミド，alizapride*） ・ 副腎皮質ステロイド（例：プレドニゾン，メチルプレドニゾロン，ただし，プレドニゾン換算で 1 日 10 mg 以下の呼吸器疾患に対する吸入ステロイドや皮膚疾患に対する外用ステロイドは除く）．化学療法レジメンに含まれる場合，又は頭蓋内圧減少のための副腎皮質ステロイドの使用は許容する．American Society of Clinical Oncology（ASCO）及び Multinational Association of Supportive Care in Cancer（MASCC）の制吐剤ガイドラインに従い，治験担当医師が適切と判断した場合，標準的な実臨床の用量で併用する． ・ ジメンヒドリナート，ヒドロキシジン，ドンペリドン，ロラゼパム，シクリジン，カンナビノイド，スコポラミン，trimetobenzamide HCl*，meclizine hydrochloride*，プソイドエフェドリン塩酸塩 ・ 一般用医薬品（OTC）制吐剤，OTC 感冒薬，又は OTC アレルギー薬 ・ マオウ又はショウキョウを含有する漢方 * 日本未承認 (12) 6 歳以下の患者は治験薬投与前 90 日以内，6 歳を超える患者は治験薬投与前 30 日以内に

	他の治験薬（いかなる適応症や年齢層に対しても未承認と定義）を使用した，又は試験完了までに他の治験薬投与の予定がある (13) 過去に本剤を使用した試験に参加した
用法・用量 ロット番号	治験薬は，本剤 0.25 mg 製剤又はそのプラセボ，及びオンダンセトロン 8.0 mg 製剤（Zofran®）又はそのプラセボであった．各患者には本剤（10 μg/kg 又は 20 μg/kg）とオンダンセトロンのプラセボ，若しくはオンダンセトロンと本剤のプラセボの組み合わせで投与した．本剤とそのプラセボ，オンダンセトロンとそのプラセボは，いずれも外観上識別不能であった． 患者の治験薬の投与量は，各コース開始前の患者の体重に基づき，interactive web response system（IWRS）により連絡された． 本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg），本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg） 各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 30 分前（± 5 分）に 15 分かけて点滴静脈内投与した． オンダンセトロン 0.15 mg/kg（上限 32 mg） 各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 30 分前（± 5 分），最初のオンダンセトロン投与 4 時間後（± 30 分）及び 8 時間後（± 30 分）にそれぞれ 15 分かけて点滴静脈内投与した． 本剤のロット番号：31001904，本剤プラセボのロット番号：31001905 オンダンセトロンのロット番号：0014，オンダンセトロンプラセボのロット番号：10194 ASCO 及び MASCC のガイドラインにより 5-HT_3 受容体拮抗薬投与時に副腎皮質ステロイドを併用することが推奨されていることから，すべての患者にデキサメタゾンを提供した．治験担当医師が患者の医療上の必要性に応じてデキサメタゾンを投与すべきか判断することとし，投与する場合には標準的な実臨床の用量で投与された．
治療期間	治験薬を各コースの Day 1 に投与し，最大 4 コースまで繰り返す
評価基準	**有効性の評価** 有効性は，患者日記/電子症例報告書（eCRF）に記載された各コースの HEC 又は MEC 投与開始後 120 時間までの嘔吐性事象及び制吐処置薬の服薬状況に基づき評価した．患者日記は，患者又は（両）親/法的保護者/介護者が記録した．また，eCRF を用いて悪心の有無を Yes/No の質問で評価した．なお，嘔吐性事象は，1 回以上の嘔吐（口から胃の内容物を排出する行為）又は空嘔吐（胃の内容物を排出しないが吐こうとする行為）と定義した．吐き戻し（授乳又は哺乳後に咽頭及び口腔内に突然，少量の胃の内容物が無理なく戻ること）は生理的事象であり，月齢 12 ヶ月までの患者では嘔吐性事象とはみなさなかった． 主要評価項目： ・ 1 コースの HEC 又は MEC 投与開始後 0～24 時間（急性期）の嘔吐完全抑制（嘔吐なし，空嘔吐なし，制吐処置なし）（CR）率 副次評価項目： 【1 コース】 ・ HEC 又は MEC 投与開始後 24～120 時間（遅発期）の CR 率

<table>
<tr><td></td><td>・ HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の CR 率
各期間（急性期，遅発期，全期間）における以下の評価項目
・ 嘔吐なしの患者の割合
・ 嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）なしの患者の割合
・ 制吐処置なしの患者の割合
・ 悪心なしの患者の割合（6 歳以上）
・ 初回嘔吐発現までの時間
・ 初回嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）発現までの時間
・ 初回制吐処置実施までの時間
・ 治療成功期間（初回嘔吐性事象又は初回制吐処置実施までのいずれか早い方までの時間）
【2～4 コース】
各期間（急性期，遅発期，全期間）における以下の評価項目
・ CR 率
・ 嘔吐なしの患者の割合
・ 嘔吐性事象なしの患者の割合
・ 制吐処置なしの患者の割合
・ 悪心なしの患者の割合（6 歳以上）

安全性の評価
安全性は，有害事象の種類及び発現割合，身体検査，バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧），12 誘導心電図，臨床検査値（血液，生化学，尿）により評価した．有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE）v 4.03 で評価した．また，有害事象と治験薬との因果関係は下記の 6 段階で評価し，副作用は，有害事象のうち治験薬との因果関係が 1～3 及び 6 と判定された有害事象と定義した．
1：関係あり，2：多分関係あり，3：可能性あり，4：多分関係なし，5：関係なし，
6：評価不能

薬物動態の評価
実施可能なすべての患者を対象に，1 コースの初回治験薬点滴終了時（T_T）に薬物動態用採血を実施した．また，PK sub-study population では規定 Visit 及び追加 Visit で採血した．個々の患者の薬物動態用サンプル数は，患者の体重，安全性評価又は他の理由により採血された回数及び採血量により決定した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>Randomized Population</td><td>ランダム化割付されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>ランダム化割付された患者のうち，HEC 又は MEC 及び治験薬を投与されたすべての患者の集団．intent-to-treat の原則に従い，患者をランダム化割付された投与群で解析する．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

解析対象集団	定義
PP	FAS のサブセットである．データのクリーニング後，PP からの除外例に逸脱を特定するため，Blind Data Review Meeting が開催された. PP は 1 コースについてのみ設定した.
As-treated Population	ランダム化割付された患者のうち, HEC 又は MEC 及び治験薬を投与され，評価可能なすべての患者の集団．実際に投与された治療薬で解析した．すべての患者がランダム化割付された投与群の投与を受けた場合，As-treated Population の集団は FAS と同じ集団となる.
Safety Population	ランダム化割付され，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の安全性を 1 回以上評価された患者の集団．コースごとに実際に投与された治験薬に従った投与群で解析した.
PK Population	SAF のサブセットで, 1 時点以上の評価可能な薬物動態データを有する患者の集団

上記のほか，PK sub-study population［IWRS により PK sub-study のために選択された患者で, 患者及び（両）親/法的保護者より追加の同意/アセント文書への署名を取得した上で, 規定 Visit 及び追加 Visit で採血した患者の集団］でも解析を実施した.

有効性の解析

FAS を対象として，有効性の主要評価項目である 1 コースの急性期の CR 率について，本剤のオンダンセトロンに対する非劣性を検証した．PALO 10 μg/kg 群又は PALO 20 μg/kg 群とオンダンセトロン群の CR 率をそれぞれ π_T，π_R とし，δ をあらかじめ設定した非劣性の閾値（δ = −0.15%）とした場合，単純帰無仮説は以下のように表現できる．ただし，有意水準はそれぞれ 2.5%とした.

$$H_{0\ 20\ mcg/kg} : \pi_{T\ 20\ mcg/kg} - \pi_R \leq \delta$$

$$H_{0\ 10\ mcg/kg} : \pi_{T\ 10\ mcg/kg} - \pi_R \leq \delta$$

帰無仮説と対立仮説は以下のように設定した.

$$H_0 = \{ H_{0\ 20\ mcg/kg} \cap H_{0\ 10\ mcg/kg} \}$$

$$H_1 = \{ H_{1\ 20\ mcg/kg} \cup H_{1\ 10\ mcg/kg} \}$$

Mantel-Haenszel 法を用いて層を調整した割合の差及び差の信頼区間（CI）を算出した．PALO 10 μg/kg 群とオンダンセトロン群の割合の差の 97.5%CI の下限，又は PALO 20 μg/kg 群とオンダンセトロン群の割合の差の 97.5% CI 間の下限のいずれかが非劣性マージン（δ = −0.15%）を上回った場合, 帰無仮説（H_0）を棄却することとした. 主要評価項目の主解析は, Mantel-Haenszel 法（連続修正あり）を用いて，層を調整した 2 つの CI を算出した．更に，有効性を裏付けるために FAS，As-treated population を対象とした副次解析，及び FAS，PP を対象とした感度分析を行った.

安全性の解析

Safety population を対象とした．有害事象の解析では，有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の中止に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った副作用について，

	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）v.14.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した．すべての有害事象は，最も高い重症度，最も保守的な治験薬との因果関係に分類し要約した．副作用も同様に，最も高い重症度に分類し要約した．臨床検査値の解析では，血液学的検査値及び血液生化学検査値を各範囲（低，正常，高，欠測）に分類した．尿検査パラメータは陰性，陽性，欠測に分類した．シフト表は，正常範囲に関するベースラインから各コースの最終 visit 及び最終 visit までの変化をまとめた．バイタルサイン，心電図及び身体所見の解析では，連続変数及びカテゴリー変数について記述的に要約した． **薬物動態の解析** PK sub-study population において，パロノセトロンの薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデルにて算出し，年齢層（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）別及び用量別に要約統計量を求めた． 薬物動態パラメータ： 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），最高血漿中濃度（C_{max}），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}），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}），全身クリアランス（CL_{tot}），消失相における分布容積（Vd_{β}），定常状態における分布容積（Vd_{ss}），消失半減期（$t_{1/2}$）． C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} については投与量で，CL_{tot}，Vd_{β} 及び Vd_{ss} については体重で補正した値も算出した．また，PK population において点滴終了時の血漿中濃度（C_T）の年齢層別及び用量別の要約統計量を求めた．上記パラメータに対して性別及び抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別でも同様に検討した．

2.7.6.3.2　対象患者

2.7.6.3.2.1　患者の内訳

試験全体で計 502 名の患者がランダム化され，このうち 494 名に治験薬が投与された．

各コースの Visit 8（Day 15～18 の follow-up visit）までを完了した場合，その患者は当該コースを完了したとみなした．試験全体で 485 名の患者が開始したコースを完了し，17 名の患者がコース途中で試験を中止した．その内訳を表 2.7.6.3.2.1-1 に示した．

表 2.7.6.3.2.1-1　患者の内訳（PALO-10-20）

Patients Disposition	Palonosetron 10 mcg/kg (N=169)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=169)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Randomized patients	169 (100%)	169 (100%)	164 (100%)
Not treated patients	2 (1.2%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)
Treated patients	167 (98.8%)	165 (97.6%)	162 (98.8%)
Patients completing Cycle 1	166 (98.2%)	163 (96.4%)	160 (97.6%)
Patients completing Cycle 2	84 (49.7%)	89 (52.7%)	86 (52.4%)
Patients completing Cycle 3	43 (25.4%)	59 (34.9%)	44 (26.8%)
Patients completing Cycle 4	19 (11.2%)	31 (18.3%)	19 (11.6%)
Patients completing the study	166 (98.2%)	160 (94.7%)	159 (97.0%)
Patients prematurely terminating the study*	3 (1.8%)	9 (5.3%)	5 (3.0%)

Analysis population: Randomized population

* Patients prematurely terminating the study include not treated patients.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 9 改変

2.7.6.3.2.2　試験中止の理由

試験中止の理由の内訳を表 2.7.6.3.2.2-1 に示した．

表 2.7.6.3.2.2-1　試験中止の理由（PALO-10-20）

Primary reason for termination	Palonosetron 10 mcg/kg (N=169)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=169)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164)
Adverse event	–	3[a] (1.8%)	2[a] (1.2%)
Death	–	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Protocol deviation	–	–	–
Lost to follow-up	–	–	–
Withdrawal of consent	–	–	1 (0.6%)
Lack of efficacy	–	–	–
Sponsor's decision	–	–	–
Other reason	3[b] (1.8%)	5[C] (3.0%)	1[a] (0.6%)
Random code broken by Investigator	–	–	–

Analysis population: Randomized population

[a] including one patient not treated

[b] including two patients not treated

[c] including three patients not treated

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 10 改変

2.7.6.3.2.3　　解析したデータセット

1 コースの解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3.2.3-1 に，解析対象集団のフローチャートを図 2.7.6.3.2.3-1 に示した．

全体で 502 名の患者がランダム化され，そのうち PALO 10 μg/kg 群に 169 名，PALO 20 μg/kg 群に 169 名，オンダンセトロン群に 164 名が割り付けられた．

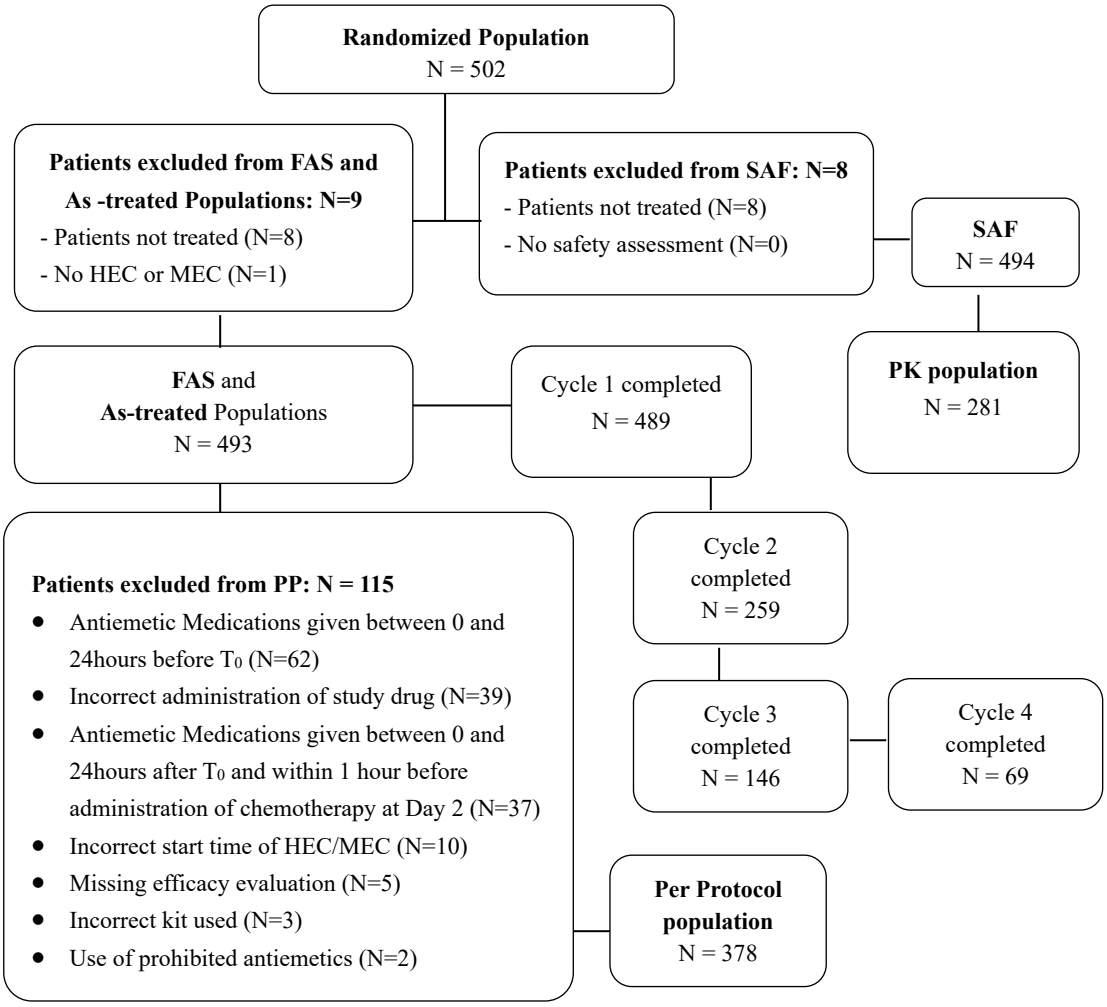
ランダム化された 502 名のうち，8 名（PALO 10 μg/kg 群 2 名，PALO 20 μg/kg 群 4 名，オンダンセトロン群 2 名）は治験薬を投与されなかったため, FAS 及び Safety population から除外された．更に PALO 10 μg/kg 群の 1 名は，治験薬を投与されたが HEC 又は MEC のいずれも投与されなかったため（患者は軽度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与された）, FAS から除外されたが, Safety population（及び PK population）には組み入れられた．したがって，FAS は 493 名，Safety population は 494 名であった．

PK population は 281 名であった．このうち 280 名は T_T 時の血漿中濃度が評価可能であり，61 名は PK sub-study population にも組み入れられた．

表 2.7.6.3.2.3-1　各解析対象集団の内訳（1 コース）（PALO-10-20）

Analysis Population	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg	Total
Randomized Population	169	169	164	502
Full Analysis Set (FAS)	166	165	162	493
As-treated Population	166	163	164	493
Per Protocol Population (PP)	130	124	124	378
Safety Population (SAF)	167	163	164	494
PK Population	144	137	0	281
PK Sub-Study Population	32	29	0	61

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 15



第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Figure 2 改変

図 2.7.6.3.2.3-1　解析対象集団のフローチャート（PALO-10-20）

FAS の抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別及び年齢層別の患者数を表 2.7.6.3.2.3-2 に示した.

表 2.7.6.3.2.3-2　催吐性リスク別及び年齢層別の患者数（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg		Palonosetron 20 mcg/kg		Ondansetron 3x0.15 mg/kg	
	HEC N (%)	MEC N (%)	HEC N (%)	MEC N (%)	HEC N (%)	MEC N (%)
FAS	166		165		162	
<2 years	7 (4.2%)	8 (4.8%)	7 (4.2%)	8 (4.8%)	6 (3.7%)	9 (5.6%)
2 to <6 years	19 (11.4%)	35 (21.1%)	14 (8.5%)	40 (24.2%)	18 (11.1%)	36 (22.2%)
6 to <12 years	14 (8.4%)	32 (19.3 %)	13 (7.9 %)	33 (20.0%)	11 (6.8%)	33 (20.4%)
12 to <17 years	14 (8.4%)	37 (22.3%)	15 (9.1%)	35 (21.2%)	16 (9.9 %)	33 (20.4%)
Overall	54 (32.5%)	112 (67.5%)	49 (29.7%)	116 (70.3%)	51 (31.5%)	111 (68.5%)

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 16 改変

2.7.6.3.2.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　人口統計学的特性

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.2.4-1 に示した.

PALO 10 μg/kg 群及びオンダンセトロン群では男性の割合が高く，PALO 20 μg/kg 群では女性の割合が高かった．ランダム化時の年齢の範囲は生後 64 日～16.92 歳であり，ほとんどの患者は白人/非ヒスパニックであった．全体として，いずれの特性についても投与群間で明らかな違いはなかった．

表 2.7.6.3.2.4-1　人口統計学的特性（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Gender			
Male	88 (53.0%)	76 (46.1%)	98 (60.5%)
Female	78 (47.0%)	89 (53.9%)	64 (39.5%)
Age at randomization (years)			
Mean (SD)	8.07 (4.81)	8.39 (4.91)	8.18 (5.17)
Median	7.08	7.85	6.62
Min-Max	0.21;16.87	0.24;16.87	0.18;16.92
Race/Ethnicity			
White / Not Hispanic	136 (81.9%)	139 (84.2%)	150 (92.6%)
White / Hispanic	20 (12.0%)	15 (9.1%)	9 (5.6%)
Mixed: White and Native Indian / Hispanic	5 (3.0%)	11 (6.7%)	3 (1.9%)
Asian / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Black or African American / Not Hispanic	2 (1.2%)	–	–
Latino / Hispanic	1 (0.6%)	–	–

Analysis population: FAS
Note: Age in years is derived according to SAP rules.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 17

(2)　疾患特性

FAS の癌腫の内訳（いずれかの投与群で 2%以上）を表 2.7.6.3.2.4-2 に示した．

最も多かった癌腫はいずれの投与群でも急性リンパ性白血病であり，このほかに腎芽細胞腫，横紋筋肉腫，髄芽腫の順で多かった（いずれかの投与群で 8%以上）．

表 2.7.6.3.2.4-2　癌腫の内訳（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts an d polyps)	165 (99.4%)	162 (98.2%)	160 (98.8%)
Acute lymphocytic leukaemia	18 (10.8%)	21 (12.7%)	23 (14.2%)
Nephroblastoma	17 (10.2%)	15 (9.1%)	7 (4.3%)
Rhabdomyosarcoma	17 (10.2%)	8 (4.8%)	13 (8.0%)
Neuroblastoma	13 (7.8%)	10 (6.1%)	11 (6.8%)
Medulloblastoma	14 (8.4%)	10 (6.1%)	9 (5.6%)
B precursor type acute leukaemia	11 (6.6%)	8 (4.8%)	12 (7.4%)
Ewing's sarcoma	5 (3.0%)	11 (6.7%)	9 (5.6%)
Hodgkin's disease	8 (4.8%)	10 (6.1%)	6 (3.7%)
Bone sarcoma	8 (4.8%)	11 (6.7%)	3 (1.9%)
Non-Hodgkin's lymphoma	2 (1.2%)	6 (3.6%)	7 (4.3%)
Hodgkin's disease nodular sclerosis stage unspecified	1 (0.6%)	8 (4.8%)	2 (1.2%)
Primitive neuroectodermal tumour	4 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)
Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified	4 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Acute myeloid leukaemia	5 (3.0%)	2 (1.2%)	–
Ependymoma malignant	–	2 (1.2%)	5 (3.1 %)
Optic tract glioma	1 (0.6%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
T-cell type acute leukaemia	–	2 (1.2%)	5 (3.1%)

表 2.7.6.3.2.4-2　癌腫の内訳（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162) n (%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)

Analysis population: FAS
n = Total number of patients with primary cancer for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with primary cancer for each SOC and PT.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 19

FAS 全体で化学療法の施行歴がない患者の割合は 78.5%（PALO 10 μg/kg 群, PALO 20 μg/kg 群, オンダンセトロン群で，76.0%，78.5%，81.1%，以下，同順）であった.

10 歳以上の患者（FAS 全体の 38.7%）で ECOG PS を評価したところ，PS 0 が 36.6%（投与群別で 30.0%，40.0%，39.3%），PS 1 が 57.6%（60.0%，54.3%，59.0%），PS 2 が 5.8%（10.0%，5.7%，1.6%）であった.

2.7.6.3.2.5　　併用した抗悪性腫瘍剤

FAS のすべての患者に 1 回以上の HEC 又は MEC が投与された. 投与された主な抗悪性腫瘍剤は，ビンカアルカロイド系薬剤（65.5%），ナイトロジェンマスタード系薬剤（62.1%），アントラサイクリン系薬剤（49.8%），ポドフィロトキシン誘導体（34.7%），白金化合物（31.0%），及びピリミジン誘導体（25.4%）であった. 抗悪性腫瘍剤の種類と割合は，投与群間で明らかな違いはなかった.

2.7.6.3.3　有効性の結果

有効性の主な解析対象集団をFASとした. 更に, 有効性の主要評価項目ではAs-treated population及びPPでも解析した．一部の副次評価項目ではFAS及びAs-treated populationで解析した.

2.7.6.3.3.1　主要評価項目

(1)　主解析

有効性の主要評価項目は，1コースの急性期CR（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）率とした．1コースの急性期CR率を表2.7.6.3.3.1-1に示した.

FASを対象とした1コースの急性期CR率は，PALO 10 μg/kg群で54.2%，PALO 20 μg/kg群で59.4%，オンダンセトロン群で58.6%であった．いずれの解析対象集団においても，PALO 20 μg/kg群のCR率が数値的に最も高かった.

表2.7.6.3.3.1-1　1コースの急性期CR率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
FAS population			
Number of Patients	166	165	162
Patients with CR	90 (54.2%)	98 (59.4%)	95 (58.6%)
Wilson 95% CI of CR	[46.3% - 61.9%]	[51.5% - 66.9%]	[50.6% - 66.2%]
As-treated population			
Number of Patients	166	163	164
Patients with CR	90 (54.2%)	98 (60.1%)	95 (57.9%)
Wilson 95% CI of CR rate	[46.3% - 61.9%]	[52.1% - 67.6%]	[50.0% - 65.5%]
PP population			
Number of Patients	130	124	124
Patients with CR	78 (60.0%)	85 (68.5%)	79 (63.7%)
Wilson 95% CI of CR rate	[51.0% - 68.4%]	[59.5% - 76.4%]	[54.5% - 72.0%]

第5.3.5.1.3項 PALO-10-20 CSR Table 24

(2)　主要評価項目の統計的評価

PALO 10 μg/kg群とオンダンセトロン群の比較では，投与群間差は−4.41%，Mantel-Haenszel検定での97.5% CIは−16.4%～7.6%であり，97.5% CIの下限は非劣性マージン（δ = −15%）を上回らなかった（p = 0.0242）.

また, PALO 20 μg/kg群とオンダンセトロン群の比較では, 投与群間差は0.36%, Mantel-Haenszel検定での97.5% CIは−11.7%～12.4%であり，97.5% CIの下限は非劣性マージン（δ = −15%）を上回っていた（p = 0.0022）.

したがって，帰無仮説（H_0）は棄却され，PALO 20 μg/kg群はオンダンセトロン群に対して非劣性を示した.

更に，主要評価項目に対する3つの副次解析（As-treated populationの層調整Mantel-Haenszel解析，FASの層調整Miettinen-Nurminen解析，As-treated populationの層調整Miettinen-Nurminen解析）結果はいずれも主解析の結果と同様で有効性結果を裏付けるものであり，結論の頑健性が示された.

なお，本剤の2群のうちオンダンセトロン群に対する非劣性を示したのは1群のみであったため，治験実施計画書の規定により，本剤の2群を比較する解析は実施しなかった.

2.7.6.3.3.2　副次評価項目

2.7.6.3.3.2.1　1 コースの遅発期 CR 率

1 コースの遅発期 CR 率は，PALO 10 μg/kg 群で 28.9%，PALO 20 μg/kg 群で 38.8%，オンダンセトロン群で 28.4%であった（表 2.7.6.3.3.2.1-1）．遅発期 CR 率について，PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して約 10%高かった．

HEC 投与患者では，遅発期 CR 率は PALO 10 μg/kg 群で 20.4%，PALO 20 μg/kg 群で 44.9%，オンダンセトロン群で 19.6%であり，PALO 20 μg/kg 群が顕著に高かった．一方，MEC 投与患者では，遅発期 CR 率は投与群間で同程度（32.4%～36.2%）であった．

表 2.7.6.3.3.2.1-1　1 コースの遅発期 CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Overall			
Number of Patients	166	165	162
Patients with CR	48 (28.9%)	64 (38.8%)	46 (28.4%)
Wilson 95% CI of CR	[22.3% - 36.5%]	[31.4% - 46.7%]	[21.7% - 36.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 34 改変

2.7.6.3.3.2.2　1 コースの全期間 CR 率

1 コースの全期間 CR 率は，PALO 10 μg/kg 群で 23.5%，PALO 20 μg/kg 群で 32.7%，オンダンセトロン群で 24.1%であり，PALO 20 μg/kg 群の CR 率が最も高かった（表 2.7.6.3.3.2.2-1）．1 コースの全期間 CR 率は，急性期よりも遅発期の CR 率に近似していた．

抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別 1 コースの全期間 CR 率は，HEC 投与患者で PALO 20 μg/kg 群（32.7%）が他の投与群（PALO 10 μg/kg 群 13.0%，オンダンセトロン群 13.7%）よりも高かったが，MEC 投与患者では投与群間で同程度（28.6%～32.8%）であった．

表 2.7.6.3.3.2.2-1　1 コースの全期間 CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
Overall			
Number of Patients	166	165	162
Patients with CR	39 (23.5%)	54 (32.7%)	39 (24.1%)
Wilson 95% CI of CR	[17.4% - 30.8%]	[25.8% - 40.5%]	[17.9% - 31.5%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 36 改変

2.7.6.3.3.2.3　1 コースの嘔吐なしの患者の割合

1 コースの嘔吐なしの患者の割合は，急性期，遅発期及び全期間のすべての期間で PALO 10 μg/kg 群及び PALO 20 μg/kg 群がともにオンダンセトロン群より高かった. 更に, PALO 20 μg/kg 群はすべての期間でオンダンセトロン群と比べて 10%以上高かった（表 2.7.6.3.3.2.3-1）.

表 2.7.6.3.3.2.3-1　1 コースの嘔吐なしの患者の割合（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Acute phase			
Patients with No Vomiting	133 (80.1%)	138 (83.6%)	119 (73.5%)
Wilson 95% CI	[73.1% - 85.7%]	[76.9% - 88.8%]	[65.8% - 79.9%]
Delayed phase			
Patients with No Vomiting	113 (68.1%)	122 (73.9%)	94 (58.0%)
Wilson 95% CI	[60.3% - 75.0%]	[66.4% - 80.3%]	[50.0% - 65.6%]
Overall phase			
Patients with No Vomiting	98 (59.0%)	114 (69.1%)	83 (51.2%)
Wilson 95% CI	[51.1% - 66.5%]	[61.4% - 75.9%]	[43.3% - 59.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 38

2.7.6.3.3.2.4　1 コースの嘔吐性事象なしの患者の割合

1 コースの嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）なしの患者の割合は，急性期，遅発期及び全期間のすべての期間で PALO 10 μg/kg 群及び PALO 20 μg/kg 群がともにオンダンセトロン群より高かった（表 2.7.6.3.3.2.4-1）.

表 2.7.6.3.3.2.4-1　1 コースで嘔吐性事象なしの患者の割合（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Acute phase			
Patients with No Emetic Episodes	122 (73.5%)	132 (80.0%)	111 (68.5%)
Wilson 95% CI	[66.0% - 79.9%]	[72.9% - 85.7%]	[60.7% - 75.5%]
Delayed phase			
Patients with No Emetic Episodes	102 (61.4%)	113 (68.5%)	86 (53.1%)
Wilson 95% CI	[53.6% - 68.8%]	[60.7% - 75.4%]	[45.1% - 60.9%]
Overall phase			
Patients with No Emetic Episodes	87 (52.4%)	105 (63.6%)	74 (45.7%)
Wilson 95% CI	[44.5% - 60.2%]	[55.8% - 70.9%]	[37.9% - 53.7%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Tables 40

2.7.6.3.3.2.5　1 コースの制吐処置（レスキュー）なしの患者の割合

1 コースの制吐処置なしの患者の割合について, PALO 10 μg/kg 群は急性期ではオンダンセトロン群より低く（PALO 10 μg/kg 群，オンダンセトロン群でそれぞれ 69.3%，75.9%，以下同順），遅発期（38.6%，35.2%）及び全期間（36.1%，33.3%）では同程度であった.

PALO 20 μg/kg 群は，急性期ではオンダンセトロン群と同程度であった（PALO 20 μg/kg 群，オンダンセトロン群でそれぞれ 75.2%，75.9%，以下同順）が，遅発期（45.5%，35.2%）及び全期間（41.8%，33.3%）ではオンダンセトロン群より高かった（表 2.7.6.3.3.2.5-1）.

表 2.7.6.3.3.2.5-1　1 コースの制吐処置なしの患者の割合（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Acute phase			
Patients with No Rescue Medication	115 (69.3%)	124 (75.2%)	123 (75.9%)
Wilson 95% CI	[61.6% - 76.1%]	[67.7% - 81.4%]	[685% - 82.1%]
Delayed phase			
Patients with No Rescue Medication	64 (38.6%)	75 (45.5%)	57 (35.2%)
Wilson 95% CI	[31.2% - 46.4%]	[37.8% - 53.4%]	[28.0% - 43.1%]
Overall phase			
Patients with No Rescue Medication	60 (36.1%)	69 (41.8%)	54 (33.3%)
Wilson 95% CI	[28.9% - 44.0%]	[34.3% - 49.8%]	[26.2% - 41.2%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 42

2.7.6.3.3.2.6　1 コースの悪心なしの患者の割合

6 歳以上の患者における 1 コースの悪心なしの患者の割合について, PALO 10 μg/kg 群はオンダンセトロン群より急性期ではわずかに低く（PALO 10 μg/kg 群，オンダンセトロン群でそれぞれ 64.9%，66.7%，以下同順），遅発期（56.7%，50.5%）及び全期間（47.4%，43.0%）ではわずかに高かった.

PALO 20 μg/kg 群はオンダンセトロン群より急性期ではわずかに高く（PALO 20 μg/kg 群，オンダンセトロン群でそれぞれ 71.9%, 66.7%, 以下同順）, 遅発期（65.6%, 50.5%）及び全期間（58.3%, 43.0%）では顕著に高かった（表 2.7.6.3.3.2.6-1）.

表 2.7.6.3.3.2.6-1　1 コースの悪心なしの患者の割合（6 歳以上）（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=97)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=96)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=93)
Acute phase			
Patients with No Nausea	63 (64.9%)	69 (71.9%)	62 (66.7%)
Wilson 95% CI	[54.5% - 74.2%]	[61.6% - 80.3%]	[56.0% - 75.9%]
Delayed phase			
Patients with No Nausea	55 (56.7%)	63 (65.6%)	47 (50.5%)
Wilson 95% CI	[46.3% - 66.6%]	[55.2% - 74.8%]	[40.0% - 61.0%]
Overall phase			
Patients with No Nausea	46 (47.4%)	56 (58.3%)	40 (43.0%)
Wilson 95% CI	[37.3% - 57.8%]	[47.8% - 68.2%]	[32.9% - 53.7%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 44

2.7.6.3.3.2.7　2～4 コースの有効性

2～4 コースの CR 率を表 2.7.6.3.3.2.7-1 に示した. 2 コースの急性期を除き各コースのいずれの期間においても，CR 率は PALO 20 μg/kg 群が最も高かった．2～4 コースの CR 率は，1 コースと同様，いずれのコースでも急性期が遅発期及び全期間より高かった.

表 2.7.6.3.3.2.7-1　2～4 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg	Palonosetron 20 mcg/kg	Ondansetron 3x0.15 mg/kg
CYCLE 2	N=82	N=90	N=86
Acute Phase			
Patients with CR	54 (66.7%)	59 (65.6%)	51 (59.3%)
Wilson 95% CI	[55.2% - 76.5%]	[54.7% - 75.1%]	[48.2% - 69.6%]
Delayed Phase			
Patients with CR	29 (35.8%)	35 (38.9%)	28 (32.6%)
Wilson 95% CI	[25.7% - 47.3%]	[29.0% - 49.8%]	[23.1% - 43.6%]
Overall Phase			
Patients with CR	27 (33.3%)	32 (35.6%)	25 (29.1%)
Wilson 95% CI	[23.5% - 44.8%]	[25.9% - 46.4%]	[20.0% - 40.0%]
CYCLE 3	N=43	N=59	N=44
Acute Phase			
Patients with CR	19 (44.2%)	48 (81.4%)	28 (63.6%)
Wilson 95% CI	[29.4% - 60.0%]	[68.7% - 89.9%]	[47.7% - 77.2%]
Delayed Phase			
Patients with CR	13 (30.2%)	25 (42.4%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[17.7% - 46.3%]	[29.8% - 55.9%]	[15.5% - 43.0%]
Overall Phase			
Patients with CR	12 (27.9%)	24 (40.7%)	12 (27.3%)
Wilson 95% CI	[15.8% - 43.9%]	[28.3% - 54.2%]	[15.5% - 43.0%]
CYCLE 4	N=19	N=31	N=19
Acute Phase			
Patients with CR	9 (47.4%)	20 (64.5%)	10 (52.6%)
Wilson 95% CI	[25.2% - 70.5%]	[45.4% - 80.2%]	[29.5% - 74.8%]
Delayed Phase			
Patients with CR	6 (31.6%)	10 (32.3%)	5 (26.3%)
Wilson 95% CI	[13.6% - 56.5%]	[17.3% - 51.5%]	[10.1% - 51.4%]
Overall Phase			
Patients with CR	4 (21.1%)	9 (29.0%)	4 (21.1%)
Wilson 95% CI	[7.0% - 46.1%]	[14.9% - 48.2%]	[7.0% - 46.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 50

2～4 コースの嘔吐なし，嘔吐性事象なし，制吐処置なしの患者の割合についても，ほとんどの期間において PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して最も高く，繰り返し投与においても有効性が維持されていた．

2.7.6.3.3.3　部分集団の検討

2.7.6.3.3.3.1　Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率

有効性の観察期間中（Day 1～6）の Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者を対象に部分集団解析を実施した．この探索的な解析は，2～4 コースで患者数が減少したため，1 コースのみ実施した．

HEC 又は MEC を Day 1 のみ, 又は Day 1 に加え Day 2～6 にも投与した患者数を表 2.7.6.3.3.3.1-1 に示した．いずれの投与群においても Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者は FAS 全体の約半数であった．

表 2.7.6.3.3.3.1-1　HEC 又は MEC の投与日（Day 1 のみ/Day 1 及び Day 2～6）の患者数（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=166)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=162)
Chemo on Day 1 only	79 (47.6%)	83 (50.3%)	92 (56.8%)
Chemo also on Days 2-6*	87 (52.4%)	82 (49.7%)	70 (43.2%)

Analysis population: FAS
* Chemo also on Days 2-6 reports the number of patients receiving HEC/MEC on Days 2-6 calculated as the difference between patients in the FAS and patients in the subset receiving HEC/MEC only on Day 1.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 58

Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率（1 コース）を表 2.7.6.3.3.3.1-2 に示した．

Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の CR 率は，急性期，遅発期及び全期間のすべての期間で PALO 20 μg/kg 群が他の投与群より高かった．また，すべての期間で FAS 全体の CR 率（表 2.7.6.3.3.1-1，表 2.7.6.3.3.2.1-1，表 2.7.6.3.3.2.2-1）より高かった．

表 2.7.6.3.3.3.1-2　Day 1 のみに HEC 又は MEC を投与した患者の 1 コースの CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=79)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=83)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=92)
Acute Phase			
Number of Patients	79	83	92
Patients with CR	52 (65.8%)	62 (74.7%)	62 (67.4%)
Wilson 95% CI of CR	[54.2% - 75.9%]	[63.8% - 83.3%]	[56.7% - 76.6%]
Delayed Phase			
Number of Patients	79	83	92
Patients with CR	36 (45.6%)	51 (61.4%)	45 (48.9%)
Wilson 95% CI of CR	[34.5% - 57.1%]	[50.1% - 71.7%]	[38.4% - 59.5%]
Overall Phase			
Number of Patients	79	83	92
Patients with CR	29 (36.7%)	43 (51.8%)	39 (42.4%)
Wilson 95% CI of CR	[26.4% - 48.4%]	[40.6% - 62.8%]	[32.3% - 53.1%]

Analysis population: FAS
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 59, Table 60, Table 61 改変

2.7.6.3.3.3.2　副腎皮質ステロイドを併用した患者の CR 率

ASCO 及び MASCC のガイドラインにより 5-HT_3 受容体拮抗薬投与時にデキサメタゾンを併用することが推奨されていることから，一部の患者において副腎皮質ステロイドが併用された．

副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率を表 2.7.6.3.3.3.2-1 に示した．

副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率について，3 つの投与群で一貫した結果は得られず，また，本剤 20 μg/kg 群及びオンダンセトロン群では大きな差異はみられなかった．

表 2.7.6.3.3.3.2-1　副腎皮質ステロイドの併用有無別の急性期 CR 率（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg n/N (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n/N (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n/N (%)
With steroids	42/90 (46.7%)	57/92 (62.0%)	55/89 (61.8%)
No steroids	48/76 (63.2%)	41/73 (56.2%)	40/73 (54.8%)

Analysis population: FAS
n = number of patients with CR; N = Number of patients in the subgroup; % = percent of patients with CR
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 63 改変

2.7.6.3.3.3.3　その他の部分集団に関する解析

1 コースの急性期 CR 率を，年齢層別，催吐性リスク別，性別，人種/民族別，地域別に解析した結果，すべての部分集団で 95% CI は投与群間で重なり，また，それぞれの集団間で有効性に明らかな差異はなかった．

2.7.6.3.4　薬物動態の結果

薬物動態は，本剤を 15 分かけて点滴静脈内投与した患者の PK population（1 コース Day 1 のみ 1 時点採血）及び PK sub-study population（1 コース Day 1 から Day 7～10 までに複数時点採血）で評価した．

2.7.6.3.4.1　PK sub-study population

計 101 名の患者が PK sub-study population に割り付けられた．

3 投与群（オンダンセトロン群を含む）で計 95 名の患者から PK sub-study 解析用に血液検体を採取した．年齢層別には，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 歳未満でそれぞれ 15 名，26 名，24 名，30 名であった．

PK sub-study population は，PALO 10 μg/kg 群 32 名及び PALO 20 μg/kg 群 29 名の計 61 名で構成された．PK sub-study population の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.4.1-1 に示した．

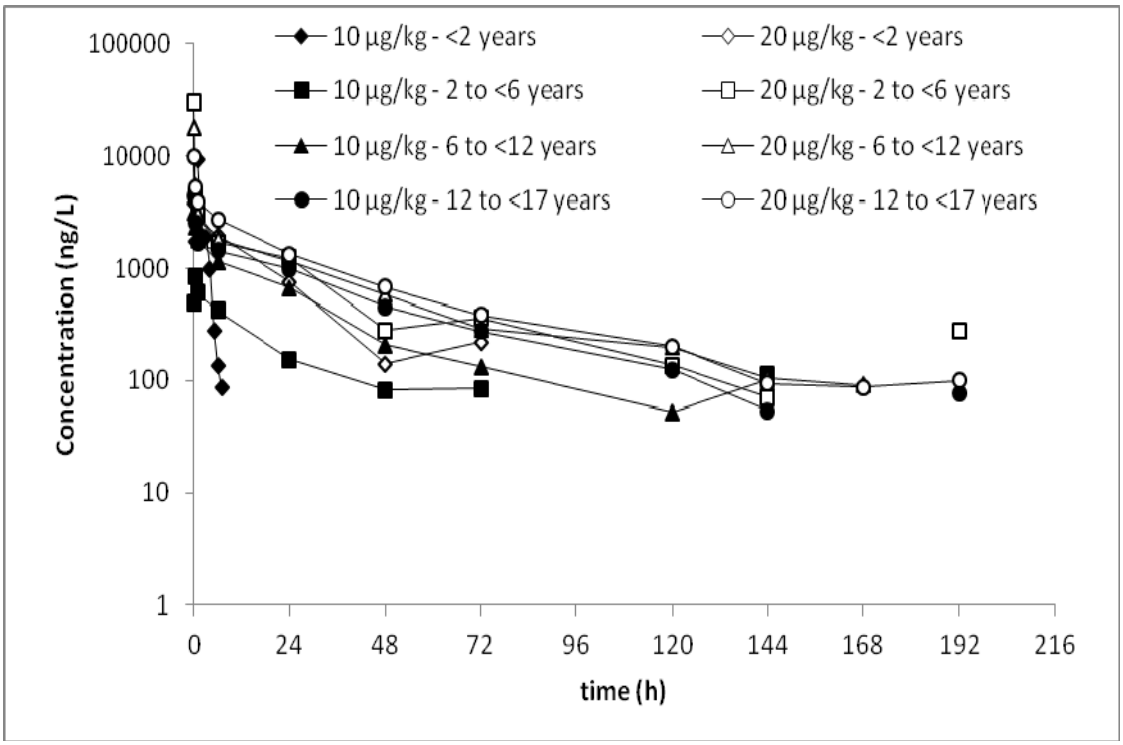
表 2.7.6.3.4.1-1　PK sub-study population の人口統計学的特性（PALO-10-20）

	Palonosetron 10 mcg/kg (N=32)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=29)
Gender		
Male	17 (53.1%)	14 (48.3%)
Female	15 (46.9%)	15 (51.7%)
Age* groups		
<2 years	4 (12.5%)	3 (10.3%)
2 to <6 years	10 (31.3%)	8 (27.6%)
6 to <12 years	6 (18.8%)	8 (27.6%)
12 to <17 years	12 (37.5%)	10 (34.5%)
Race/Ethnicity		
White / Not Hispanic	30 (93.8%)	28 (96.6%)
White / Hispanic	1 (3.1%)	1 (3.4%)
Asian / Not Hispanic	1 (3.1%)	–

Analysis set: PK sub-study population
* Age in years is derived according to SAP rules.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 69 改変

2.7.6.3.4.2　血漿中濃度

PK sub-study population における用量別及び年齢層別のパロノセトロンの血漿中濃度推移（中央値）を図 2.7.6.3.4.2-1 に示した．血漿中濃度は，おおむね点滴終了時にピークに達した後，速やかに減少し，その後，緩徐に減少した．この血漿中濃度の時間推移は，限られた例数（4 名）からなる 10 μg/kg を投与された 2 歳未満の年齢層を除き，年齢層間及び投与量間でおおむね類似した傾向がみられた．



Analysis set: PK sub-study population
N=4 for the 10 mcg/kg <2 years group, N=3 for the 20 mcg/kg <2 years group, N=10 for the 10 mcg/kg 2 to <6 years group, N=8 for the 10 mcg/kg 2 to <6 years group, N=6 for the 10 mcg/kg 6 to <12 years group, N=8 for the 10 mcg/kg 6 to <12 years group, N=12 for the 10 mcg/kg 12 to <17 years group and N=10 for the 20 mcg/kg 12 to <17 years group
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Figure 22

図 2.7.6.3.4.2-1　用量別，年齢層別のパロノセトロン血漿中濃度推移（PALO-10-20）

2.7.6.3.4.3　　薬物速度論的パラメータ

PK sub-study population における年齢層別のパロノセトロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.3-1～表 2.7.6.3.4.3-5 に示した．

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た．一方で，C_{max} は個体間変動が大きいため用量比を反映した増加はみられなかったものの，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．AUC は年齢に応じて有意（$p = 0.0027$）に増加する傾向にあった．

$t_{1/2}$（中央値）は約 20～30 時間であり，本剤 10 µg/kg 投与の 2 歳未満の年齢層を除いて，10 µg/kg 及び 20 µg/kg でおおむね同程度であった．$t_{1/2}$ は年齢に応じて有意（$p < 0.008$）に延長する傾向にあった．ただし，2 歳未満の年齢層において 10 µg/kg の投与では最終の消失相が観察されておらず，$t_{1/2}$ は過小評価された可能性がある．

体重補正なしの Vd_β 及び Vd_{ss} はいずれも年齢とともに増加する傾向がみられたが，体重により補正した Vd_β 及び Vd_{ss} では年齢との関連は認められなかった．体重補正なしの CL_{tot} は年齢とともに増加する傾向がみられたが，体重により補正した CL_{tot} では高年齢層で若干低い程度であった．

このほか，解析した薬物動態パラメータのいずれにおいても，性別又は抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別による明らかな違いは認められなかった．

表 2.7.6.3.4.3-1　年齢層別のパロノセトロンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}（PALO-10-20）

Population	Dose [mcg/kg]		C_{max} [ng/L]	AUC_{last} [h·mcg/L]	AUC_{inf} [h·mcg/L]
All	10	N/Nmiss	32/0	31/1	28/4
		GM (CV%)	6343.58 (213.1)	43.707 (51.8)	47.761 (49.2)
	20	N/Nmiss	29/0	29/0	24/5
		GM (CV%)	19322.49 (194.3)	86.452 (45.0)	106.574 (34.7)
<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0
		GM (CV%)	8300.68 (102.6)	28.278 (44.9)	31.439 (41.1)
	20	N/Nmiss	3/0	3/0	2/1
		GM (CV%)	9820.57 (153.1)	57.693 (47.5)	69.001 (49.5)
2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	9/1	9/1
		GM (CV%)	8489.94 (205.1)	35.096 (69.7)	39.421 (65.4)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	5/3
		GM (CV%)	34778.93 (143.6)	66.321 (63.1)	103.505 (40.4)
6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0
		GM (CV%)	5204.77 (174.5)	50.357 (44.3)	54.662 (40.3)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	7/1
		GM (CV%)	26084.86 (98.1)	88.226 (51.0)	98.671 (47.7)
12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	12/0	9/3
		GM (CV%)	5022.27 (102.4)	55.501 (39.6)	63.691 (34.5)
	20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0
		GM (CV%)	11635.33 (85.4)	118.718 (19.2)	124.504 (19.1)

Analysis set: PK sub-study population

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated, GM: Geometric mean, CV: Coefficient of variance

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 70 改変

表 2.7.6.3.4.3-2　年齢層別のパロノセトロンの C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}（用量補正あり）（PALO-10-20）

Population	Dose [mcg/kg]		Dose-normalized C_{max} [(ng/L)/(mcg/kg)]	Dose-normalized AUC_{last} [(mcg*h/L)/ (mcg/kg)]	Dose-normalized AUC_{inf} [(mcg*h/L)/ (mcg/kg)]
All	10	N/Nmiss	32/0	31/1	28/4
		GM (CV%)	634.3583 (213.1)	4.3707 (51.8)	4.7761 (49.2)
	20	N/Nmiss	29/0	29/0	24/5
		GM (CV%)	966.1247 (194.3)	4.3226 (45.0)	5.3287 (34.7)
<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0
		GM (CV%)	830.0676 (102.6)	2.8278 (44.9)	3.1439 (41.1)
	20	N/Nmiss	3/0	3/0	2/1
		GM (CV%)	491.0284 (153.1)	2.8846 (47.5)	3.4500 (49.5)
2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	9/1	9/1
		GM (CV%)	848.9937 (205.1)	3.5096 (69.7)	3.9421 (65.4)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	5/3
		GM (CV%)	1738.9466 (143.6)	3.3160 (63.1)	5.1753 (40.4)
6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0
		GM (CV%)	520.4769 (174.5)	5.0357 (44.3)	5.4662 (40.3)
	20	N/Nmiss	8/0	8/0	7/1
		GM (CV%)	1304.2428 (98.1)	4.4113 (51.0)	4.9335 (47.7)
12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	12/0	9/3
		GM (CV%)	502.2271 (102.4)	5.5501 (39.6)	6.3691 (34.5)
	20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0
		GM (CV%)	581.7663 (85.4)	5.9359 (19.2)	6.2252 (19.1)

Analysis set: PK sub-study population

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated, GM: Geometric mean, CV: Coefficient of variance

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 71 改変

表 2.7.6.3.4.3-3　年齢層別の点滴終了時のパロノセトロンの血漿中濃度（C_T; ng/L）（PALO-10-20）

Treatment		Total population	Age group <2 years	2 to <6 years	6 to <12 years	12 to <17 years
10 mcg/kg	N	144	14	46	38	46
	N miss	0	0	0	0	0
	GM	5589.25	4599.99	5868.81	4233.699	7104.90
	CV%	372.69	92.96	340.68	162.69	368.58
20 mcg/kg	N	136	12	42	38	44
	N miss	1	0	0	1	0
	GM	11716.90	9024.78	9413.62	16275.56	11831.19
	CV%	227.46	196.53	252.28	202.61	176.33

Analysis set: PK population
N miss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated, GM: Geometric mean, CV: Coefficient of variance
N miss : Data at T_T are not available for patient 688/5229
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 72

表 2.7.6.3.4.3-4　年齢層別のパロノセトロンの t_{max}，$t_{1/2}$，CL_{tot}（体重補正有無）（PALO-10-20）

Population	Dose [mcg/kg]		t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	CL_{tot} [L/h]	Body weight-adjusted CL_{tot} [L/h/kg]
All	10	N/Nmiss	32/0	28/4	28/4	28/4
		GM (CV%)	0.270*	21.409*	5.052 (46.8)	0.209 (50.9)
	20	N/Nmiss	29/0	24/5	24/5	24/5
		GM (CV%)	0.280*	29.497*	5.759 (50.6)	0.186 (46.2)
<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0	4/0
		GM (CV%)	0.290*	11.715*	3.286 (45.7)	0.318 (34.4)
	20	N/Nmiss	3/0	2/1	2/1	2/1
		GM (CV%)	0.250*	24.030*	3.081 (41.7)	0.290 (49.5)
2 to <6 years	10	N/Nmiss	10/0	9/1	9/1	9/1
		GM (CV%)	0.270*	18.058*	4.111 (50.9)	0.254 (51.2)
	20	N/Nmiss	8/0	5/3	5/3	5/3
		GM (CV%)	0.275*	27.981*	3.430 (48.3)	0.193 (45.6)
6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0	6/0
		GM (CV%)	0.275*	21.409*	5.387 (39.9)	0.183 (39.4)
	20	N/Nmiss	8/0	7/1	7/1	7/1
		GM (CV%)	0.300*	23.297*	5.737 (51.2)	0.203 (52.8)
12 to <17 years	10	N/Nmiss	12/0	9/3	9/3	9/3
		GM (CV%)	0.260*	27.717*	7.201 (34.8)	0.157 (34.6)
	20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0	10/0
		GM (CV%)	0.310*	30.463*	8.481 (30.0)	0.156 (21.3)

Analysis set: PK sub-study population
Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated, GM: Geometric mean, CV: Coefficient of variance
* median value
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 73 改変

表 2.7.6.3.4.3-5　年齢層別のパロノセトロンの Vd_{β} 及び Vd_{ss}（体重補正有無）（PALO-10-20）

Population	Dose [mcg/kg]		Vd_{β} [L]	Weight-adjusted Vd_{β} [L/kg]	Vd_{ss} [L]	Weight-adjusted Vd_{ss} [L/kg]
All	10	N/Nmiss	28/4	28/4	28/4	28/4
		GM (CV%)	151.80 (60.0)	6.291 (38.8)	140.28 (62.1)	5.814 (39.4)
	20	N/Nmiss	24/5	24/5	24/5	24/5
		GM (CV%)	223.26 (61.1)	7.195 (35.6)	189.17 (65.0)	6.096 (42.2)
<2 years	10	N/Nmiss	4/0	4/0	4/0	4/0
		GM (CV%)	60.93 (53.8)	5.898 (40.0)	53.63 (55.2)	5.191 (41.9)
	20	N/Nmiss	2/1	2/1	2/1	2/1
		GM (CV%)	101.31 (3.4)	9.531 (5.2)	88.49 (7.3)	8.324 (15.9)
2 to <6 years	10	N/Nmiss	9/1	9/1	9/1	9/1
		GM (CV%)	109.24 (47.5)	6.741 (46.9)	96.19 (54.7)	5.936 (50.0)
	20	N/Nmiss	5/3	5/3	5/3	5/3
		GM (CV%)	109.45 (65.8)	6.166 (60.0)	76.47 (84.1)	4.308 (79.3)
6 to <12 years	10	N/Nmiss	6/0	6/0	6/0	6/0
		GM (CV%)	182.73 (59.9)	6.206 (41.1)	173.69 (57.6)	5.898 (39.4)
	20	N/Nmiss	7/1	7/1	7/1	7/1
		GM (CV%)	213.92 (60.1)	7.558 (34.4)	186.51 (70.7)	6.589 (42.3)
12 to <17 years	10	N/Nmiss	9/3	9/3	9/3	9/3
		GM (CV%)	279.65 (23.2)	6.097 (27.6)	272.02 (24.0)	5.931 (28.0)
	20	N/Nmiss	10/0	10/0	10/0	10/0
		GM (CV%)	384.80 (31.3)	7.098 (30.3)	349.80 (30.5)	6.453 (30.4)

Analysis set: PK sub-study population

Nmiss: Number of patients for which the PK parameter could not be calculated, GM: Geometric mean, CV: Coefficient of variance

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 74 改変

2.7.6.3.5　安全性の結果

安全性の評価は Safety population を対象に行った.

Safety population のコース別の患者数を表 2.7.6.3.5-1 に，年齢層別の患者数を表 2.7.6.3.5-2 に示した.

表 2.7.6.3.5-1　Safety Population の患者数（コース別）（PALO-10-20）

SAF	Palonosetron 10 mcg/kg N	Palonosetron 20 mcg/kg N	Ondansetron 3x0.15 mg/kg N
Overall	167	163	164
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18

N = Number of patients
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 81

表 2.7.6.3.5-2　Safety Population の患者数（年齢層別）（PALO-10-20）

Age group	Palonosetron 10 mcg/kg N	Palonosetron 20 mcg/kg N	Ondansetron 3x0.15 mg/kg N
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49

N = Number of patients in each age group and for each treatment arm
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 94

2.7.6.3.5.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3.5.1-1 に示した.

有害事象の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群（85.6%）とオンダンセトロン群（88.4%）は同程度で，PALO 20 μg/kg 群（79.8%）では他の投与群より低かった．副作用の発現割合は PALO 10 μg/kg 群 5.4%，PALO 20 μg/kg 群 4.9%，オンダンセトロン群 6.1%であった.

表 2.7.6.3.5.1-1　有害事象の要約（PALO-10-20）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg (N = 167) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N = 163) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N = 164) n (%)
At least one TEAE	143 (85.6%)	130 (79.8%)	145 (88.4%)
At least one drug related TEAE[1]	9 (5.4%)	8 (4.9%)	10 (6.1%)
At least one serious TEAE	68 (40.7%)	62 (38.0%)	70 (42.7%)
At least one serious drug related TEAE	–	1 (0.6%)	–
At least one severe TEAE	52 (31.1%)	46 (28.2%)	53 (32.3%)
At least one severe drug related TEAE	–	1 (0.6%)	–
At least one TEAE with CTC grade ≥3	111 (66.5%)	108 (66.3%)	124 (75.6%)
At least one drug-related TEAE with CTC grade ≥3	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Fatal TEAE	–	3 (1.8%)	3 (1.8%)
Withdrawn due to TEAE	–	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Withdrawn due to drug-related TEAE	–	–	–

n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
[1] 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 Table 83

有害事象のコース別の要約を表 2.7.6.3.5.1-2 に示した.

各投与群の有害事象発現割合は 1 コース（PALO 10 μg/kg 群，PALO 20 μg/kg 群，オンダンセトロン群，以下，同順）80.2%，69.3%，81.7%，2 コース 76.2%，64.4%，82.6%，3 コース 72.1%，55.9%，68.2%，4 コース 75.0%，48.4%，72.2%で，全コースを通じて PALO 20 μg/kg 群で低かった．また，いずれの投与群においても，コースの継続により患者数が減少したが，繰り返し投与により有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった.

副作用は 1 コース又は 2 コースで発現し，3 コース及び 4 コースでは認めなかった.

表 2.7.6.3.5.1-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18
At least one TEAE			
Cycle 1	134 (80.2%)	113 (69.3%)	134 (81.7%)
Cycle 2	64 (76.2%)	58 (64.4%)	71 (82.6%)
Cycle 3	31 (72.1%)	33 (55.9%)	30 (68.2%)
Cycle 4	15 (75.0%)	15 (48.4%)	13 (72.2%)
At least one drug related[1] TEAE			
Cycle 1	7 (4.2%)	7 (4.3%)	7 (4.3%)
Cycle 2	3 (3.6%)	2 (2.2%)	4 (4.7%)
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one serious TEAE			
Cycle 1	52 (31.1%)	43 (26.4%)	55 (33.5%)
Cycle 2	28 (33.3%)	20 (22.2%)	25 (29.1%)
Cycle 3	11 (25.6%)	11 (18.6%)	10 (22.7%)
Cycle 4	6 (30.0%)	8 (25.8%)	7 (38.9%)

表 2.7.6.3.5.1-2　有害事象の要約（コース別）（PALO-10-20）（続き）

Category	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
At least one serious drug related[1] TEAE			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	1 (1.1%)	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one severe TEAE			
Cycle 1	41 (24.6%)	34 (20.9%)	41 (25.0%)
Cycle 2	16 (19.0%)	12 (13.3%)	17 (19.8%)
Cycle 3	11 (25.6%)	6 (10.2%)	5 (11.4%)
Cycle 4	2 (10.0%)	4 (12.9%)	3 (16.7%)
At least one severe drug related[1] TEAE			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	1 (1.1%)	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
At least one TEAE with CTC grade ≥3			
Cycle 1	93 (55.7%)	86 (52.8%)	108 (65.9%)
Cycle 2	50 (59.5%)	42 (46.7%)	56 (65.1%)
Cycle 3	27 (62.8%)	25 (42.4%)	25 (56.8%)
Cycle 4	12 (60.0%)	12 (38.7%)	11 (61.1%)
At least one drug-related[1] TEAE with CTC grade ≥3			
Cycle 1	–	1 (0.6%)	–
Cycle 2	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.2%)
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Fatal TEAEs			
Cycle 1	–	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Cycle 2	–	1 (1.1%)	1 (1.2%)
Cycle 3	–	1 (1.7%)	–
Cycle 4	–	–	–
Withdrawn due to TEAE			
Cycle 1	–	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Cycle 2	–	–	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Withdrawn due to drug-related[1] TEAEs			
Cycle 1	–	–	–
Cycle 2	–	–	–
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
[1] 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 Table 84 改変

2.7.6.3.5.2　有害事象の表示

いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象を表 2.7.6.3.5.2-1 に示した. 発現割合が 2%未満の有害事象は SOC のみ示した.

発現割合の最も高い SOC は血液およびリンパ系障害であり，このうち貧血（PALO 10 μg/kg 群 46.1%，PALO 20 μg/kg 群 42.9%，オンダンセトロン群 44.5%，以下，同順），血小板減少症（25.7%，23.3%，26.2%），白血球減少症（25.7%，17.8%，30.5%），好中球減少症（26.3%，22.1%，18.9%），

発熱性好中球減少症（21.6%，20.9%，16.5%）の発現割合が高かった．これらの有害事象の大部分は抗悪性腫瘍剤の投与後に発現することが知られており，治験薬との因果関係が否定された．

投与群間で有害事象の発現割合に大きな差はなかった．

表 2.7.6.3.5.2-1　有害事象の発現割合（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Any SOC	143 (85.6%) 940	130 (79.8%) 828	145 (88.4%) 1043
Blood and lymphatic system disorders	105 (62.9%) 438	101 (62.0%) 362	111 (67.7%) 458
Anaemia	77 (46.1%) 128	70 (42.9%) 106	73 (44.5%) 122
Thrombocytopenia	43 (25.7%) 86	38 (23.3%) 72	43 (26.2%) 101
Leukopenia	43 (25.7%) 86	29 (17.8%) 66	50 (30.5%) 120
Neutropenia	44 (26.3%) 74	36 (22.1%) 64	31 (18.9%) 54
Febrile neutropenia	36 (21.6%) 44	34 (20.9%) 42	27 (16.5%) 42
Pancytopenia	6 (3.6%) 9	3 (1.8%) 4	6 (3.7%) 6
Lymphopenia	6 (3.6%) 6	3 (1.8%) 3	4 (2.4%) 4
Gastrointestinal disorders	57 (34.1%) 120	59 (36.2%) 127	68 (41.5%) 155
Vomiting	14 (8.4%) 22	18 (11.0%) 40	22 (13.4%) 31
Abdominal pain	17 (10.2%) 24	13 (8.0%) 16	18 (11.0%) 25
Stomatitis	11 (6.6%) 15	13 (8.0%) 15	13 (7.9%) 17
Diarrhoea	13 (7.8%) 14	8 (4.9%) 9	14 (8.5%) 17
Constipation	9 (5.4%) 10	10 (6.1%) 12	8 (4.9%) 9
Nausea	8 (4.8%) 10	6 (3.7%) 8	13 (7.9%) 19
Abdominal pain upper	2 (1.2%) 2	4 (2.5%) 4	6 (3.7%) 6
General disorders and administration site conditions	47 (28.1%) 75	38 (23.3%) 63	40 (24.4%) 68
Pyrexia	34 (20.4%) 47	22 (13.5%) 38	25 (15.2%) 45
Mucosal inflammation	8 (4.8%) 10	6 (3.7%) 13	6 (3.7%) 9
Investigations	39 (23.4%) 84	37 (22.7%) 82	36 (22.0%) 84
White blood cell count decreased	16 (9.6%) 23	18 (11.0%) 26	19 (11.6%) 28
Platelet count decreased	12 (7.2%) 16	12 (7.4%) 15	10 (6.1%) 20
Lymphocyte count decreased	4 (2.4%) 4	7 (4.3%) 9	6 (3.7%) 6
Neutrophil count decreased	3 (1.8%) 4	8 (4.9%) 10	6 (3.7%) 6
Alanine aminotransferase increased	4 (2.4%) 8	4 (2.5%) 4	7 (4.3%) 7
C-reactive protein increased	3 (1.8%) 4	4 (2.5%) 5	-
Haemoglobin decreased	4 (2.4%) 9	-	1 (0.6%) 1
Infections and infestations	31 (18.6%) 36	34 (20.9%) 46	43 (26.2%) 60
Infection	6 (3.6%) 6	3 (1.8%) 3	5 (3.0%) 8
Device related infection	3 (1.8%) 4	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Respiratory tract infection	-	4 (2.5%) 7	4 (2.4%) 4
Upper respiratory tract infection	1 (0.6%) 1	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Pneumonia	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1	4 (2.4%) 4
Nervous system disorders	23 (13.8%) 37	20 (12.3%) 24	24 (14.6%) 42
Headache	17 (10.2%) 24	9 (5.5%) 10	17 (10.4%) 29
Metabolism and nutrition disorders	21 (12.6%) 36	19 (11.7%) 34	21 (12.8%) 48
Hypokalaemia	8 (4.8%) 9	4 (2.5%) 6	6 (3.7%) 9
Hypoalbuminaemia	3 (1.8%) 5	5 (3.1%) 5	7 (4.3%) 12
Decreased appetite	3 (1.8%) 3	4 (2.5%) 4	3 (1.8%) 3
Hyponatraemia	2 (1.2%) 3	2 (1.2%) 2	5 (3.0%) 5
Hypocalcaemia	1 (0.6%) 4	2 (1.2%) 3	5 (3.0%) 7
Dehydration	1 (0.6%) 1	4 (2.5%) 4	2 (1.2%) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (12.6%) 24	16 (9.8%) 18	23 (14.0%) 29
Cough	8 (4.8%) 8	4 (2.5%) 4	9 (5.5%) 10
Epistaxis	5 (3.0%) 7	1 (0.6%) 1	6 (3.7%) 7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (9.6%) 22	11 (6.7%) 13	21 (12.8%) 26
Pain in extremity	6 (3.6%) 8	3 (1.8%) 3	9 (5.5%) 9
Back pain	2 (1.2%) 2	4 (2.5%) 4	4 (2.4%) 4

表 2.7.6.3.5.2-1　有害事象の発現割合（いずれかの投与群で 2%以上）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.4%) 13	13 (8.0%) 14	19 (11.6%) 22
Rash	3 (1.8%) 3	6 (3.7%) 6	1 (0.6%) 1
Vascular disorders	11 (6.6%) 13	4 (2.5%) 6	9 (5.5%) 10
Hypertension	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 3	6 (3.7%) 7
Cardiac disorders	7 (4.2%) 8	5 (3.1%) 6	8 (4.9%) 11
Sinus tachycardia	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	5 (3.0%) 7
Hepatobiliary disorders	5 (3.0%) 6	3 (1.8%) 3	8 (4.9%) 10
Hepatotoxicity	2 (1.2%) 2	-	4 (2.4%) 4
Liver disorder	1 (0.6%) 2	-	4 (2.4%) 4
Injury, poisoning and procedural complications	4 (2.4%) 4	8 (4.9%) 10	4 (2.4%) 6
Eye disorders	6 (3.6%) 6	4 (2.5%) 5	3 (1.8%) 3
Psychiatric disorders	5 (3.0%) 8	4 (2.5%) 4	2 (1.2%) 2
Ear and labyrinth disorders	3 (1.8%) 5	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Immune system disorders	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 4	1 (0.6%) 1
Renal and urinary disorders	2 (1.2%) 2	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Congenital, familial and genetic disorders	-	-	3 (1.8%) 5
Endocrine disorders	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	-
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	-	2 (1.2%) 2	-
Reproductive system and breast disorders	-	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Surgical and medical procedures	1 (0.6%) 1	-	-

Analysis population: Safety population
N = number of patients
n = Total number of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 85 改変

2.7.6.3.5.3　有害事象の分析

(1)　副作用の表示

副作用の発現割合を表 2.7.6.3.5.3-1 に示した.

いずれかの投与群において 2 名以上の患者で発現した副作用は, 頭痛（PALO 10 μg/kg 群 4 名, PALO 20 μg/kg 群 1 名，オンダンセトロン群 3 名，以下，同順），洞性頻脈（1 名，0 名，2 名），及び心電図 QT 延長（0 名，1 名，2 名）であった. 副作用の発現割合はいずれの投与群でも低く, 投与群間の明らかな違いは認められなかった.

表 2.7.6.3.5.3-1　副作用の発現割合（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Number of Patients with Drug-related[1]TEAE	9 (5.4%) 16	8 (4.9%) 10	10 (6.1%) 13
Nervous system disorders	4 (2.4%) 7	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 3
Headache	4 (2.4%) 5	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 3
Dizziness	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-
Dyskinesia	-	1 (0.6%) 1	-
Cardiac disorders	1 (0.6%) 2	-	2 (1.2%) 3
Sinus tachycardia	1 (0.6%) 1	-	2 (1.2%) 2
Conduction disorder	1 (0.6%) 1	-	1 (0.6%) 1
Investigations	-	1 (0.6%) 2	2 (1.2%) 3
Electrocardiogram QT prolonged	-	1 (0.6%) 2	2 (1.2%) 3
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Dermatitis allergic	-	1 (0.6%) 1	-
Skin disorder	-	1 (0.6%) 1	-
Urticaria	-	-	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-
Infusion site erythema	1 (0.6%) 1	-	-
Infusion site pain	-	1 (0.6%) 1	-
Infusion site reaction	1 (0.6%) 1	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	2 (1.2%) 2
Muscle spasms	-	-	1 (0.6%) 1
Musculoskeletal pain	-	-	1 (0.6%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1.2%) 4	-	-
Cough	1 (0.6%) 1	-	-
Dyspnoea	1 (0.6%) 1	-	-
Epistaxis	1 (0.6%) 2	-	-
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6%) 1	-	-
Thrombocytopenia	1 (0.6%) 1	-	-
Gastrointestinal disorders	-	1 (0.6%) 1	-
Diarrhoea	-	1 (0.6%) 1	-
Metabolism and nutrition disorders	-	1 (0.6%) 1	-
Dehydration	-	1 (0.6%) 1	-
Vascular disorders	-	-	1 (0.6%) 1
Hypertension	-	-	1 (0.6%) 1

Analysis population: Safety population

n = Total number of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.

% = Percentage of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.

E = Total number of drug related TEAEs for each SOC and PT

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 88 改変

副作用の発現割合（コース別）を表 2.7.6.3.5.3-2 に示した.

各投与群の副作用の発現割合は 1 コース（PALO 10 μg/kg 群，PALO 20 μg/kg 群，オンダンセトロン群，以下，同順）で 4.2%，4.3%，4.3%，2 コースで 3.6%，2.2%，4.7%，3 コース及び 4 コースではいずれの投与群も 0%であった.

表 2.7.6.3.5.3-2　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18
Number of patients with Related TEAE			
Cycle 1	7 (4.2%) 13	7 (4.3%) 7	7 (4.3%) 9
Cycle 2	3 (3.6%) 3	2 (2.2%) 3	4 (4.7%) 4
Cycle 3	–	–	–
Cycle 4	–	–	–
Nervous system disorders			
Cycle 1	3 (1.8%) 6	3 (1.8%) 3	2 (1.2%) 2
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	1 (1.2%) 1
Headache			
Cycle 1	3 (1.8%) 4	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	1 (1.2%) 1
Dizziness			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 1	-
Dyskinesia			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Cardiac disorders			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	-	2 (1.2%) 3
Sinus tachycardia			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	2 (1.2%) 2
Conduction disorder			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	1 (0.6%) 1
Investigations			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	1 (1.2%) 1
Electrocardiogram QT prolonged			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	1 (1.2%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Cycle 1	-	2 (1.2%) 2	1 (0.6%) 1
Dermatitis allergic			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Skin disorder	-		-
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Urticaria			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1	-
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Infusion site erythema			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Infusion site pain			
Cycle 1	-	1 (0.6%) 1	-
Infusion site reaction		-	-
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-

表 2.7.6.3.5.3-2　副作用の発現割合（コース別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Muscle spasms			
Cycle 1	-	-	1 (0.6%) 1
Musculoskeletal pain			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cycle 1	2 (1.2%) 4	-	-
Cough			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-
Dyspnoea			
Cycle 1	1 (0.6%) 1	-	-
Epistaxis			
Cycle 1	1 (0.6%) 2	-	-
Blood and lymphatic system disorders			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Thrombocytopenia			
Cycle 2	1 (1.2%) 1	-	-
Gastrointestinal disorders			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Diarrhoea			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Metabolism and nutrition disorders			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Dehydration			
Cycle 2	-	1 (1.1%) 1	-
Vascular disorders			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1
Hypertension			
Cycle 2	-	-	1 (1.2%) 1

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one drug related TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of drug related TEAEs for each SOC and PT
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 89 改変

グレード 3 以上の副作用の発現割合を表 2.7.6.3.5.3-3 に示した.

PALO 20 μg/kg 群の 1 名（0.6%）に認めたグレード 4 の下痢を除き，副作用はすべてグレード 3 以下であった.

表 2.7.6.3.5.3-3　副作用の発現割合（グレード 3 以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	CTC Grade	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%)
All SOCs				
	Grade 3	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
	Grade 4	0	1 (0.6)	0
	Grade 5	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia	Grade 3	1 (0.6)[C2]	0	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	Grade 4	0	1 (0.6)[C2]	0
General disorders and administration site conditions				
Infusion site pain	Grade 3	0	1 (0.6)[C1]	0
Investigations				
Electrocardiogram QT prolonged	Grade 3	0	1 (0.6)[C2]	0
Metabolism and nutrition disorders				
Dehydration	Grade 3	0	1 (0.6)[C2]	0
Vascular disorders				
Hypertension	Grade 3	0	0	1 (0.6)[C2]

Analysis population: Safety population
n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.
% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT.
C1 = Event reported during Cycle 1; C2 = Event reported during Cycle 2
Note: 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 Table 93 改変

(2)　年齢層別

有害事象の年齢層別の要約を表 2.7.6.3.5.3-4 に示した.

有害事象の発現割合は各年齢層で同様で，投与群間の差は認めなかった．また，グレード 3 以上の有害事象の発現割合は年齢による影響を受けないと考えられた.

表 2.7.6.3.5.3-4　有害事象の要約（年齢層別）（PALO-10-20）

Category Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49
At least one TEAE			
<2 years	13 (86.7%)	12 (80.0%)	14 (93.3%)
2 to <6 years	49 (89.1%)	47 (88.7%)	47 (85.5%)
6 to <12 years	39 (84.8%)	34 (75.6%)	41 (91.1%)
12 to <17 years	42 (82.4%)	37 (74.0%)	43 (87.8%)
At least one drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
2 to <6 years	4 (7.3%)	4 (7.5%)	2 (3.6%)
6 to <12 years	4 (8.7%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)
12 to <17 years	1 (2.0%)	–	5 (10.2%)
At least one serious TEAE			
<2 years	6 (40.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)
2 to <6 years	24 (43.6%)	19 (35.8%)	21 (38.2%)
6 to <12 years	18 (39.1%)	20 (44.4%)	21 (46.7%)
12 to <17 years	20 (39.2%)	19 (38.0%)	21 (42.9%)
At least one serious drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
At least one severe TEAE			
<2 years	6 (40.0%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)
2 to <6 years	14 (25.5%)	19 (35.8%)	14 (25.5%)
6 to <12 years	13 (28.3%)	14 (31.1%)	21 (46.7%)
12 to <17 years	19 (37.3%)	9 (18.0%)	12 (24.5%)
At least one severe drug related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
<2 years	10 (66.7%)	9 (60.0%)	12 (80.0%)
2 to <6 years	40 (72.7%)	40 (75.5%)	39 (70.9%)
6 to <12 years	28 (60.9%)	28 (62.2%)	39 (86.7%)
12 to <17 years	33 (64.7%)	31 (62.0%)	34 (69.4%)
At least one drug related TEAE with CTC grade >= 3			
<2 years	–	1 (6.7%)	–
2 to <6 years	1 (1.8%)	1 (1.9%)	–
6 to <12 years	–	1 (2.2%)	1 (2.2%)
Fatal TEAE			
2 to <6 years	–	1 (1.9%)	–
6 to <12 years	–	2 (4.4%)	–
12 to <17 years	–	–	3 (6.1%)
Withdrawn due to TEAE			
2 to <6 years	–	–	1 (1.8%)
6 to <12 years	–	2 (4.4%)	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
Note: 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 Table 95 改変

副作用の発現割合（年齢層別）を表 2.7.6.3.5.3-5 に示した.

副作用のうち，頭痛，洞性頻脈，及び心電図 QT 延長はいずれかの投与群において 2 名以上で発現したが, その他の副作用の発現例数は各年齢層 1 名で, 年齢層別の傾向は確認できなかった.

表 2.7.6.3.5.3-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
<2 years	15	15	15
2 to <6 years	55	53	55
6 to <12 years	46	45	45
12 to <17 years	51	50	49
Number of patients with Related TEAE			
<2 years	–	1 (6.7%) 2	–
2 to <6 years	4 (7.3%) 6	4 (7.5%) 4	2 (3.6%) 2
6 to <12 years	4 (8.7%) 8	3 (6.7%) 4	3 (6.7%) 6
12 to <17 years	1 (2.0%) 2	–	5 (10.2%) 5
Blood and lymphatic system disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1	–	–
Thrombocytopenia			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C2]	–	–
Cardiac disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 2	–	1 (1.8%) 1
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 2
Conduction disorder			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	–
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C1]
Sinus tachycardia			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	1 (1.8%) 1[C1]
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C1]
Gastrointestinal disorders			
<2 years	–	1 (6.7%) 1	–
Diarrhoea			
<2 years	–	1 (6.7%) 1[C2]	–
General disorders and administration site conditions			
2 to <6 years	1 (1.8%) 2	1 (1.9%) 1	–
Infusion site erythema			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C2]	–	–
Infusion site pain			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
Infusion site reaction			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	–	–
Investigations			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 2	2 (4.4%) 3
Electrocardiogram QT prolonged			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 2[C1/C2]	2 (4.4%) 3[C1/C2]
Metabolism and nutrition disorders			
<2 years	–	1 (6.7%) 1	–
Dehydration			
<2 years	–	1 (6.7%) 1[C2]	–
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2
Muscle spasms			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C1]
Musculoskeletal pain			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C2]

表 2.7.6.3.5.3-5　副作用の発現割合（年齢層別）（PALO-10-20）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT Age Stratification	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Nervous system disorders			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1	2 (3.8%) 2	1 (1.8%) 1
6 to <12 years	3 (6.5%) 6	1 (2.2%) 1	–
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2
Dizziness			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
6 to <12 years	1 (2.2%) 2[C1]	–	–
Dyskinesia			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1[C1]	–
Headache			
2 to <6 years	1 (1.8%) 1[C1]	1 (1.9%) 1[C1]	1 (1.8%) 1[C2]
6 to <12 years	3 (6.5%) 4[C1/C2]	–	–
12 to <17 years	–	–	2 (4.1%) 2[C1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
6 to <12 years	1 (2.2%) 2	–	–
12 to <17 years	1 (2.0%) 2	–	–
Cough			
12 to <17 years	1 (2.0%) 1[C1]	–	–
Dyspnoea			
12 to <17 years	1 (2.0%) 1[C1]	–	–
Epistaxis			
6 to <12 years	1 (2.2%) 2[C1]	–	–
Skin and subcutaneous tissue disorders			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1	–
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1	–
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1
Dermatitis allergic			
2 to <6 years	–	1 (1.9%) 1[C1]	–
Skin disorder			
6 to <12 years	–	1 (2.2%) 1[C1]	–
Urticaria			
12 to <17 years	–	–	1 (2.0%) 1[C1]
Vascular disorders			
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1
Hypertension			
6 to <12 years	–	–	1 (2.2%) 1[C2]

Analysis population: Safety population

n = Total number of subjects with at least one event for each SOC and PT.

% = Percent of subjects with at least one event for each SOC and PT within stratum.

E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.

C1 = Event occurring during Cycle 1; C2 = Event occurring during Cycle 2.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 96 改変

(3)　性別

有害事象の性別の要約を表 2.7.6.3.5.3-6 に示した.

各項目とも男性と女性での発現割合はおおむね同様で，男女間で認められた差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた.

表 2.7.6.3.5.3-6　有害事象の要約（性別）（PALO-10-20）

Category Gender	Palonosetron 10 mcg/kg n (%)	Palonosetron 20 mcg/kg n (%)	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%)
Total number of patients in stratum			
Female	77	88	66
Male	90	75	98
At least one TEAE			
Female	73 (94.8%)	69 (78.4%)	61 (92.4%)
Male	70 (77.8%)	61 (81.3%)	84 (85.7%)
At least one drug related[1] TEAE			
Female	6 (7.8%)	4 (4.5%)	6 (9.1%)
Male	3 (3.3%)	4 (5.3%)	4 (4.1%)
At least one serious TEAE			
Female	40 (51.9%)	30 (34.1%)	28 (42.4%)
Male	28 (31.1%)	32 (42.7%)	42 (42.9%)
At least one serious drug related[1] TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	1 (1.3%)	–
At least one severe TEAE			
Female	25 (32.5%)	23 (26.1%)	27 (40.9%)
Male	27 (30.0%)	23 (30.7%)	26 (26.5%)
At least one severe drug related[1] TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	1 (1.3%)	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
Female	60 (77.9%)	58 (65.9%)	54 (81.8%)
Male	51 (56.7%)	50 (66.7%)	70 (71.4%)
At least one drug related[1] TEAE with CTC grade >= 3			
Female	1 (1.3%)	1 (1.1%)	–
Male	–	2 (2.7%)	1 (1.0%)
Fatal TEAE			
Female	–	–	2 (3.0%)
Male	–	3 (4.0%)	1 (1.0%)
Withdrawn due to TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	2 (2.7%)	1 (1.0%)
Withdrawn due to drug related[1] TEAE			
Female	–	–	–
Male	–	–	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
[1] 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 Table 99

(4)　催吐性リスク別

有害事象の催吐性リスク別の要約を表 2.7.6.3.5.3-7 に示した.

各項目の発現割合は，MEC 投与患者では投与群間で類似し，HEC 投与患者では PALO 20 μg/kg 群は他の投与群よりおおむね低かった.

表 2.7.6.3.5.3-7　有害事象の要約（催吐性リスク別）（PALO-10-20）

Category Emetogenicity	Palonosetron 10 mcg/kg n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg n (%) E
Total number of patients in stratum			
HEC	54	49	51
MEC	112	114	113
LEC	1	–	–
At least one TEAE			
HEC	49 (90.7%) 275	37 (75.5%) 213	44 (86.3%) 265
MEC	93 (83.0%) 655	93 (81.6%) 615	101 (89.4%) 778
LEC	1 (100%) 10	–	–
At least one drug related[1] TEAE			
HEC	3 (5.6%) 4	1 (2.0%) 2	4 (7.8%) 5
MEC	6 (5.4%) 12	7 (6.1%) 8	6 (5.3%) 8
At least one serious TEAE			
HEC	23 (42.6%) 56	14 (28.6%) 33	17 (33.3%) 40
MEC	44 (39.3%) 109	48 (42.1%) 114	53 (46.9%) 142
LEC	1 (100%) 6	–	–
At least one serious drug related[1] TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	1 (0.9%) 2	–
At least one severe TEAE			
HEC	16 (29.6%) 44	12 (24.5%) 29	16 (31.4%) 34
MEC	36 (32.1%) 91	34 (29.8%) 105	37 (32.7%) 99
At least one severe drug related[1] TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	1 (0.9%) 2	–
At least one TEAE with CTC grade >= 3			
HEC	36 (66.7%) 147	28 (57.1%) 108	36 (70.6%) 137
MEC	74 (66.1%) 352	80 (70.2%) 353	88 (77.9%) 468
LEC	1 (100%) 5	–	–
At least one drug related[1] TEAE with CTC grade >= 3			
HEC	1 (1.9%) 1	1 (2.0%) 1	–
MEC	–	2 (1.8%) 3	1 (0.9%) 1
Fatal TEAE			
HEC	–	1 (2.0%) 1	1 (2.0%) 3
MEC	–	2 (1.8%) 5	2 (1.8%) 4
Withdrawn due to TEAE			
HEC	–	1 (2.0%) 1	–
MEC	–	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1
Withdrawn due to drug related[1] TEAE			
HEC	–	–	–
MEC	–	–	–

Analysis population: Safety population
n = Total number of patients with at least one TEAE.
% = Percentage of patients with at least one TEAE.
E = Number of Events
1 Drug Related AEs are AEs assessed by the Investigator as having definite, probable, possible, unassessable or missing relationship to study drug.
Note: Emetogenicity as defined at Cycle 1
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 97

2.7.6.3.5.4　死亡，その他の重篤な有害事象

死亡例一覧を表 2.7.6.3.5.4-1 に示した．

PALO 20 μg/kg 群では 3 名［2 歳男性（事象名：新生物進行），11 歳男性（事象名：心停止，意識消失，呼吸停止），9 歳男性（事象名：脳浮腫，出血性卒中，多臓器不全)］の死亡例が，オンダンセトロン群では 4 名の死亡例が報告されたが, PALO 10 μg/kg 群では死亡例は認められなかった．いずれも「関連なし」又は「多分関係なし」と判断された．

表 2.7.6.3.5.4-1　死亡例一覧（PALO-10-20）

Patient ID Gender	Age*	Treatment	Cycle Emetogenicity	MedDRA SOC MedDRA PT	Days from Last Dose	Relationship
634-5324 Male	2 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 3 HEC	Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) Neoplasm progression	21	Not related
652-5156 Male	11 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 2 MEC	Cardiac disorders Cardiac arrest	10	Not related
				Nervous system disorders Loss of consciousness	10	Not related
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory arrest	10	Not related
672-5358 Male	9 years	Palo 20 mcg/kg	Cycle 1 MEC	Nervous system disorders Brain oedema	1	Not related
				Nervous system disorders Hemorrhagic stroke	1	Not related
				General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	After observational period	Not related
515-5320 Female	15 years	Ondansetron	Cycle 1 HEC	General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	13	Unlikely
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary haemorrhage	13	Unlikely
				Infections and infestations Staphylococcal sepsis	13	Unlikely
542-5359 Female	13 years	Ondansetron	Cycle 1 MEC	Blood and lymphatic system disorders Febrile neutropenia	10	Not related
				Infections and infestations Candidiasis	16	Not related
				General disorders and administration site conditions Multi-organ failure	25	Not related
551-5282 Male	15 years	Ondansetron	Cycle 2 MEC	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory failure	28	Not related
551-5240 Female	2 years	Ondansetron	Cycle 1 MEC	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory failure	After observational period	Not related

Analysis population: Safety population

* Age: Age in years at randomization date.

Note: Day from Last Dose = Start date of AE - Date of last study drug adm given before start of AE.

第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Appendix 16.2.7.5 改変

いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.3.5.4-2 に，すべての重篤な有害事象を第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 試験 総括報告書 Table 14.3.1.4.1.1 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は，PALO 10 μg/kg 群 40.7%，PALO 20 μg/kg 群 38.0%，オンダンセトロン群 42.7%で，いずれの投与群でも同程度であった．SOC 別では，抗悪性腫瘍剤の投与時に多く認められる血液およびリンパ系障害（PALO 10 μg/kg 群 31.1%，PALO 20 μg/kg 群 30.1%，オンダンセトロン群 32.3%，以下，同順），次いで感染症および寄生虫症（9.0%，6.1%，10.4%）の報告が多かった．

治験薬との因果関係が疑われた事象は，PALO 20 μg/kg 群の 1 名に発現した．当該患者は 2 歳未満の男児で，下痢及び脱水は入院期間の延長を要したが，治療後に回復した．

表 2.7.6.3.5.4-2　重篤な有害事象（2%以上）（PALO-10-20）

MedDRA SOC MedDRA PT	Palonosetron 10 mcg/kg (N=167) n (%) E	Palonosetron 20 mcg/kg (N=163) n (%) E	Ondansetron 3x0.15 mg/kg (N=164) n (%) E
Any SOC	68 (40.7%) 171	62 (38.0%) 147	70 (42.7%) 182
Blood and lymphatic system disorders	52 (31.1%) 105	49 (30.1%) 89	53 (32.3%) 104
Febrile neutropenia	27 (16.2%) 31	30 (18.4%) 38	23 (14.0%) 35
Anaemia	17 (10.2%) 21	14 (8.6%) 17	15 (9.1%) 17
Neutropenia	12 (7.2%) 14	10 (6.1%) 13	11 (6.7%) 14
Thrombocytopenia	14 (8.4%) 17	8 (4.9%) 11	9 (5.5%) 11
Leukopenia	10 (6.0%) 12	4 (2.5%) 7	9 (5.5%) 16
Pancytopenia	6 (3.6%) 9	2 (1.2%) 2	6 (3.7%) 6
Infections and infestations	15 (9.0%) 16	10 (6.1%) 10	17 (10.4%) 23
Infection	4 (2.4%) 4	1 (0.6%) 1	3 (1.8%) 5
Gastrointestinal disorders	8 (4.8%) 9	7 (4.3%) 8	12 (7.3%) 14
Abdominal pain	4 (2.4%) 4	–	1 (0.6%) 1
General disorders and administration site conditions	10 (6.0%) 13	6 (3.7%) 6	11 (6.7%) 12
Pyrexia	6 (3.6%) 7	3 (1.8%) 3	7 (4.3%) 7
Investigations	9 (5.4%) 14	7 (4.3%) 12	4 (2.4%) 5
White blood cell count decreased	6 (3.6%) 9	6 (3.7%) 8	4 (2.4%) 4
Nervous system disorders	2 (1.2%) 2	5 (3.1%) 7	6 (3.7%) 7
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.6%) 2	5 (3.1%) 5	6 (3.7%) 6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.4%) 4	3 (1.8%) 3	3 (1.8%) 4

Analysis population: Safety population
N = Number of patients
n = Total number of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
% = Percentage of patients with at least one TEAE for each SOC and PT.
E = Total number of TEAEs for each SOC and PT.
第 5.3.5.1.3 項 PALO-10-20 CSR Table 102

2.7.6.3.5.5　臨床検査値，心電図，バイタルサイン

臨床検査値の結果は各投与群において同様で，安全性の懸念事項を示すものではなかった．治験薬との因果関係がある異常値として，PALO 10 μg/kg 群で血小板減少症が 1 名（0.6%）報告された．

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された心電図異常はほとんどなく，オンダンセトロン群で報告された洞性頻脈の 1 名のみが重篤であった．本剤に含有されるエデト酸ナトリウム（EDTA）による血中イオン化カルシウム濃度への影響や，EDTA 投与に起因すると考えられる低血圧，失神，低カルシウム血症，12 誘導心電図の変化は認められなかった．

バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）のベースラインからの変動は，おおむね各投与群において同様であった．副作用としては，オンダンセトロン群で高血圧が 1 名（0.6%）報告された．

2.7.6.3.6　考察及び試験全体の結論

本試験では，小児患者（新生児以上 17 歳未満）での HEC 又は MEC の単回及び繰り返し投与に伴う CINV の予防において，オンダンセトロンと本剤 2 用量の非劣性を検証した．

有効性の主要評価項目は，急性期 CR 率（FAS）とし，PALO 20 μg/kg 群のみがオンダンセトロンに対する非劣性を示した．主要評価項目に対する 3 つの副次解析の結果はいずれも主解析の結果と同様であり，有効性結果を裏付けるものであった．副次解析及び感度分析でも全体的に一貫した結果が得られており，結論の頑健性が示された．また，1 コースの遅発期 CR 率，全期間 CR 率，嘔吐なし，嘔吐性事象なし，及び制吐処置なしの患者の割合のいずれについても，PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して最も高かった．更に，2～4 コースのほとんどの期間でも，CR 率及び嘔吐なし，嘔吐性事象なし，及び制吐処置なしの患者の割合は，PALO 20 μg/kg 群が他の投与群と比較して最も高く，繰り返し投与においても本剤 20 μg/kg の有効性が維持されていた．有効性に関して，年齢層別，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別，性別，人種別，地域別で明確な差異がみられる傾向はなかったことから，本剤投与時の体重による用量調整の必要性が示された．これらより，HEC 又は MEC 投与開始 30 分前から 15 分かけて投与された PALO 20 μg/kg は，単回及び繰り返し投与を受ける小児患者での CINV 抑制に有効な治療法であることが確認された．

本剤を 15 分かけて静脈内投与した際のパロノセトロンの薬物動態プロファイルは，年齢層間及び本剤の 2 用量間でおおむね類似していると考えられた．血漿中濃度は本剤の点滴終了時に最高に達し，その後速やかに低下してから，約 20～30 時間（中央値）の $t_{1/2}$ で緩徐に消失した．

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たが，C_{max} は個体間変動が大きいため同様の傾向はみられなかった．体重補正なしのクリアランス及び分布容積は年齢に応じて増加する傾向にあったが，体重補正した分布容積では年齢層間及び用量間での明らかな差異はみられなかった．

年齢層間で $t_{1/2}$ や CL_{tot} 等，いくつかのパラメータに若干の違いが認められたが，その違いは個体間変動の範囲内であることや，年齢層間で個体データ分布に重なる部分が多いことから，パロノセトロンの薬物動態に対する年齢の影響は顕著ではないと考えられた．また，解析したパラメータのいずれにおいても，性別又は抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクによる大きな差異は認められなかった．したがって，小児患者において，個々の体重以外に用量を調整する必要はないと考えられた．

有害事象はいずれも抗悪性腫瘍剤の投与を受ける小児患者での発現がよく知られた事象で，年齢層別，性別，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク別に臨床的に意味のある差異は認められなかった．有害事象の種類は各投与群で同様で，発現割合は多くの事象で PALO 20 μg/kg 群が最も低かった．

副作用は 1 コース又は 2 コースに発現し，発現割合は，PALO 10 μg/kg 群 5.4%，PALO 20 μg/kg 群 4.9%，オンダンセトロン群 6.1%であった．本剤を繰り返し投与した際の安全性は良好と考えられた．

本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは，成人を対象とした試験結果及び 10 年にわたる各国での市販後安全性データと一致し，最大 4 コースの HEC 又は MEC 投与を受ける小児患者に対する重大なリスクは示唆されなかった．

以上より，CINV の予防に関して，本剤 20 μg/kg はオンダンセトロンに劣らない結果が得られた．本剤の忍容性は良好であり，安全性上もオンダンセトロンと臨床的に重要な差は認められな

かった．更に，小児患者での用量については，4 つの年齢層での有効性，安全性及び薬物動態の結果から，個々の患者の体重以外に調整の必要はないことが示唆された．

2.7.6.4　PALO-99-07 試験

2.7.6.4.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Double-blind Pediatric Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Single IV Doses of Palonosetron, 3.0 μg/kg or 10.0 μg/kg, in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.
小児患者を対象に化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する PALO 3.0 μg/kg，10.0 μg/kg 単回静脈内投与の安全性，薬物動態，有効性を評価する二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>米国，メキシコ</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>7 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2002 年 12 月 2 日（最初の患者の登録日）
2005 年 8 月 1 日（最終の患者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 III 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>・　高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）投与小児患者に，PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）3 μg/kg，10 μg/kg を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する．
・　HEC 又は MEC 投与小児患者に，本剤 3 μg/kg，10 μg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態及び有効性を評価する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験
割付調整因子は，年齢及び化学療法の催吐性とし，2 歳以上 17 歳以下の患者を割り付けた．更に，生後 28 日超 23 ヶ月以下の患者に非盲検下で本剤を投与した．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：登録例 72 名（非盲検下：12 名，ランダム化割付：60 名）
解析時：
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">非盲検下</td><td colspan="2">ランダム化割付</td></tr>
<tr><td></td><td>本剤
3 μg/kg</td><td>本剤
10 μg/kg</td><td>本剤
3 μg/kg</td><td>本剤
10 μg/kg</td></tr>
<tr><td>登録例（83 名）</td><td colspan="2">12 名</td><td colspan="2">71 名</td></tr>
<tr><td>Safety cohort（72 名）</td><td>6 名</td><td>6 名</td><td>29 名</td><td>31 名</td></tr>
<tr><td>PK cohort（71 名）</td><td>5 名</td><td>6 名</td><td>29 名</td><td>31 名</td></tr>
<tr><td>ITT cohort（72 名）</td><td>6 名</td><td>6 名</td><td>29 名</td><td>31 名</td></tr>
</table>
PK：Pharmacokinetics，ITT：Intent to treat</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>(1)　年齢が生後 28 日超（未熟児の場合は 128 日超）17 歳以下の男性又は女性
(2)　組織学的又は細胞学的に（脳腫瘍の場合は，画像により）悪性腫瘍と診断された
(3)　化学療法の施行歴は問わない
(4)　Day 1 に下記の HEC 又は MEC の単回投与が予定されている
［下記の HEC 又は MEC の投与は 24 時間を超えないこと（併用化学療法の場合は，各薬剤の投与間隔をあけない）．Day 2 に投与する他の抗悪性腫瘍剤は，Day 1 に投与した抗悪性腫瘍剤の投与開始時間から少なくとも 24 時間あけて投与する］：</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>選択基準</td><td>

MEC	HEC
アクチノマイシン-D	カルボプラチン
シクロホスファミド ≤750 mg/m^2	シクロホスファミド ＞750 mg/m^2
シタラビン 250～1000 mg/m^2	シタラビン ＞1000 mg/m^2
ドキソルビシン ≤60 mg/m^2	ドキソルビシン ＞60 mg/m^2
エピルビシン	カルムスチン
Hexamethylmelamine（日本未承認）	シスプラチン
イダルビシン	ダカルバジン
イホスファミド	メクロレタミン
メトトレキサート 250～1000 mg/m^2	メトトレキサート ＞1000 mg/m^2
イリノテカン	プロカルバジン
ミトキサントロン	ストレプトゾシン

下記の併用療法レジメンは，単回投与として取り扱う．

Day 1 に投与する 催吐性抗悪性腫瘍剤	Day 1 に併用する 催吐性抗悪性腫瘍剤
HEC	LEC，MEC，HEC
MEC	LEC，MEC

LEC：低度催吐性抗悪性腫瘍剤

(5) 同意能力を有する代諾者より，本試験への参加について文書による同意が得られている．患者本人による同意が必要かどうかは治験審査委員会（IRB）によって決定する（FDA interim Rule; Federal Register: Volume 66, Number 79, 20589-29600, 24 April 2001）．

(6) 妊娠可能な女性の場合，患者及び代諾者は試験開始前及び試験中に妊娠しないことの重要性について説明を受け，患者はスクリーニング時の妊娠検査で陰性であること．

(7) 肝機能異常を有する場合，治験担当医師が登録可能と判断した

</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>

(1) 本人又は家族が試験スケジュールを遵守できない

(2) 登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた，又は試験終了前に他の治験薬を投与予定である［Children’s Oncology Group により規定された化学療法レジメンは，治験薬として新医薬品（IND）に登録されていない限り，治験薬として扱わない］．

(3) 治験薬投与開始前 24 時間以内に以下を含む制吐作用を有する薬剤を投与した 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬，メトクロプラミド，フェノチアジン系薬剤（プロクロルペラジン，チエチルペラジン，ペルフェナジン），スコポラミン，ジフェンヒドラミン，マレイン酸クロルフェニラミン，トリメトベンズアミド，プロポフォール，不眠時のテマゼパム又はトリアゾラムを投与した場合を除くベンゾジアゼピン系薬剤，ハロペリドール，ドロペリドール，テトラヒドロカンナビノール，ナビロン，デキサメタゾン，ヒドロコルチゾン，メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンを含む副腎皮質ステロイド剤（外用及び吸入は除く）

(4) コントロール不良なてんかん症状を有しており，抗てんかん薬の投与が必要である（予防的投与は除く）

(5) 嘔吐，空嘔吐又は National Cancer Institute（NCI） Common Toxicity Criteria でグレード 2 又は 3 の悪心が治験薬投与前 24 時間以内に認められた

(6) 器質的疾患に起因する嘔吐を認める

(7) クレアチニン値が基準値上限を超えている

(8) 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬の使用が禁忌である

(9) Day 1 に副腎皮質ステロイド剤の投与が必要である

</td></tr>
</table>

用法・用量 ロット番号	治験薬は，本剤 0.25 mg 及び 0.75 mg 製剤を使用した． 本剤 3 μg/kg（上限 0.25 mg）又は本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg）を，HEC 又は MEC 投与 30 分前に 30 秒間かけて急速静注した．なお，本剤の調製後の溶液は外観上識別不能であった．また，Day 1 の制吐剤の予防的投与を禁止した．HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として 24 時間後であれば，必要に応じて標準的な制吐剤又は副腎皮質ステロイド剤の投与を許容した． 本剤 0.25 mg のロット番号（本剤 3 μg/kg 調製用）: HPA003，HPA032，HPF001 本剤 0.75 mg のロット番号（本剤 10 μg/kg 調製用）: HPB002，HPH001
治療期間	単回投与
評価基準	**安全性の評価** 安全性は，有害事象，身体検査，バイタルサイン（体重，心拍数，収縮期及び拡張期血圧），臨床検査，並びに 12 誘導心電図及びホルター心電図より評価した．なお，ホルター心電図は 2 歳以上 17 歳以下の患者で実施した． 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で評価した．副作用は，有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：不明又は評価不能 **有効性の評価** 有効性の評価項目は，以下とした． ・ 有効性の主要評価項目：催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間（急性期）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率 ・ 急性期の完全制御（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし又は軽度）（CC）率（6 歳以上 17 歳以下） ・ 急性期の嘔吐性事象の発現回数 ・ 初回嘔吐性事象発現までの時間 ・ 制吐処置が必要な患者の割合 ・ 急性期の悪心の重症度（6 歳以上 17 歳以下） ・ 初回制吐処置実施までの時間 ・ 治療成功期間（TTF） 急性期に発現した嘔吐性事象，制吐処置の使用，悪心の重症度を治験日記に記録した．治験日記は，患者本人のほか，家族や介護者が記録することを許容した． 催吐性事象の回数は，1 分未満の間隔で連続して発現する嘔吐，又は 5 分間に回数を問わず発生する空嘔吐を 1 回と定義した．また，空嘔吐と同時に 1 分未満に嘔吐が継続して発生する場合は，5 分間で 1 回とした． 悪心の重症度は，4 段階（Likert Scale：0.悪心なし，1.軽度，2.中等度，3.高度）で評価した．

解析方法

解析対象集団

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．

解析対象集団	定義
登録例	本試験に登録されたすべての患者の集団
Safety cohort	登録例のうち，本試験の初回コースで本剤が投与され，少なくとも 1 回安全性が評価された患者の集団
PK cohort	登録例のうち，本試験の初回コースで本剤が投与され，少なくとも 1 回薬物濃度測定結果が得られた患者の集団
ITT cohort	登録例のうち，本剤及び HEC 又は MEC が投与された患者の集団

安全性の解析

Safety cohort を対象に，ランダム化割付された患者及び非盲検の患者について，それぞれ投与群別（PALO 3 μg/kg 群及び 10 μg/kg 群）に解析した．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版］（MedDRA/J）v.5.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，発現割合と 95%信頼区間（Cl）を算出し，重症度を示した．更に，ランダム化割付された患者では，有害事象及び副作用の発現割合を実施医療機関別，2 つの年齢層別（2 歳以上 11 歳以下，12 歳以上 17 歳以下），性別及び HEC/MEC 別にサブグループ解析した．身体検査及びバイタルサインを要約した．バイタルサインは Visit 1 と比較した変動を，性別及び年齢層別（生後 28 日超 23 ヶ月以下，2 歳以上 11 歳以下，12 歳以上 17 歳以下）に算出した．臨床検査値は，年齢及び/又は性別による基準値を考慮し，シフトテーブルを用いて異常値と共に示した．

心電図は，心拍数，PR，RR，QRS，QT，Bazett 式による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）を算出した．各測定値及び各測定値に対する Visit 1 からの変化量の要約統計量（平均値，中央値，標準偏差，範囲及び平均値の 95% Cl）を算出し，波形の変動を含む心電図異常を有する患者数とその割合をそれぞれの Visit で項目別に示した．また，本剤投与後に認められた心電図異常を一覧表で示した．

ホルター心電図のデータを一覧表で示し，投与群別及び年齢層別に Visit 1 からの変動，心拍数の異常及び心調律の割合を集計した．

薬物動態の解析

PK cohort を対象に，ノンコンパートメントモデルを用いて，本剤及び代謝物 M9（パロノセトロン N-オキシド体）濃度を測定し，年齢層別及び投与量別に薬物動態パラメータを算出した．また，これらの薬物動態パラメータについて，要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，幾何平均及び CV%）を算出した．散布図を用いて，本剤の薬物動態における年齢，体重，性別及び投与量の影響を確認した．

有効性の解析

ITT cohort を対象に，ランダム化割付された患者及び非盲検の患者，並びにその両方の患者について，それぞれ投与群別に解析した．ランダム化割付された患者のみ，2 つの年齢層別（2 歳以上 11 歳以下，12 歳以上 17 歳以下），HEC/MEC 別及び性別によるサブグループ解

	析を実施した．CR 及び制吐処置に関する有効性一覧表は，実施医療機関ごとに作成された．すべての有効性評価項目は，HEC 又は MEC 投与後 24 時間で評価した．有効性の主要評価項目である CR 率に加えて，CC 率，嘔吐性事象発現回数，制吐処置の必要性及び悪心の重症度について，それぞれの 95% Cl を推定した．初回嘔吐性事象までの時間，初回制吐処置実施までの時間及び TTF は Kaplan-Meier 法を用いて推定した． **中間解析** 本試験では 3 回の中間解析を計画した．ランダム化割付された 12 歳以上 17 歳以下の最初の 12 名の患者を対象に薬物動態及び安全性を評価した．この結果より，2 歳以上 11 歳以下を含む患者の登録開始が Pediatric Advisory Committee（PAC）に承認された． 2 回目の中間解析では，本剤 3.0 μg/kg が投与された生後 28 日超 23 ヶ月以下の最初の 6 名の患者を対象に薬物動態及び安全性を評価した．この結果より，同年齢層の患者への本剤 10 μg/kg の投与開始が PAC に承認された． 3 回目の中間解析では，本剤 10 μg/kg が投与された生後 28 日超 23 ヶ月以下の 6 名の患者を対象に安全性を評価する予定であった．しかし，この 6 名の患者が登録された時点でランダム化割付されたすべての患者が試験を終了していたため，3 回目の中間解析は実施しなかった．

2.7.6.4.2　結果の概要

2.7.6.4.2.1　安全性の結果

(1)　有害事象

ランダム化割付された患者（2 歳以上 11 歳以下，12 歳以上 17 歳以下）の有害事象発現割合及び件数は，PALO 3 μg/kg 群で 79.3%（23/29 名）及び 124 件，PALO 10 μg/kg 群で 96.8%（30/31 名）及び 196 件であった．非盲検の患者（生後 28 日超 23 ヶ月以下）の有害事象発現割合及び件数は，PALO 3 μg/kg 群で 83.3%（5/6 名）及び 43 件，PALO 10 μg/kg 群で 100%（6/6 名）及び 13 件であった．

有害事象について，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群では，SOC 別では胃腸障害（48.3%）が最も発現割合が高く，次いで一般・全身障害および投与部位の状態（41.4%），血液およびリンパ系障害（37.9%）が高かった．PT 別（20%以上）では，貧血 NOS が最も発現割合が高く，次いで血小板減少症及び発熱が高かった．PALO 10 μg/kg 群では，SOC 別では血液およびリンパ系障害（67.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（67.7%）が最も発現割合が高かった．PT 別（20%以上）では，貧血 NOS が最も発現割合が高く，次いで発熱が高かった．非盲検の患者の PALO 3 μg/kg 群では，血液およびリンパ系障害（PT 別では血小板減少症）が最も発現割合が高く，次いで皮膚および皮下組織障害が高かったのに対し，PALO 10 μg/kg 群では，呼吸器，胸郭および縦隔障害（PT 別では鼻咽頭炎）が最も高かった．ランダム化割付された患者及び非盲検の患者を問わず，どちらの投与群においても，有害事象の大多数は軽度又は中等度であった

副作用は，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群で発熱及びそう痒症（各 1 名），PALO 10 μg/kg 群で疼痛（細分類不能，1 名）が認められた．

ランダム化割付された患者でのサブグループ解析では，すべてのサブグループにおいて，PALO 3 μg/kg 群より PALO 10 μg/kg 群で有害事象発現割合が高くなる傾向があった．更に，12 歳以上 17

歳以下より 2 歳以上 11 歳以下の年齢層，MEC より HEC 投与患者で有害事象発現割合がわずかに高かった．また，すべての女性患者に有害事象が認められたが，男性患者では，PALO 3 μg/kg 群より PALO 10 μg/kg 群で有害事象発現割合が高かった．

(2)　死亡，その他の重篤な有害事象

試験期間中の死亡例はなかった．

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.2.1-1 に示した．重篤な有害事象を発現した患者は 27 名 63 件であり，その内訳は，非盲検の患者の PALO 3 μg/kg 群で 5 名 7 件，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群で 8 名 19 件及び PALO 10 μg/kg 群で 14 名 37 件であった．全体では，PALO 3 μg/kg 群と PALO 10 μg/kg 群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった．

すべての投与群で最も多かった重篤な有害事象は，SOC 別には血液およびリンパ系障害，次いで一般・全身障害および投与部位の状態で，PT 別（2 名以上）には非盲検の患者の PALO 3 μg/kg 群で発熱性好中球減少症，汎血球減少症，発熱，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群で発熱，発熱性好中球減少症，貧血 NOS，好中球減少症，ランダム化割付された患者の PALO 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，低血圧 NOS の順であり，上記の有害事象はいずれも本剤との関連性は否定された．なお，試験中止に至った患者はいなかった．

表 2.7.6.4.2.1-1　重篤な有害事象（PALO-99-07）

System organ class Preferred term[1]	Open-label						Randomized						Total					
	Palonosetron 3.0 µg/kg (N = 6)			Palonosetron 10.0 µg/kg (N = 6)			Palonosetron 3.0 µg/kg (N = 29)			Palonosetron 10.0 µg/kg (N = 31)			Palonosetron 3.0 µg/kg (N = 35)			Palonosetron 10.0 µg/kg (N = 37)		
	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n
Any serious adverse event	5	83.3	7	0	0.0	0	8	27.6	19	14	45.2	37	13	37.1	26	14	37.8	37
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**66.7**	**4**	**0**	**0.0**	**0**	**6**	**20.7**	**8**	**9**	**29.0**	**9**	**10**	**28.6**	**12**	**9**	**24.3**	**9**
Febrile neutropenia	2	33.3	2	0	0.0	0	3	10.3	3	2	6.5	2	5	14.3	5	2	5.4	2
Pancytopenia	2	33.3	2	0	0.0	0	1	3.4	1	3	9.7	3	3	8.6	3	3	8.1	3
Anemia NOS	0	0.0	0	0	0.0	0	2	6.9	2	1	3.2	1	2	5.7	2	1	2.7	1
Neutropenia	0	0.0	0	0	0.0	0	2	6.9	2	3	9.7	3	2	5.7	2	3	8.1	3
General disorders and administration site conditions	**2**	**33.3**	**2**	**0**	**0.0**	**0**	**4**	**13.8**	**6**	**8**	**25.8**	**9**	**6**	**17.1**	**8**	**8**	**21.6**	**9**
Pyrexia	2	33.3	2	0	0.0	0	4	13.8	5	6	19.4	7	6	17.1	7	6	16.2	7
Infections and infestations	**1**	**16.7**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.4**	**1**	**5**	**16.1**	**5**	**2**	**5.7**	**2**	**5**	**13.5**	**5**
Sepsis NOS	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	4	12.9	4	1	2.9	1	4	10.8	4
Gastrointestinal disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.4**	**1**	**4**	**12.9**	**5**	**1**	**2.9**	**1**	**4**	**10.8**	**5**
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.4**	**1**	**1**	**3.2**	**1**	**1**	**2.9**	**1**	**1**	**2.7**	**1**
Investigations	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.4**	**1**	**1**	**3.2**	**1**	**1**	**2.9**	**1**	**1**	**2.7**	**1**
Renal and urinary disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.4**	**1**	**1**	**3.2**	**1**	**1**	**2.9**	**1**	**1**	**2.7**	**1**
Cardiac disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.2**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**2.7**	**1**
Immune system disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.2**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**2.7**	**1**
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.2**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**2.7**	**1**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**3.2**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**2.7**	**1**
Vascular disorders	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**2**	**6.5**	**2**	**0**	**0.0**	**0**	**2**	**5.4**	**2**
Hypotension NOS	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	6.5	2	0	0.0	0	2	5.4	2

Analysis population: Safety cohort

[1] SAEs that occurred in more that one patient in any treatment group

N = number of patients with findings in specified category

n = number of events

% = percentage of patients with findings in specified category

第 5.3.5.1.4 項 PALO-99-07 CSR Table 7.1-f 改変

(3)　臨床検査値，心電図，バイタルサイン

臨床検査値の有害事象発現割合は，非盲検の患者の PALO 3 μg/kg 群で 5/6 名及び PALO 10.0 μg/kg 群で 1/6 名に認められた．ランダム化割付された患者では，PALO 10 μg/kg 群（77.4%）が PALO 3 μg/kg 群（44.8%）より高かった．血液学的検査値異常が本剤投与後に認められたが，化学療法を受けている患者では典型的なものであり，投与群間で顕著な差はなかった．

また，ランダム化割付された患者のうち，PALO 3 μg/kg 群 1 名に心電図関連の非重篤な有害事象（左脚ブロック）が認められたが，心電図及びホルター心電図で顕著な異常変動を示した患者はいなかった．また，催不整脈事象のシグナルも検出されなかった．更に，心毒性のリスクも認めなかった．

バイタルサインでは，臨床的に意義のある変動を示した患者はいなかった．

2.7.6.4.2.2　薬物動態の結果

PK cohort 71 名を対象に薬物動態を評価した．本剤は静脈内投与後速やかに分布し，その後，緩徐に消失した．最高血漿中濃度（C_{max}），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}）を指標とする曝露量は，3 つの年齢層において，3.0～10.0 μg/kg で用量比例的な増加又は用量比例性をわずかに下回る増加を示す傾向にあった．クリアランス（CL）と定常状態における分布容積（V_{ss}）はいずれも年齢と共に増加する傾向がみられた．これらの増加は主に 3 つの年齢層間の体重の違いによるものと考えられた．CL 及び V_{ss} を体重で補正した場合（それぞれ単位として L/hr/kg 及び L/kg），評価したすべての年齢層及び投与量で，個々の患者の値の分布に明らかな違いはみられなかった．3 つの年齢層における消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 18～39 時間であり（個々の値の範囲は約 11～81 時間），投与量又は年齢に伴う違いはみられなかった．CL，V_{ss} 又は $t_{1/2}$ に対する性別の影響はなかった．

代謝物 M9 の濃度は用量比例的に上昇した．それぞれの投与量で，AUC_{last} により評価した曝露量は年齢層間で違いはみられなかった．代謝物 M9 の曝露量は本剤の 10%未満であった．また，本剤の濃度と心電図所見に相関関係はなかった．

2.7.6.4.2.3　有効性の結果

有効性の主要評価項目である急性期の CR 率は，PALO 10 μg/kg 群が PALO 3 μg/kg 群より高く，ランダム化割付された患者 60 名では，PALO 10 μg/kg 群及び PALO 3 μg/kg 群（以下，同順）でそれぞれ 45.2%及び 34.5%，非盲検の患者 12 名では 100%及び 50.0%，ランダム化割付された患者と非盲検の患者の併合解析では，54.1%及び 37.1%であった．

その他の有効性の評価項目（急性期の CC 率，及び嘔吐性事象の発現回数，初回嘔吐性事象発現までの時間，悪心の重症度）でも同様に，PALO 10 μg/kg 群は PALO 3 μg/kg 群より，良好な結果が得られた．

初回制吐処置実施までの時間の中央値は，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群では 23.87 時間であったが，これ以外の投与群ではいずれも 24 時間を超えていた．初回制吐処置実施までの時間の第 1 四分位点は，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 群が PALO 10 μg/kg 群よりわずかに長かったが，非盲検の患者ではこの逆であった．

TTF の中央値は，ランダム化割付された患者の PALO 10 μg/kg 群が PALO 3 μg/kg 群より長かったが，TTF の第 1 四分位点は PALO 10 μg/kg 群が PALO 3 μg/kg 群よりわずかに短かった．非盲検の患者では，どちらの投与群も中央値が 24 時間より長かった．

ランダム化割付された患者を対象とした年齢層別，性別及び HEC/MEC 別のサブグループ解析（投与群比較）では，急性期の CR 率は，2 歳以上 11 歳以下の患者では同程度であり（PALO 3 μg/kg 群 42.9% vs. PALO 10 μg/kg 群 41.2%，以下同順），12 歳以上 17 歳以下の患者では，PALO 10 μg/kg 群が高かった（26.7% vs. 50.0%）．男性患者では，PALO 10 μg/kg 群が高かったが（33.3% vs. 55.6%），女性患者では，PALO 3 μg/kg 群がわずかに高かった（36.4% vs. 30.8%）．また，MEC 投与患者（40.0% and 54.5%）が HEC 投与患者（31.6% and 40.0%）より高かった．有効性の副次評価項目に関する解析でも同様の傾向が認められた．

2.7.6.4.2.4　　考察及び試験全体の結論

有害事象の発現割合は，ランダム化割付された患者及び非盲検の患者を問わず，PALO 10 μg/kg 投与群が PALO 3 μg/kg 投与群より高い傾向であったが，副作用の発現割合は，ランダム化割付された患者の PALO 3 μg/kg 投与群で 6.9%（2/29）及び PALO 10 μg/kg 投与群で 3.2%（1/31）であり，非盲検の患者では認めなかった．

ランダム化割付された患者を対象とした年齢層別，HEC/MEC 別及び性別によるサブグループ解析でも，PALO 10 μg/kg 群が PALO 3 μg/kg 群より有害事象発現割合が高くなる傾向があった．更に，12 歳以上 17 歳以下より 2 歳以上 11 歳以下の年齢層，MEC より HEC 投与患者で有害事象発現割合がわずかに高かった．有害事象の大多数は軽度又は中等度であり，有害事象により試験を中止した患者はいなかった．心毒性のリスクはなく，バイタルサイン及び臨床検査値についても，安全性に問題はなかった．

本剤の曝露量は，おおむね用量比例的に増加し，$t_{1/2}$ は 21～37 時間であった．体重補正した CL 及び V_{ss}，並びに $t_{1/2}$ は，年齢，投与量及び性別による影響がなかったことが確認された．

有効性の主要評価項目である CR 率を含むすべての有効性評価項目では，本剤 10 μg/kg がより高い有効性を示した．

本試験の結果より，体重に基づいて本剤 10 μg/kg（上限 0.75 mg）を投与する必要があることが示唆された．HEC 又は MEC を投与した小児患者に，本剤 3～10 μg/kg を単回静脈内投与した際の安全性に問題はなく，良好な忍容性が示された．

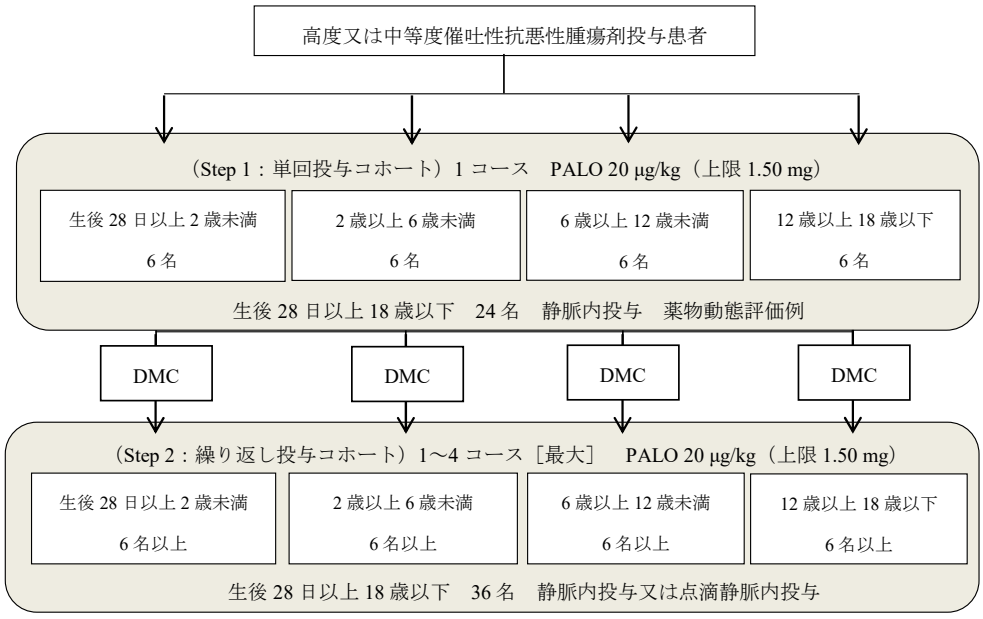
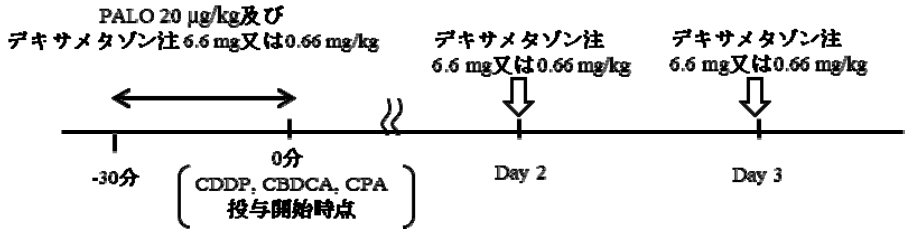
2.7.6.5　10037050 試験

2.7.6.5.1　試験方法の概略

表題	小児患者を対象とした PALO 第 III 相試験
実施地域	日本
実施施設	11 施設
実施期間	2016 年 12 月 1 日（最初の患者の組み入れ日） 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 III 相
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）を投与する小児患者を対象に，デキサメタゾン併用下で PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）を単回静脈内投与した際の HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率において，有効性を検討する． 副次目的 ・ HEC 又は MEC を投与する小児患者を対象に，デキサメタゾン併用下で本剤を単回及び繰り返し投与した際の有効性を検討する． ・ HEC 又は MEC を投与する小児患者を対象に，デキサメタゾン併用下で本剤を単回及び繰り返し投与した際の安全性を検討する． ・ 薬物動態評価例に本剤を単回静脈内投与した際のパロノセトロンの血漿中薬物動態を検討する．
試験方法	多施設共同，非対照，オープン試験
患者数	計画時 登録例 60 名［Full analysis set（FAS）として 54 名］ 解析時 登録例 60 名，治験薬投与例 58 名，FAS 58 名，Per protocol set（PPS）55 名，薬物動態評価例 24 名
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を本試験に登録することができる． (1) 同意取得時の年齢が生後 28 日以上 18 歳以下 (2) 体重が 3.2 kg 以上 (3) 下記の HEC 又は MEC を含む初回化学療法*1 が計画（又は実施）されている（連日投与*2 を除く）悪性腫瘍患者（組織学的，細胞学的又は画像等により確定診断がなされていること） ・ シスプラチン（CDDP） ・ カルボプラチン（CBDCA） ・ シクロホスファミド（CPA） *1 一連の初回化学療法であれば，2 回目以降の CDDP，CBDCA，CPA 投与時でも登録することができる． *2 連日投与とは，初回化学療法施行後 0～120 時間までに HEC 又は MEC が複数回投与されることと定義した．ただし，制吐薬適正使用ガイドラインで「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度 ＜30%）に該当する抗悪性腫瘍剤の連日投与は可とした． (4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance status（PS）が 0～2 である．

	10 歳未満の患者は，Lansky の PS を参考に ECOG PS にて評価した． (5) 3 ヶ月以上の生存が期待される (6) 登録前 7 日以内の臨床検査で以下の基準を満たす ・ 好中球数 ≥ 1000 /mm^3（血液がんは，≥ 500 /mm^3） ・ 血小板数 ≥ 75000 /mm^3（血液がんは，≥ 50000 /mm^3） ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） < 施設基準値上限 × 2.5 ・ 総ビリルビン ≤ 施設基準値上限 × 1.5 ・ クレアチニン ≤ 施設基準値上限 × 1.5 (7) 本人又は代諾者が試験中に避妊について同意した患者．また，初潮が始まっており，妊娠可能な女性の場合，スクリーニング検査時に妊娠検査（血清又は尿検査）が陰性である． (8) 本人及び代諾者から文書による同意（アセントを含む）が得られている
除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外する． (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 (2) 臓器疾患（胃幽門部狭窄，胃流出路閉塞，腸閉塞等を含む）又は頭蓋内圧亢進に起因する（原発性脳腫瘍，脳転移又は脳転移が疑われる症状，水頭症等）嘔吐がある (3) 重度な合併症（心不全，腎不全，肝不全，コントロール不良の糖尿病等）を有する (4) 薬物治療を要するてんかん発作を有する ただし，症状が安定しており，予防的に抗痙攣薬を投与している場合には登録することができる． (5) 嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の悪心が登録前 24 時間以内に認められる (6) 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬又はデキサメタゾン製剤に対して過敏症の既往がある (7) 活動性の感染症を有する (8) 登録前 7 日以内の 12 誘導心電図において補正 QT 間隔 Fridericia 式（QTcF） > 450 msec である (9) 過去に本剤の投与歴がある (10) 以下の制吐作用を有する薬剤を登録前 48 時間以内に投与した ・ Neurokinin 1（NK$_1$）受容体拮抗薬（アプレピタント，ホスアプレピタント） ・ 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬（オンダンセトロン，グラニセトロン等） ・ ドパミン D$_2$ 受容体拮抗薬（ドンペリドン，メトクロプラミド等） ・ ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間作動薬の頓用の場合には登録することができる）（ロラゼパム等） ・ フェノチアジン系薬剤（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） ・ ブチロフェノン系薬剤（ドロペリドール，ハロペリドール等） ・ セロトニン・ドパミン遮断薬（リスペリドン等） ・ 第一世代抗ヒスタミン薬［一般用医薬品（OTC）感冒薬，OTC アレルギー薬も含

	む：ただし，皮膚障害への使用等，局所への使用の場合には登録することができる］（クロルフェニラミン，シクリジン，ジフェンヒドラミン，ジメンヒドリナート，ヒドロキシジン等） ・ マオウやショウキョウの入っている漢方（葛根湯等） ・ その他（オクトレオチド，オランザピン，スコポラミン，ミルタザピン，モサプリド） (11) 副腎皮質ステロイドを登録前 72 時間以内に投与した ただし，プレドニゾロン換算 1 日 10 mg 以下の吸入ステロイド剤や皮膚障害への局所使用及び頭蓋内圧の減少のための使用は登録することができる． (12) 麻薬製剤を登録前 7 日以内に投与した ただし，登録前 8 日以前から用法・用量を変更せずに継続して使用している場合には登録することができる． また，静脈内投与時の麻薬製剤（ケタミン塩酸塩）は，治験薬投与開始前 4 日以前に投与する場合は登録することができる． (13) 手術又は放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は試験期間中に実施する予定がある ただし，放射線療法については，全身照射，上腹部照射，頭蓋照射，頭蓋脊髄照射，骨盤照射以外であれば登録することができる． (14) 妊婦，授乳婦又は試験期間中に妊娠を希望している (15) 6 歳未満の患者は登録前 90 日以内，6 歳以上の患者は登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた． (16) 本人及び代諾者が本試験の手順（治験日記の記載等）に関して協力する能力又は意思がない (17) 治験担当医師により本試験の対象として不適当と判断された
用法・用量 ロット番号	被験薬：本剤 0.75 mg 製剤（注射用バイアル製剤）を使用した． 用量及び投与方法：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）のうち，Step 1 の単回投与コホートの 6 名は安全性及び薬物動態評価例として，治験薬を 1 コースのみ静脈内投与した．各年齢層の観察期間が終了した時点で安全性データモニタリング委員会（DMC）を開催し，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，DMC の助言又は提言を受けて，治験依頼者が試験の継続又は中止若しくは治験実施計画書の変更等を決定することとした．治験依頼者が，試験継続を決定した年齢層は，以降に登録された患者（Step 2：繰り返し投与コホート）に最大 4 コースまで治験薬を静脈内投与又は点滴静脈内投与した．

用法・用量 ロット番号	 (1)　本剤 治験薬投与日（Day 1）： HEC 又は MEC 投与開始前 30 分から直前までに本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）を 30 秒以上かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与した. ただし，Step 1 の単回投与コホートの患者には，約 30 秒かけて静脈内投与した. (2)　デキサメタゾン 治験薬投与日（Day 1）： 【体重 10 kg 未満の場合】: HEC 又は MEC 投与開始前 30 分から直前までにデキサメタゾン 0.66 mg/kg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した. 【体重 10 kg 以上の場合】: HEC 又は MEC 投与開始前 30 分から直前までにデキサメタゾン 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した. Day 2～3： 【体重 10 kg 未満の場合】:デキサメタゾン 0.66 mg/kg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した. 【体重 10 kg 以上の場合】: デキサメタゾン 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した. (3)　HEC 又は MEC 治験薬投与日（Day 1）： 本剤及びデキサメタゾン投与後に HEC 又は MEC（CDDP，CBDCA，CPA）の投与を開始した.  本剤のロット番号：S5F702，S17H98

<table>
<tr><td>治療期間</td><td>Step 1：単回投与
Step 2：各コースの Day 1 に投与し，最大 4 コースまで繰り返す</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性の評価
嘔吐性事象及び悪心の発現状況，並びに制吐処置の実施状況により，症例報告書（CRF）の記載内容に基づいて，それぞれ下記の項目について有効性を判定した.
(1) CR：規定の期間中に嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）の発現がなく，制吐処置を実施していない患者
(2) 嘔吐なし：規定の期間中に嘔吐がない患者
(3) 嘔吐性事象なし：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない患者
嘔吐性事象：
1) 嘔吐：口から胃の内容物を 1 度又は続けて複数回排泄した行為
2) 空嘔吐：胃の内容物はないが，吐こうとした行為
ただし，吐き戻し*は，授乳後は生理的におこる行為であるため，12 ヶ月以下の患者の吐き戻しは，嘔吐性事象に該当しない.
*吐き戻し：突然，自然に咽頭又は口から胃の内容物を排泄した行為
(4) 制吐処置なし：規定の期間中に制吐処置を実施していない患者
(5) 悪心なし（6 歳以上の患者）：規定の期間中に悪心がない患者
(6) 治療成功期間：Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施のいずれか早い時間
(7) 初回嘔吐発現までの時間：Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐が発現するまでの時間
(8) 初回嘔吐性事象発現までの時間：Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間
(9) 初回制吐処置実施までの時間：Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始時刻を起点として，最初の制吐処置を実施するまでの時間

薬物動態の評価
薬物動態評価例に本剤を単回静脈内投与して得られた血漿中パロノセトロン濃度から薬物速度論的パラメータを算出し，各年齢層の小児患者における薬物動態を検討した.

安全性の評価
有害事象は CTCAE v 4.03-日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の基準を用いて重症度を評価した.</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
解析対象集団は以下のとおりとした.
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬が投与された患者の集団</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

解析対象集団	定義
FAS	治験薬投与例のうち，(1)及び(2)の両方を満たす患者の集団 (1) デキサメタゾンが投与された (2) Day 1 に選択基準(3)で規定された HEC 又は MEC が投与された
PPS	FAS のうち，以下のいずれかに該当する患者を除いた集団 (1) 選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した (2) 主要評価項目の測定がすべて又は一部欠測している (3) 治験薬，デキサメタゾンが「投与方法」の項に規定した用法・用量で投与されなかった (4) 有効性観察期間中に制吐処置を除く併用禁止薬又は併用禁止療法（手術又は放射線療法：全身照射，上腹部照射，頭蓋照射，頭蓋脊髄照射，骨盤照射）が実施された (5) その他，有効性評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱があった
薬物動態評価例	治験薬投与例のうち，薬物動態評価が実施されたすべての患者の集団 ただし，薬物動態評価に関わる治験実施計画書からの重大な逸脱が生じた患者は除く．

有効性の解析

主要評価項目の解析

1 コース目の全期間 CR 率について，以下の解析を行った．

(1)　主解析

FAS を対象に，全期間 CR 率及び 95%信頼区間（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．

(2)　主解析の感度分析

PPS を対象に，(1)に規定した解析を実施した．

FAS を対象に，欠測した評価時点が存在する場合，Last Observation Carried Forward （LOCF）にて補完して，(1)の解析を実施した．

副次評価項目の解析

有効性：FAS を対象として，主に以下の解析を行った．なお，2～4 コースの解析は，Step 2 の患者を対象に行った．

【1 コース】

(1)　抗悪性腫瘍剤投与開始後の各評価期間［0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0 ~120 時間（2～4 コースのみ），24～120 時間及び 24 時間ごと］の CR 率及び 95% CI を推定した．

(2)　嘔吐なしの患者の割合について，(1)と同様に解析した．

(3)　嘔吐性事象なしの患者の割合について，(1)と同様に解析した．

(4)　制吐処置なしの患者の割合について，(1)と同様に解析した．

(5) 悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者）について，(1)と同様に解析した．このとき割合の分母は解析集団のうち，6 歳以上の患者とした．

【2～4 コース】

(1) 抗悪性腫瘍剤投与開始後の各評価期間の CR 率及び 95% CI を推定した．

薬物動態の解析

薬物動態評価例は，Step 1 の単回投与コホートに登録された生後 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 歳以下の各年齢層 6 名とした．

血漿中パロノセトロンの濃度測定値を用いて，主に以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した．

- 投与直後の血漿中濃度（C_0）
- 血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 全身クリアランス（CL_{tot}）
- 消失相における分布容積（Vd_β）

血漿中薬物濃度は，年齢層ごとに各測定時点の平均値及び標準偏差を算出した．また，各薬物速度論的パラメータも年齢層ごとに平均値及び標準偏差を算出した．薬物動態報告書中にこれらの要約の一覧表を作成した．評価不能と判断されたパラメータは算出から除外した．

安全性の解析

治験薬投与例を対象に，以下の解析を行った．

(1) 有害事象

- 有害事象発現割合及び 95% CI を推定した．
- コースごとに有害事象発現割合及び 95% CI を推定した．
- 有害事象項目ごとに程度別の発現割合を算出した．
- 治験薬投与開始から安全性追跡期間終了日までに発現したすべての有害事象を患者別有害事象項目ごとに，有害事象名，コース，グレード，発現日，処置，有害事象の転帰，転帰日，治験薬との因果関係及び有害事象に関するコメントの一覧表を作成した．

(2) 副作用

- 有害事象と同様の解析を行った（一覧表の作成を除く）．

(3) 臨床検査値

- 各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した．
- 主な臨床検査項目の各患者の推移図を作成した．

(4) 心電図

- 患者ごとの 12 誘導心電図所見の一覧を示した．
- QTcF 間隔，心拍数について，各評価時点での測定値の要約量を算出した．
- QTcF 間隔，心拍数について，各評価時点での測定値のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．
- QTcF 間隔について，各評価時点での測定値を「450 msec 以下，450 msec を超える 480 msec 以下，480 msec を超える 500 msec 以下，500 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した．

	・ QTcF 間隔について，各評価時点での測定値のベースラインからの変化量を「30 msec 以下，30 msec を超える 60 msec 以下，60 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した. 投与状況：FAS を対象に，患者ごとの総投与量及び投与コース数の要約を示した.

2.7.6.5.2　対象患者

2.7.6.5.2.1　患者の内訳

本試験の患者の内訳を表 2.7.6.5.2.1-1 に示した．登録された患者は 60 名，治験薬を投与された患者は 58 名であった．適格性違反のため登録後投与前中止となった 2 名を除き，試験を中止した患者はいなかった．予定コースを完了した患者は 58 名であった．

Step 1 の単回投与コホートに登録された患者は 24 名であり，年齢層別では，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（以下，同順）で 6 名，6 名，6 名，6 名であった．Step 2 の繰り返し投与コホートに登録された患者は 36 名であり，年齢層別にそれぞれ 9 名，13 名，6 名，8 名であった．Step 2 の繰り返し投与コホートに登録された患者のうち本剤が 2 コース以上投与されたのは 7 名であり，年齢層別にそれぞれ 3 名，4 名，0 名，0 名であった．

表 2.7.6.5.2.1-1　患者の内訳（10037050）

	Analysis Population	28 days to < 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to <= 18 years N (%)	Total N (%)
Total	All enrolled population	15	19	12	14	60
	Enrolled, but not treated	1 (6.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
	All treated population	14 (93.3)	18 (94.7)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (96.7)
	Completed	14	18	12	14	58
	Discontinuation	1	1	0	0	2
Step1	All enrolled population	6	6	6	6	24
	Enrolled, but not treated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	All treated population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
	Completed	6	6	6	6	24
	Discontinuation	0	0	0	0	0
Step2	All enrolled population	9	13	6	8	36
	Enrolled, but not treated	1 (11.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
	All treated population	8 (88.9)	12 (92.3)	6 (100.0)	8 (100.0)	34 (94.4)
	Course 1	8	12	6	8	34
	Course 2	3	4	0	0	7
	Course 3	2	1	0	0	3
	Course 4	0	1	0	0	1
	Completed	8	12	6	8	34
	Discontinuation	1	1	0	0	2

Analysis population：All enrolled population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 10.1-1

2.7.6.5.2.2　治験実施計画書からの逸脱

重要な逸脱の要約を表 2.7.6.5.2.2-1 に示した．重要な逸脱の発現割合は各年齢層において同程度であった．

表 2.7.6.5.2.2-1　重要な逸脱の要約（10037050）

	Category of Important Protocol Deviation	28 days to < 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to <= 18 years N (%)	Total N (%)
All enrolled population		15	19	12	14	60
Important protocol deviation	No	14 (93.3)	18 (94.7)	10 (83.3)	14 (100.0)	56 (93.3)
	Yes	1 (6.7)	1 (5.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (6.7)
	1.GCP violation	0	1	0	0	1
	2.Violation of inclusion criteria	0	0	0	0	0
	3.Violation of exclusion criteria	0	0	1	0	1
	4.Lack of efficacy assessment	0	0	0	0	0
	5.Violation of administration procedure for PALO or Dexamethasone* (*except for administration time)	0	0	1	0	1
	6.Use of prohibited concomitant medication or therapy	1	0	0	0	1
	7.Met the criteria for drug administration discontinuation, but did not discontinue	0	0	0	0	0
	8.Other	0	0	0	0	0

Analysis population：All enrolled population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 10.2-1

2.7.6.5.2.3　解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6.5.2.3-1 に示した.

本試験の登録例は 60 名，治験薬投与例及び FAS はいずれも 58 名，PPS は 55 名であった．また，Step 1 に登録された各年齢層 6 名ずつの計 24 名を薬物動態評価例とした.

登録例のうち FAS から除外された患者は治験薬未投与の 2 名であり，年齢層別（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，以下，同順）に，1 名，1 名，0 名，0 名であった.

登録例のうち PPS から除外された患者は，年齢層別に 2 名，1 名，2 名，0 名であった．除外理由別では，治験薬未投与例の 2 名に加え，除外基準違反，本剤の投与違反，併用禁止薬違反が各 1 名であった.

主要評価項目は FAS 及び PPS，他の有効性の副次評価項目は FAS，薬物動態は薬物動態評価例を対象に解析した.

表 2.7.6.5.2.3-1　解析対象集団の構成（10037050）

Analysis Population	28 days to < 2 years N (%)	2 to < 6 years N (%)	6 to < 12 years N (%)	12 to <= 18 years N (%)	Total N (%)
All enrolled population	15	19	12	14	60
All treated population	14 (93.3)	18 (94.7)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (96.7)
Enrolled, but not treated	1 (6.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
FAS	14 (93.3)	18 (94.7)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (96.7)
Patients excluded from FAS	1 (6.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
PPS	13 (86.7)	18 (94.7)	10 (83.3)	14 (100.0)	55 (91.7)
Patients excluded from PPS	2 (13.3)	1 (5.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	5 (8.3)

Analysis population：All enrolled population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.1-1

2.7.6.5.2.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　人口統計学的特性

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.2.4-1 に示した.

患者の性別は，男性が 36 名（62.1%），女性が 22 名（37.9%）であり，年齢の中央値は 4.957 歳，体重の中央値は 16.70 kg，PS は 0 が 52 名（89.7%）であった.

表 2.7.6.5.2.4-1　人口統計学的特性（10037050）

Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Gender	Male	11 (78.6)	9 (50.0)	7 (58.3)	9 (64.3)	36 (62.1)
	Female	3 (21.4)	9 (50.0)	5 (41.7)	5 (35.7)	22 (37.9)
Age (years)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	1.239 (0.508)	3.836 (1.095)	9.040 (1.858)	15.601 (1.794)	7.126 (5.671)
	Median	1.225	3.627	8.872	15.307	4.957
	IQR [Q1 , Q3]	[0.865 , 1.693]	[3.099 , 4.589]	[7.586 , 10.671]	[14.159 , 17.027]	[2.030 , 11.734]
	Range [Min , Max]	[0.34 , 1.93]	[2.03 , 5.98]	[6.49 , 11.73]	[12.85 , 18.24]	[0.34 , 18.24]
Race*1	Asian/Oriental	14	18	12	14	58
	Japanese	13	16	12	14	55
	Non Japanese	1	2	0	0	3
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
	Caucasian/White	0	1	0	0	1
	Other	0	0	0	0	0
Height (cm)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	75.93 (5.63)	96.06 (8.04)	128.00 (10.97)	162.74 (8.92)	113.90 (33.91)
	Median	76.40	95.15	126.50	164.80	104.90
	IQR [Q1 , Q3]	[73.00 , 80.20]	[90.50 , 99.50]	[119.75 , 138.10]	[154.60 , 170.00]	[84.00 , 144.80]
	Range [Min , Max]	[64.1 , 82.5]	[84.0 , 112.1]	[112.6 , 145.6]	[144.8 , 174.9]	[64.1 , 174.9]
Weight (kg)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	9.92 (2.10)	14.64 (2.08)	25.60 (5.84)	50.69 (10.25)	24.47 (16.87)
	Median	9.60	13.90	24.50	51.80	16.70
	IQR [Q1 , Q3]	[9.30 , 11.80]	[12.70 , 16.20]	[21.60 , 29.40]	[47.00 , 54.90]	[12.40 , 32.80]
	Range [Min , Max]	[5.7 , 13.9]	[12.3 , 18.5]	[18.1 , 37.8]	[32.8 , 73.1]	[5.7 , 73.1]
BMI (kg/m^2)	N	14	18	12	14	58
	Mean (S.D.)	17.02 (1.88)	15.94 (1.95)	15.44 (1.52)	19.05 (3.03)	16.85 (2.52)
	Median	17.01	15.38	15.28	19.16	16.46
	IQR [Q1 , Q3]	[16.04 , 18.01]	[14.66 , 17.07]	[14.61 , 15.76]	[16.59 , 20.98]	[15.21 , 18.01]
	Range [Min , Max]	[13.9 , 20.9]	[11.9 , 20.9]	[13.6 , 19.6]	[13.7 , 23.9]	[11.9 , 23.9]
ECOG PS	0	12 (85.7)	18 (100.0)	10 (83.3)	12 (85.7)	52 (89.7)
	1	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
	2	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)

Analysis population：FAS

Race*1: Counted once or more per patient

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.2-1

(2)　疾患特性

FAS の疾患特性を表 2.7.6.5.2.4-2 に示した.

主な癌腫は，急性リンパ性白血病が 17 名（29.3%），網膜芽細胞腫が 10 名（17.2%），横紋筋肉腫が 10 名（17.2%），胚細胞腫瘍が 6 名（10.3%）であった．癌腫の割合は年齢層によって異なっており，これは主に各癌腫の好発年齢が影響していると考えられた.

表 2.7.6.5.2.4-2　疾患特性（10037050）

Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Cancer type	Bone sarcoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
	Ewing's sarcoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
	Germ cell tumor	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (25.0)	2 (14.3)	6 (10.3)
	Liver cancer	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	Neuroblastoma	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (5.2)
	Retinoblastoma	5 (35.7)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (17.2)
	Rhabdomyosarcoma	2 (14.3)	4 (22.2)	1 (8.3)	3 (21.4)	10 (17.2)
	ALL	2 (14.3)	5 (27.8)	6 (50.0)	4 (28.6)	17 (29.3)
	Anaplastic astrocytoma	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	Astrocytoma	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	LBL	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
	Neuroendocrine carcinoma	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	Optic pathway glioma	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	Small round cell sarcoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
Prior surgery	No	10 (71.4)	13 (72.2)	7 (58.3)	7 (50.0)	37 (63.8)
	Yes	4 (28.6)	5 (27.8)	5 (41.7)	7 (50.0)	21 (36.2)
Prior radiotherapy	No	14 (100.0)	17 (94.4)	11 (91.7)	12 (85.7)	54 (93.1)
	Yes	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	2 (14.3)	4 (6.9)
Prior chemotherapy	No	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (5.2)
	Yes	13 (92.9)	17 (94.4)	12 (100.0)	13 (92.9)	55 (94.8)
Experience of vomiting/retching due to prior chemotherapy*1	No	8 (61.5)	4 (23.5)	5 (41.7)	6 (46.2)	23 (41.8)
	Yes	5 (38.5)	13 (76.5)	7 (58.3)	7 (53.8)	32 (58.2)
Experience of nausea due to prior chemotherapy*1	No	-	-	2 (16.7)	2 (15.4)	4 (16.0)
	Yes	-	-	10 (83.3)	11 (84.6)	21 (84.0)

Analysis population: FAS
Experience of vomiting/retching due to prior chemotherapy*1, Experience of nausea due to prior chemotherapy*1: The patient with Prior chemotherapy = Yes
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.2-2

2.7.6.5.2.5　抗悪性腫瘍剤及びその他併用薬の投与状況

FAS を対象とした抗悪性腫瘍剤（併用薬を含む）の投与状況の要約を表 2.7.6.5.2.5-1 に示した.

1 コースの催吐性リスク別では，HEC が 10 名（17.2%），MEC が 48 名（82.8%）に投与された.

表 2.7.6.5.2.5-1　抗悪性腫瘍剤の投与状況（10037050）

Course	Item	Categories and Summary Statistics	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Course 1	Number of patients treated with PALO		14 (100.0)	18 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (100.0)
	Emetogenicity	HEC	3 (21.4)	4 (22.2)	1 (8.3)	2 (14.3)	10 (17.2)
		MEC	11 (78.6)	14 (77.8)	11 (91.7)	12 (85.7)	48 (82.8)
	Chemotherapeutic agents*1	CDDP	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (6.9)
		CBDCA	9 (64.3)	6 (33.3)	3 (25.0)	1 (7.1)	19 (32.8)
		CPA	5 (35.7)	12 (66.7)	9 (75.0)	11 (78.6)	37 (63.8)
	Total actual dose as CDDP*2 (mg/m^2)	N	1	1	0	2	4
		Mean (S.D.)	83.08 (-)	60.16 (-)	- (-)	93.94 (6.05)	82.78 (16.30)
		Median	83.08	60.16	-	93.94	86.37
		IQR [Q1 , Q3]	[83.08 , 83.08]	[60.16 , 60.16]	[- , -]	[89.66 , 98.22]	[71.62 , 93.94]
		Range [Min , Max]	[83.1 , 83.1]	[60.2 , 60.2]	[- , -]	[89.7 , 98.2]	[60.2 , 98.2]
	Total actual dose as CBDCA*2 (mg/m^2)	N	9	6	3	1	19
		Mean (S.D.)	351.13 (143.20)	525.93 (59.69)	453.70 (1.61)	449.52 (-)	427.70 (128.02)
		Median	366.15	558.98	452.87	449.52	449.52
		IQR [Q1 , Q3]	[325.40 , 399.81]	[455.52 , 568.10]	[452.67 , 455.56]	[449.52 , 449.52]	[366.15 , 550.22]
		Range [Min , Max]	[119.4 , 624.2]	[443.7 , 570.3]	[452.7 , 455.6]	[449.5 , 449.5]	[119.4 , 624.2]
	Total actual dose as CPA (mg/m^2)	N	5	12	9	11	37
		Mean (S.D.)	1183.67 (366.43)	1243.48 (465.60)	1049.54 (179.02)	1078.28 (112.73)	1139.11 (314.41)
		Median	1013.48	1025.65	991.96	1128.14	1013.48
		IQR [Q1 , Q3]	[1009.88 , 1531.73]	[995.59 , 1195.19]	[970.87 , 993.59]	[956.57 , 1174.86]	[979.32 , 1183.61]
		Range [Min , Max]	[759.3 , 1604.0]	[976.9 , 2287.7]	[915.3 , 1481.3]	[926.9 , 1203.1]	[759.3 , 2287.7]
Concomitant chemotherapy							
	No		4 (28.6)	5 (27.8)	4 (33.3)	3 (21.4)	16 (27.6)
	Yes		10 (71.4)	13 (72.2)	8 (66.7)	11 (78.6)	42 (72.4)
	VINCRISTINE SULFATE		8 (80.0)	10 (76.9)	2 (25.0)	6 (54.5)	26 (61.9)
	MERCAPTOPURINE		0 (0.0)	1 (7.7)	3 (37.5)	2 (18.2)	6 (14.3)
	DACTINOMYCIN		2 (20.0)	4 (30.8)	1 (12.5)	3 (27.3)	10 (23.8)
	METHOTREXATE		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)
	BLEOMYCIN HYDROCHLORIDE		1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.8)
	ETOPOSIDE		6 (60.0)	5 (38.5)	3 (37.5)	2 (18.2)	16 (38.1)
	CALCIUM FOLINATE		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)
	PIRARUBICIN HYDROCHLORIDE		1 (10.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
	IRINOTECAN HYDROCHLORIDE		0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

Analysis population：FAS
Chemotherapeutic agents*1: Counted once or more per patient
Total actual dose as CDDP*2 (mg/m^2), Total actual dose as CBDCA*2 (mg/m^2):
Using body height and weight (at the time of enrolled), calculate the body surface area from the following Du Bois equation, and add up the dose per body surface area.
Du Bois equation: BSA (m^2) = $Weight^{0.425}$ (kg) × $Height^{0.725}$ (cm) × 0.007184
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.3.2-1

2.7.6.5.3　有効性の結果

2.7.6.5.3.1　主要評価項目

(1)　主解析

主要評価項目である 1 コースにおける全期間 CR 率は 58.6%（95% CI : 44.9%～71.4%）であり，95% CI の下限が閾値 CR 率（30%）を上回った（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.5.3.1-1）.

表 2.7.6.5.3.1-1　全期間 CR 率（1 コース）（10037050）

Number of patients	58
Patients with CR	34 (58.6)
95% CI *1	[44.9 - 71.4]
p-value *2	<0.0001

Analysis population: FAS
95% CI *1: Clopper pearson
p-value *2: 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

(2)　主解析の感度分析

PPS を対象とした全期間 CR 率は 58.2%（95% CI : 44.1%～71.3%）であり，95% CI の下限が閾値 CR 率（30%）を上回った($p < 0.0001$). なお，欠測した評価時点は存在しなかったため，LOCF による補完及び解析は実施しなかった.

2.7.6.5.3.2　副次評価項目

2.7.6.5.3.2.1　有効性（1 コース）

(1)　評価期間別の CR 率

HEC 又は MEC 投与開始後 24 時間（急性期）CR 率は 72.4%（95% CI : 59.1%～83.3%），HEC 又は MEC 投与開始後 24～120 時間（遅発期）CR 率は 63.8%（95% CI : 50.1%～76.0%）であった.

(2)　嘔吐なしの患者の割合

急性期で 79.3%，遅発期で 74.1%，全期間で 65.5%であった.

(3)　嘔吐性事象なしの患者の割合

急性期で 72.4%，遅発期で 65.5%，全期間で 58.6%であった.

(4)　制吐処置なしの患者の割合

急性期で 93.1%，遅発期で 87.9%，全期間で 87.9%であった.

(5)　悪心なしの患者の割合（6 歳以上の患者）

急性期で 50.0%，遅発期で 42.3%，全期間で 34.6%であった.

2.7.6.5.3.2.2　有効性（2～4 コース）

6 歳以上の患者で 2 コース以降の治験薬投与を受けた患者はいなかった. コース別の患者数は，2 コースで 7 名，3 コースで 3 名，4 コースで 1 名であった.

全期間 CR 率は，2 コースで 71.4%，3 コースで 33.3%，4 コースで 0.0%であった.

2.7.6.5.3.3　部分集団の検討

1 コースの年齢層別の全期間 CR 率は，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，それぞれ 64.3%（9/14 名），61.1%（11/18 名），50.0%（6/12 名），57.1%（8/14 名）であり，おおむね同様であった（表 2.7.6.5.3.3-1）.

表 2.7.6.5.3.3-1　全期間 CR 率（1 コース，年齢層別）（10037050）

		Complete Response - First Course				
Phase (hrs)		Total (N=58)	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)
Overall phase (0-120)	Patients with CR	34 (58.6)	9 (64.3)	11 (61.1)	6 (50.0)	8 (57.1)
	95% CI *1	[44.9 - 71.4]	[35.1 - 87.2]	[35.7 - 82.7]	[21.1 - 78.9]	[28.9 - 82.3]

Analysis population: FAS
95% CI *1: Clopper pearson
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.1.1.3-1

1 コースの催吐性リスク別, 抗悪性腫瘍剤別, 性別での CR 率の要約を表 2.7.6.5.3.3-2 に示した.

催吐性リスク別の全期間 CR 率は, HEC で 20.0%（2/10 名）, MEC で 66.7%（32/48 名）であり, MEC の方が高かった.

抗悪性腫瘍剤別の全期間 CR 率は, CDDP で 25.0%（1/4 名）, CBDCA で 73.7%（14/19 名）, CPA（1500 mg/m^2 以上）で 16.7%（1/6 名）, CPA（1500 mg/m^2 未満）で 61.3%（19/31 名）であった.

性別の全期間 CR 率は, 男性で 61.1%（22/36 名）, 女性で 54.5%（12/22 名）であり, おおむね同様であった.

表 2.7.6.5.3.3-2　部分集団別の CR 率（1 コース）（10037050）

		Phase (hrs)		Total (N=58)	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)
Emetogenicity	HEC		Number of patients	10	3	4	1	2
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	5 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			95% CI *1	[18.7 - 81.3]	[9.4 - 99.2]	[19.4 - 99.4]	[0.0 - 97.5]	[0.0 - 84.2]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	2 (20.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			95% CI *1	[2.5 - 55.6]	[0.8 - 90.6]	[0.6 - 80.6]	[0.0 - 97.5]	[0.0 - 84.2]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	2 (20.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			95% CI *1	[2.5 - 55.6]	[0.8 - 90.6]	[0.6 - 80.6]	[0.0 - 97.5]	[0.0 - 84.2]
	MEC		Number of patients	48	11	14	11	12
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	37 (77.1)	9 (81.8)	11 (78.6)	8 (72.7)	9 (75.0)
			95% CI *1	[62.7 - 88.0]	[48.2 - 97.7]	[49.2 - 95.3]	[39.0 - 94.0]	[42.8 - 94.5]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	35 (72.9)	9 (81.8)	11 (78.6)	7 (63.6)	8 (66.7)
			95% CI *1	[58.2 - 84.7]	[48.2 - 97.7]	[49.2 - 95.3]	[30.8 - 89.1]	[34.9 - 90.1]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	32 (66.7)	8 (72.7)	10 (71.4)	6 (54.5)	8 (66.7)
			95% CI *1	[51.6 - 79.6]	[39.0 - 94.0]	[41.9 - 91.6]	[23.4 - 83.3]	[34.9 - 90.1]
Chemotherapeutic agents*	CDDP		Number of patients	4	1	1	0	2
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	2 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)
			95% CI *1	[6.8 - 93.2]	[2.5 - 100.0]	[2.5 - 100.0]	[-]	[0.0 - 84.2]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (25.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
			95% CI *1	[0.6 - 80.6]	[2.5 - 100.0]	[0.0 - 97.5]	[-]	[0.0 - 84.2]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	1 (25.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
			95% CI *1	[0.6 - 80.6]	[2.5 - 100.0]	[0.0 - 97.5]	[-]	[0.0 - 84.2]
	CBDCA		Number of patients	19	9	6	3	1
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	16 (84.2)	8 (88.9)	5 (83.3)	2 (66.7)	1 (100.0)
			95% CI *1	[60.4 - 96.6]	[51.8 - 99.7]	[35.9 - 99.6]	[9.4 - 99.2]	[2.5 - 100.0]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	16 (84.2)	8 (88.9)	6 (100.0)	1 (33.3)	1 (100.0)
			95% CI *1	[60.4 - 96.6]	[51.8 - 99.7]	[54.1 - 100.0]	[0.8 - 90.6]	[2.5 - 100.0]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	14 (73.7)	7 (77.8)	5 (83.3)	1 (33.3)	1 (100.0)
			95% CI *1	[48.8 - 90.9]	[40.0 - 97.2]	[35.9 - 99.6]	[0.8 - 90.6]	[2.5 - 100.0]
	CPA (>= 1500mg/m^2)		Number of patients	6	2	3	1	0
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	3 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (-)
			95% CI *1	[11.8 - 88.2]	[1.3 - 98.7]	[9.4 - 99.2]	[0.0 - 97.5]	[-]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)
			95% CI *1	[0.4 - 64.1]	[0.0 - 84.2]	[0.8 - 90.6]	[0.0 - 97.5]	[-]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)
			95% CI *1	[0.4 - 64.1]	[0.0 - 84.2]	[0.8 - 90.6]	[0.0 - 97.5]	[-]

表 2.7.6.5.3.3-2　部分集団別の CR 率（1 コース）（10037050）（続き）

		Phase (hrs)		Total (N=58)	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)
	CPA		Number of patients	31	3	9	8	11
	(< 1500mg/m^2)	Acute phase (0-24)	Patients with CR	22 (71.0)	2 (66.7)	6 (66.7)	6 (75.0)	8 (72.7)
			95% CI *1	[52.0 - 85.8]	[9.4 - 99.2]	[29.9 - 92.5]	[34.9 - 96.8]	[39.0 - 94.0]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	21 (67.7)	2 (66.7)	6 (66.7)	6 (75.0)	7 (63.6)
			95% CI *1	[48.6 - 83.3]	[9.4 - 99.2]	[29.9 - 92.5]	[34.9 - 96.8]	[30.8 - 89.1]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	19 (61.3)	2 (66.7)	5 (55.6)	5 (62.5)	7 (63.6)
			95% CI *1	[42.2 - 78.2]	[9.4 - 99.2]	[21.2 - 86.3]	[24.5 - 91.5]	[30.8 - 89.1]
Gender	Male		Number of patients	36	11	9	7	9
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	26 (72.2)	9 (81.8)	8 (88.9)	4 (57.1)	5 (55.6)
			95% CI *1	[54.8 - 85.8]	[48.2 - 97.7]	[51.8 - 99.7]	[18.4 - 90.1]	[21.2 - 86.3]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	22 (61.1)	7 (63.6)	7 (77.8)	4 (57.1)	4 (44.4)
			95% CI *1	[43.5 - 76.9]	[30.8 - 89.1]	[40.0 - 97.2]	[18.4 - 90.1]	[13.7 - 78.8]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	22 (61.1)	7 (63.6)	7 (77.8)	4 (57.1)	4 (44.4)
			95% CI *1	[43.5 - 76.9]	[30.8 - 89.1]	[40.0 - 97.2]	[18.4 - 90.1]	[13.7 - 78.8]
	Female		Number of patients	22	3	9	5	5
		Acute phase (0-24)	Patients with CR	16 (72.7)	2 (66.7)	6 (66.7)	4 (80.0)	4 (80.0)
			95% CI *1	[49.8 - 89.3]	[9.4 - 99.2]	[29.9 - 92.5]	[28.4 - 99.5]	[28.4 - 99.5]
		Delayed phase (24-120)	Patients with CR	15 (68.2)	3 (100.0)	5 (55.6)	3 (60.0)	4 (80.0)
			95% CI *1	[45.1 - 86.1]	[29.2 - 100.0]	[21.2 - 86.3]	[14.7 - 94.7]	[28.4 - 99.5]
		Overall phase (0-120)	Patients with CR	12 (54.5)	2 (66.7)	4 (44.4)	2 (40.0)	4 (80.0)
			95% CI *1	[32.2 - 75.6]	[9.4 - 99.2]	[13.7 - 78.8]	[5.3 - 85.3]	[28.4 - 99.5]

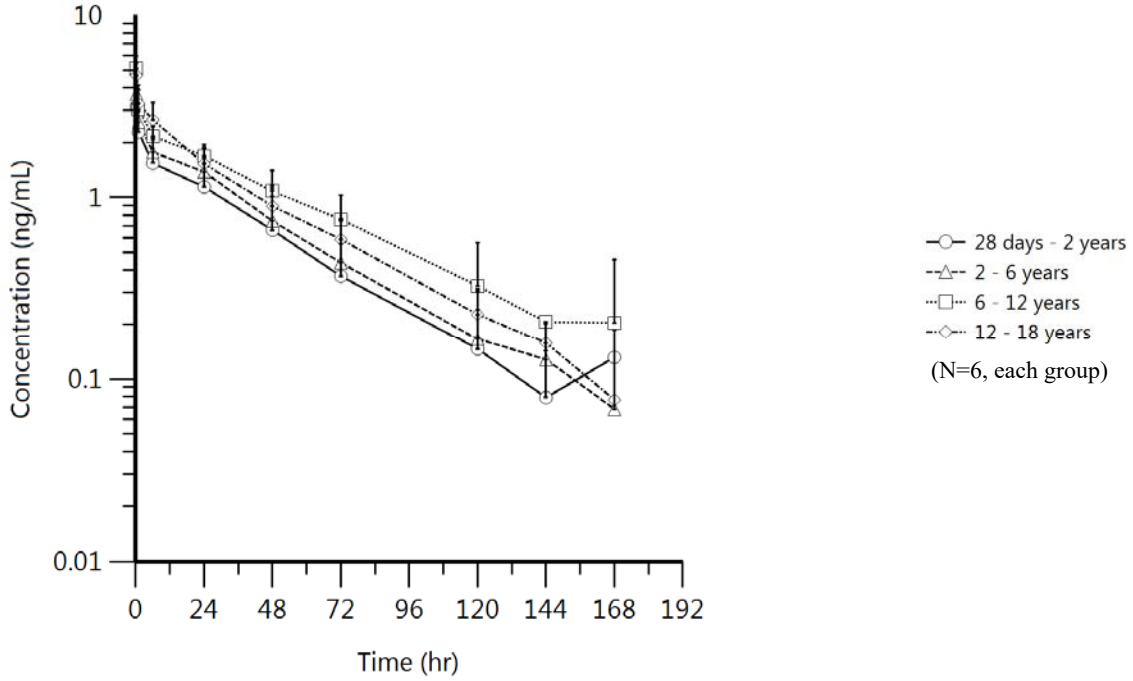
Analysis population: FAS
Chemotherapeutic agents*: Counted once or more per patient
95% CI *1: Clopper pearson
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.2.8-1

2.7.6.5.4　　薬物動態の結果

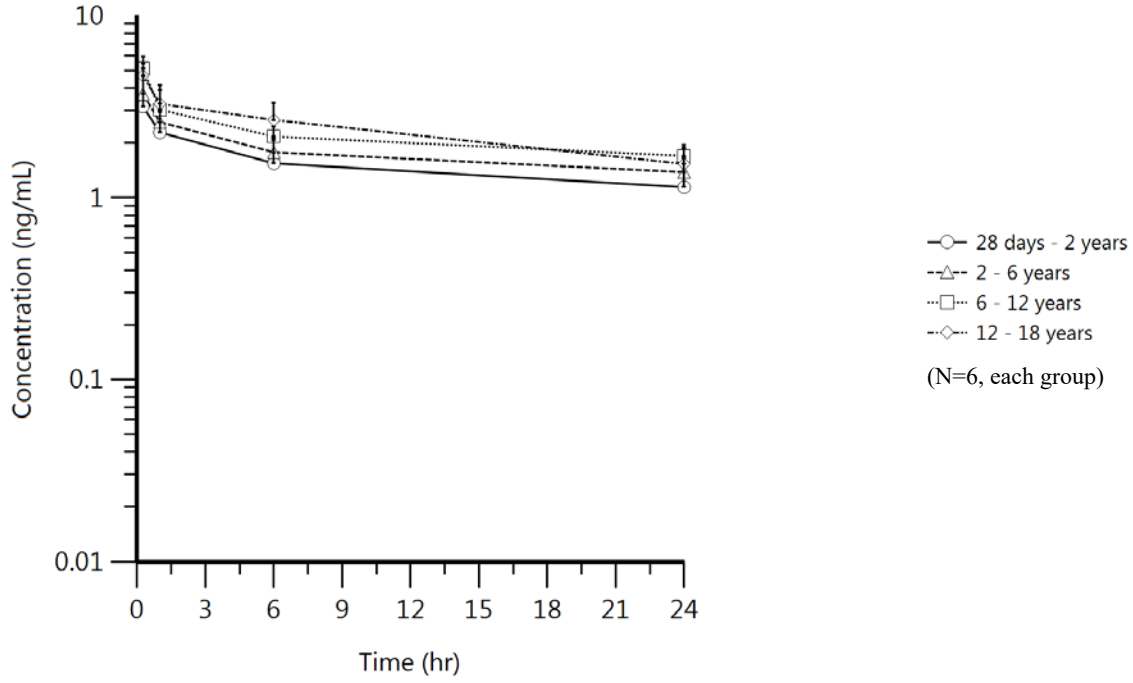
パロノセトロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.4-1 に示した.

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，以下同順）における薬物速度論的パラメータ（算術平均値±標準偏差）として，年齢層順に，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, $t_{1/2}$ がそれぞれ 37.9 ± 8.6, 32.2 ± 7.7，44.7 ± 26.6 及び 33.2 ± 4.2 hr，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 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 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 2.7.6.5.4-1）．一元配置分散分析にて各年齢層の薬物速度論的パラメータを比較した結果，C_0，$t_{1/2}$，AUC_{inf} は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，国内小児患者に体重あたりの用量で本剤を投与した場合，パロノセトロンの薬物動態に対する年齢の明らかな影響はないことが示唆された．（表 2.7.6.5.4-2）.

1) Whole profiles



2) 0 to 24 hr profiles



第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 図 11.4.4-1

図 2.7.6.5.4-1　パロノセトロンの血漿中濃度推移（10037050）

表 2.7.6.5.4-1　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（10037050）

Group	Subject Number	Parameter							
		C_0	$t_{1/2}$	AUC_{last}	AUC_{inf}	CL_{tot}	Weight-corrected CL_{tot}	Vd_β	Weight-corrected Vd_β
		(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(ng·hr/mL)	(L/hr)	(L/hr/kg)	(L)	(L/kg)
28 days to	N	6	6	6	6	6	6	6	6
< 2 years	Mean	3.57	37.9	86.7	93.1	2.16	0.262	119.2	14.14
	SD	1.91	8.6	39.9	41.3	1.00	0.147	72.9	9.07
	CV%	53.5	22.8	46.0	44.3	46.4	56.1	61.2	64.1
	Geometric Mean	3.17	36.9	77.3	83.7	2.01	0.232	107.1	12.38
	Geometric CV%	58.0	26.2	60.7	57.9	41.6	56.0	48.5	57.4
	Min	1.58	23.1	35.7	39.3	1.39	0.144	77.6	7.03
	Median	3.14	39.2	96.8	104.6	1.85	0.191	96.8	11.86
	Max	6.66	46.5	127.5	134.4	4.07	0.484	266.8	31.77
2 to	N	6	6	6	6	6	6	6	6
< 6 years	Mean	4.32	32.2	101.5	107.7	3.30	0.211	143.1	9.24
	SD	1.95	7.7	41.3	45.1	1.68	0.084	58.9	2.67
	CV%	45.1	24.0	40.7	41.9	50.8	39.7	41.1	28.9
	Geometric Mean	3.80	31.4	94.9	100.3	2.97	0.197	134.6	8.93
	Geometric CV%	69.4	23.5	41.4	43.1	54.3	43.7	38.5	29.3
	Min	1.15	25.0	58.5	60.8	1.44	0.109	87.4	6.35
	Median	4.30	29.4	91.7	99.1	2.80	0.203	130.1	9.39
	Max	7.05	42.0	167.7	180.1	6.09	0.327	252.0	13.55
6 to	N	6	6	6	5	5	5	5	5
< 12 years	Mean	6.19	44.7	144.3	140.7	3.83	0.146	187.9	7.06
	SD	1.27	26.6	36.3	30.4	0.79	0.030	48.5	1.06
	CV%	20.4	59.5	25.2	21.6	20.7	20.4	25.8	15.1
	Geometric Mean	6.09	40.3	140.6	138.1	3.76	0.144	183.0	7.00
	Geometric CV%	20.7	48.3	25.0	21.7	20.4	21.3	25.9	14.4
	Min	4.83	26.4	109.2	112.2	2.89	0.113	137.9	5.97
	Median	6.20	35.6	141.6	132.4	3.70	0.151	174.1	6.77
	Max	8.01	98.3	201.6	176.5	5.08	0.176	253.6	8.81
12 to	N	6	6	6	6	6	6	6	6
<= 18 years	Mean	5.29	33.2	128.8	135.4	7.74	0.153	372.6	7.27
	SD	0.729	4.2	27.1	27.8	1.45	0.036	92.6	1.49
	CV%	13.8	12.6	21.0	20.5	18.7	23.4	24.9	20.5
	Geometric Mean	5.25	33.0	126.3	132.8	7.63	0.150	363.3	7.14
	Geometric CV%	13.5	12.6	22.3	22.3	18.9	22.1	25.0	21.4
	Min	4.51	28.8	89.0	91.3	5.87	0.121	248.7	5.27
	Median	4.97	32.6	127.5	136.4	7.63	0.146	361.3	7.29
	Max	6.27	38.8	160.7	165.6	9.89	0.217	531.5	9.03

SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variation
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.4-1

表 2.7.6.5.4-2　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータにおける
年齢層間の一元配置分散分析（10037050）

Parameter	One-way analysis of variance						
	Source	DF	SS	MS	F value	P value	Result
C_0	Between groups	3	0.2999	0.1000	2.8550	0.0630	NS
	Residual error	20	0.7004	0.0350			
$t_{1/2}$	Between groups	3	0.0422	0.0141	0.8624	0.4768	NS
	Residual error	20	0.3264	0.0163			
AUC_{inf}	Between groups	3	0.1829	0.0610	2.2529	0.1152	NS
	Residual error	19	0.5142	0.0271			
CL_{tot}	Between groups	3	1.0654	0.3551	14.7125	0.0000	<0.05
	Residual error	19	0.4586	0.0241			
Weight-corrected CL_{tot}	Between groups	3	0.1684	0.0561	2.1294	0.1302	NS
	Residual error	19	0.5007	0.0264			
Vd_β	Between groups	3	0.9569	0.3190	13.9046	0.0000	<0.05
	Residual error	19	0.4358	0.0229			
Weight-corrected Vd_β	Between groups	3	0.2306	0.0769	3.6134	0.0322	<0.05
	Residual error	19	0.4041	0.0213			

Significant difference: p-value <0.05
DF: Degrees of freedom; SS: Sum of squares; MS: Mean square; NS: Not significant
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 11.4.4-2

2.7.6.5.5　安全性の結果

本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）は，HEC 又は MEC 投与開始前 30 分から直前までに 30 秒以上かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与された（Step 1 の単回投与コホートの患者には約 30 秒かけて静脈内投与）.

各年齢層 6 名の安全性及び薬物動態評価を受けた患者（Step 1 単回投与コホート）が 1 コースの観察期間を終了した時点で中間解析を実施し，各年齢層 6 名の 1 コースの安全性及び薬物動態を DMC で評価した．その結果，いずれの年齢層においても，治験実施計画書どおりに Step 2 への移行は可能と判断されたため，DMC の勧告に基づき繰り返し投与コホートの登録を開始した.

登録例のうち，Step 1 の単回投与コホートで本剤を 1 コースのみ投与された 24 名と，Step 2 の繰り返し投与コホートで本剤を最大 4 コース投与された 34 名の計 58 名（治験薬投与例）を対象に，安全性を評価した.

本剤は 58 名に投与され，そのうち 2 コース以上投与されたのは 6 歳未満の 7 名（12.1%）であった（表 2.7.6.5.5-1）.

なお，9 歳の患者 1 名に，規定用量より 0.01 mg 多い本剤 0.5 mg が投与され，過量投与として報告された.

表 2.7.6.5.5-1　コースごとの本剤投与患者数（10037050）

Course	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Course 1	14 (100.0)	18 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)	58 (100.0)
Course 2	3 (21.4)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Course 3	2 (14.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Course 4	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.2-1

2.7.6.5.5.1　有害事象の要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5.5.1-1 に示した.

有害事象は 58 名中 51 名（87.9%），副作用は 2 名（3.4%）に発現した．なお，本試験では，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.

治験薬の投与中止又は死亡に至る有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.5.5.1-1　有害事象の要約（10037050）

	N (%)
Number of patients	58
Any adverse events	51 (87.9)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)
Any serious adverse events	2 (3.4)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.1-1

2.7.6.5.5.2　有害事象の表示

有害事象の発現割合を表 2.7.6.5.5.2-1 に示した.

治験薬投与例の 58 名のうち, 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%（38 名），白血球数減少 50.0%（29 名），リンパ球数減少 32.8%（19 名），嘔吐 19.0%（11 名），血小板数減少 19.0%（11 名），食欲減退 15.5%（9 名），貧血 13.8%（8 名），便秘 12.1%（7 名），悪心 12.1%（7 名），ALT 増加 8.6%（5 名），発熱 6.9%（4 名），限局性浮腫 6.9%（4 名），下痢 5.2%（3 名），口内炎 5.2%（3 名），顔面浮腫 5.2%（3 名），AST 増加 5.2%（3 名），血中ナトリウム減少 5.2%（3 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.2%（3 名），ヘモグロビン減少 5.2%（3 名），背部痛 5.2%（3 名）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%（37 名），白血球数減少 48.3%（28 名），リンパ球数減少 31.0%（18 名），血小板数減少 15.5%（9 名），貧血 8.6%（5 名），ALT 増加 5.2%（3 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.2%（3 名），ヘモグロビン減少 5.2%（3 名）であった.

表 2.7.6.5.5.2-1　有害事象の発現割合（10037050）

MedDRA (ver.22.0)	(N=58) Adverse Events by Maximum Grade							
System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Any events	51 (87.9)	46 (79.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (5.2)	15 (25.9)	31 (53.4)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	10 (17.2)	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	8 (13.8)	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	23 (39.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (27.6)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retching	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.8)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised oedema	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	6 (10.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	4 (6.9)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin infection	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Varicella	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medication error	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Radial head dislocation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	48 (82.8)	46 (79.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	15 (25.9)	31 (53.4)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.6)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	3 (5.2)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (5.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	3 (5.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	19 (32.8)	18 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	10 (17.2)	8 (13.8)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	38 (65.5)	37 (63.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	9 (15.5)	28 (48.3)	0 (0.0)
Platelet count decreased	11 (19.0)	9 (15.5)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	29 (50.0)	28 (48.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	23 (39.7)	5 (8.6)	0 (0.0)
Urine ketone body present	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5.2-1　有害事象の発現割合（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0)	(N=58) Adverse Events by Maximum Grade							
System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Metabolism and nutrition disorders	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	9 (15.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	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)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (5.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin disorder	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	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

副作用の発現割合を表 2.7.6.5.5.2-2 に示した.

副作用は 2 名の患者に計 4 件認められた．13 歳の 1 名に急性膵炎（グレード 2）が，3 歳の 1 名に ALT 増加（グレード 2），AST 増加（グレード 2），及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 3）が認められた．発現割合が 2%以上の副作用は認められなかった.

表 2.7.6.5.5.2-2　副作用の発現割合（10037050）

MedDRA (ver.22.0)	(N=58) Treatment-related Adverse Events by Maximum Grade							
System Organ Class Preferred Term	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	Missing N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Any events	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

2.7.6.5.5.3　有害事象の分析

(1)　コース別

コース別の有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.3-1 に示した.

有害事象の発現割合は 1 コース 87.9% (51/58 名), 2 コース 85.7% (6/7 名), 3 コース 100% (3/3 名), 4 コース 100% (1/1 名) であった. グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 1 コース 79.3% (46/58 名), 2 コース 57.1% (4/7 名), 3 コース 100% (3/3 名), 4 コース 100% (1/1 名) であった.

表 2.7.6.5.5.3-1　有害事象の要約（コース別）（10037050）

	Course 1 N (%)	Course 2 N (%)	Course 3 N (%)	Course 4 N (%)	Total N (%)
Number of patients	58	7	3	1	58
Any adverse events	51 (87.9)	6 (85.7)	3 (100.0)	1 (100.0)	51 (87.9)
Any >= G3 adverse events	46 (79.3)	4 (57.1)	3 (100.0)	1 (100.0)	46 (79.3)
Any treatment-related adverse events	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Any serious adverse events	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	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 12.3.3.1-1

各コースで新規に発現した有害事象を表 2.7.6.5.5.3-2 に, 2 コース以降にグレードが悪化した有害事象を表 2.7.6.5.5.3-3 に示した.

2 コース以降に新たに発現した有害事象として皮膚感染, 皮膚擦過傷及び橈骨頭脱臼が認められた. コース別では, 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.

表 2.7.6.5.5.3-2　各コースで新規に発現した有害事象（10037050）

	Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	51 (87.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (87.9)
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	10 (17.2)
Anaemia	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	8 (13.8)
Febrile neutropenia	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	21 (36.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (39.7)
Abdominal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Constipation	5 (8.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Diarrhoea	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Nausea	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Retching	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Stomatitis	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Vomiting	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.0)
Anal inflammation	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	11 (19.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	12 (20.7)
Face oedema	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pyrexia	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (6.9)
Localised oedema	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)
Immune system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hypersensitivity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Infections and infestations	5 (8.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)
Nasopharyngitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin infection	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Upper respiratory tract infection	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Varicella	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Oral herpes	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (5.2)	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (8.6)
Medication error	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Contusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Wound	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin abrasion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
Radial head dislocation	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Investigations	48 (82.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (82.8)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Blood creatinine increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood glucose increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Blood potassium increased	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood sodium decreased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Haemoglobin decreased	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Lymphocyte count decreased	19 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (32.8)
Neutrophil count decreased	38 (65.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (65.5)
Platelet count decreased	11 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.0)
Weight decreased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
White blood cell count decreased	29 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (50.0)
Urine ketone body present	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.5)
Decreased appetite	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)
Back pain	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
Pain in jaw	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Nervous system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.5.5.3-2　各コースで新規に発現した有害事象（10037050）（続き）

	Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
Renal and urinary disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hydronephrosis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Acute kidney injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (5.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)
Pleural effusion	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Rhinorrhoea	1 (1.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Oropharyngeal pain	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)
Dermatitis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Dermatitis diaper	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pruritus	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Rash maculo-papular	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Skin disorder	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Urticaria	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Vascular disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Hypertension	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
The earliest onset course per adverse event per subject is counted.
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-2

表 2.7.6.5.5.3-3　2 コース以降にグレードが悪化した有害事象（10037050）

	Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	28 days to < 2 years (N=3) N (%)	2 to < 6 years (N=4) N (%)	6 to < 12 years (N=0) N (%)	12 to <= 18 years (N=0) N (%)	Total (N=7) N (%)
Any events	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Investigations	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)
Platelet count decreased	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	0 (-)	1 (14.3)

Analysis population：All treated population
N: Number of patients who treated after Course 2
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-3

副作用の発現割合は 1 コース 3.4%（2/58 名），2 コース 0.0%（0/7 名），3 コース 0.0%（0/3 名），4 コース 0.0%（0/1 名）であった．副作用はすべて 1 コースに発現しており，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（表 2.7.6.5.5.3-4）.

表 2.7.6.5.5.3-4　各コースで新規に発現した副作用（10037050）

	Treatment-related Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Course 1 (N=58) N (%)	Course 2 (N=7) N (%)	Course 3 (N=3) N (%)	Course 4 (N=1) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Pancreatitis acute	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Investigations	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
The earliest onset course per adverse event per subject is counted.
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.1-4

(2)　年齢層別

年齢層別の有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.3-5 に示した.

有害事象発現割合は生後 28 日以上 2 歳未満で 100%(14/14 名), 2 歳以上 6 歳未満で 77.8%(14/18 名), 6 歳以上 12 歳未満で 91.7%（11/12 名), 12 歳以上 18 歳以下で 85.7%（12/14 名）で各年齢層に大きな差異はなかった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが, 特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-5　有害事象の要約（年齢層別）（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

発現割合が全体で 2%以上の有害事象を年齢層別に表 2.7.6.5.5.3-6 に示した.

年齢層間で発現割合に 10%以上の差がある有害事象は, 好中球数減少[28 日以上 2 歳未満 71.4%, 2 歳以上 6 歳未満 72.2%，6 歳以上 12 歳未満 66.7%，12 歳以上 18 歳以下 50.0%（以下同順)]，白血球数減少（35.7%，50.0%，75.0%，42.9%)，リンパ球数減少（14.3%，22.2%，50.0%，50.0%)，嘔吐（28.6%，11.1%，25.0%，14.3%)，食欲減退（14.3%，5.6%，25.0%，21.4%)，貧血（28.6%，22.2%，0.0%，0.0%)，便秘（14.3%，5.6%，16.7%，14.3%)，悪心（7.1%，5.6%，25.0%，14.3%)，ALT 増加（0.0%，5.6%，16.7%，14.3%)，発熱（7.1%，5.6%，0.0%，14.3%)，限局性浮腫（7.1%，0.0%，8.3%，14.3%)，口内炎（0.0%，11.1%，0.0%，7.1%)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.0%，5.6%，0.0%，14.3%)，ヘモグロビン減少（14.3%，0.0%，8.3%，0.0%)，背部痛（0.0%，0.0%，8.3%，14.3%)，上気道感染（0.0%，11.1%，0.0%，0.0%)，血中カリウム増加（14.3%，0.0%，0.0%，0.0%）であった.

表 2.7.6.5.5.3-6　有害事象の発現割合（年齢層別，2%以上）（10037050）

	Adverse Events				
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	14 (100.0)	14 (77.8)	11 (91.7)	12 (85.7)	51 (87.9)
Blood and lymphatic system disorders					
Anaemia	4 (28.6)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.8)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders					
Constipation	2 (14.3)	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (14.3)	7 (12.1)
Diarrhoea	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Nausea	1 (7.1)	1 (5.6)	3 (25.0)	2 (14.3)	7 (12.1)
Retching	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
Stomatitis	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (5.2)
Vomiting	4 (28.6)	2 (11.1)	3 (25.0)	2 (14.3)	11 (19.0)
General disorders and administration site conditions					
Face oedema	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
Pyrexia	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (6.9)
Localised oedema	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (14.3)	4 (6.9)
Infections and infestations					
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Investigations					
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (14.3)	5 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Blood creatinine increased	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood potassium increased	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Blood sodium decreased	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (7.1)	3 (5.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (5.2)
Haemoglobin decreased	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.2)
Lymphocyte count decreased	2 (14.3)	4 (22.2)	6 (50.0)	7 (50.0)	19 (32.8)
Neutrophil count decreased	10 (71.4)	13 (72.2)	8 (66.7)	7 (50.0)	38 (65.5)
Platelet count decreased	3 (21.4)	4 (22.2)	2 (16.7)	2 (14.3)	11 (19.0)
White blood cell count decreased	5 (35.7)	9 (50.0)	9 (75.0)	6 (42.9)	29 (50.0)
Urine ketone body present	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders					
Decreased appetite	2 (14.3)	1 (5.6)	3 (25.0)	3 (21.4)	9 (15.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (14.3)	3 (5.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Rhinorrhoea	1 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)	2 (3.4)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-2

副作用の発現割合は生後 28 日以上 2 歳未満で 0.0%（0/14 名），2 歳以上 6 歳未満で 5.6%（1/18 名），6 歳以上 12 歳未満で 0.0%（0/12 名），12 歳以上 18 歳以下で 7.1%（1/14 名）で，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，特異的な傾向はみられなかった．（表 2.7.6.5.5.3-5 及び表 2.7.6.5.5.3-7）．

表 2.7.6.5.5.3-7　副作用の発現割合（年齢層別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Treatment-related Adverse Events 28 days to < 2 years (N=14) N (%)	2 to < 6 years (N=18) N (%)	6 to < 12 years (N=12) N (%)	12 to <= 18 years (N=14) N (%)	Total (N=58) N (%)
Any events	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (3.4)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (1.7)
Investigations	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.2-3

(3)　性別

性別の有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.3-8 に示した.

有害事象の発現割合は男性 83.3%（30/36 名），女性 95.5%（21/22 名）であった.

性別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-8　有害事象の要約（性別）（10037050）

	Male N (%)	Female N (%)
Number of patients	36	22
Any adverse events	30 (83.3)	21 (95.5)
Any >= G3 adverse events	27 (75.0)	19 (86.4)
Any treatment-related adverse events	1 (2.8)	1 (4.5)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (4.5)
Any serious adverse events	0 (0.0)	2 (9.1)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	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

有害事象の発現割合を性別に表 2.7.6.5.5.3-9 に示した.

女性で男性より発現割合が 10%以上高かった有害事象は，貧血（男性 8.3%，女性 22.7%，以下同順），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.0%，13.6%），白血球数減少（36.1%，72.7%）であった.

男性で女性より発現割合が 10%以上高かった有害事象は，便秘（男性 16.7%，女性 4.5%，以下同順），食欲減退（22.2%，4.5%）であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-9　有害事象の発現割合（性別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Male (N=36) N (%)	 Female (N=22) N (%)
Any events	30 (83.3)	21 (95.5)
Blood and lymphatic system disorders	4 (11.1)	6 (27.3)
Anaemia	3 (8.3)	5 (22.7)
Febrile neutropenia	1 (2.8)	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	14 (38.9)	9 (40.9)
Abdominal pain	0 (0.0)	1 (4.5)
Constipation	6 (16.7)	1 (4.5)
Diarrhoea	2 (5.6)	1 (4.5)
Nausea	4 (11.1)	3 (13.6)
Pancreatitis acute	1 (2.8)	0 (0.0)
Retching	1 (2.8)	1 (4.5)
Stomatitis	1 (2.8)	2 (9.1)
Vomiting	6 (16.7)	5 (22.7)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (4.5)
General disorders and administration site conditions	6 (16.7)	6 (27.3)
Face oedema	1 (2.8)	2 (9.1)
Malaise	2 (5.6)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (4.5)
Pyrexia	2 (5.6)	2 (9.1)
Localised oedema	2 (5.6)	2 (9.1)
Immune system disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (2.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	2 (5.6)	4 (18.2)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (4.5)
Skin infection	1 (2.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	1 (2.8)	1 (4.5)
Varicella	0 (0.0)	1 (4.5)
Oral herpes	0 (0.0)	1 (4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (8.3)	2 (9.1)
Medication error	0 (0.0)	1 (4.5)
Contusion	0 (0.0)	1 (4.5)
Wound	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin abrasion	1 (2.8)	0 (0.0)
Radial head dislocation	1 (2.8)	0 (0.0)
Investigations	29 (80.6)	19 (86.4)
Alanine aminotransferase increased	3 (8.3)	2 (9.1)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.8)	2 (9.1)
Blood creatinine increased	2 (5.6)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (2.8)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (5.6)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	1 (2.8)	2 (9.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	3 (13.6)
Haemoglobin decreased	2 (5.6)	1 (4.5)
Lymphocyte count decreased	12 (33.3)	7 (31.8)
Neutrophil count decreased	23 (63.9)	15 (68.2)
Platelet count decreased	7 (19.4)	4 (18.2)
Weight decreased	1 (2.8)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	13 (36.1)	16 (72.7)
Urine ketone body present	0 (0.0)	2 (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	8 (22.2)	1 (4.5)
Decreased appetite	8 (22.2)	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (8.3)	1 (4.5)
Back pain	3 (8.3)	0 (0.0)
Pain in jaw	0 (0.0)	1 (4.5)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (4.5)
Headache	0 (0.0)	1 (4.5)

表 2.7.6.5.5.3-9　有害事象の発現割合（性別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Male (N=36) N (%)	 Female (N=22) N (%)
Renal and urinary disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (2.8)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (2.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.6)	2 (9.1)
Pleural effusion	1 (2.8)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (13.9)	2 (9.1)
Dermatitis	1 (2.8)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (2.8)	0 (0.0)
Pruritus	1 (2.8)	1 (4.5)
Rash maculo-papular	1 (2.8)	0 (0.0)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (4.5)
Urticaria	1 (2.8)	0 (0.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (4.5)
Hypertension	0 (0.0)	1 (4.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.3-2

副作用の発現割合は男性 2.8%（1/36 名），女性 4.5%（1/22 名）で，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，特異的な傾向はみられなかった．（表 2.7.6.5.5.3-8 及び表 2.7.6.5.5.3-10）.

表 2.7.6.5.5.3-10　副作用の発現割合（性別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Treatment-related Adverse Events Male (N=36) N (%)	 Female (N=22) N (%)
Any events	1 (2.8)	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	1 (2.8)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.8)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	1 (4.5)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.3-3

(4)　催吐性リスク別

催吐性リスク別の有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.3-11 に示した.

有害事象の発現割合は HEC で 90.0%（9/10 名），MEC で 87.5%（42/48 名）であった.

催吐性リスク別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-11　有害事象の要約（催吐性リスク別）（10037050）

	HEC N (%)	MEC N (%)
Number of patients	10	48
Any adverse events	9 (90.0)	42 (87.5)
Any >= G3 adverse events	8 (80.0)	38 (79.2)
Any treatment-related adverse events	1 (10.0)	1 (2.1)
Any >= G3 treatment-related adverse events	1 (10.0)	0 (0.0)
Any serious adverse events	1 (10.0)	1 (2.1)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-1

有害事象の発現割合を催吐性リスク別に表 2.7.6.5.5.3-12 に示した.

催吐性リスク別の発現割合として，中等度催吐性と比べ高度催吐性の方が 20%以上高かった事象は，貧血（高度催吐性 40.0%，中等度催吐性 8.3%，以下同順），悪心（30.0%，8.3%），嘔吐（50.0%，12.5%），ALT 増加（40.0%，2.1%），AST 増加（30.0%，0.0%），リンパ球数減少（60.0%，27.1%），血小板数減少（40.0%，14.6%）であった.

個々の有害事象の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-12　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）

	Adverse Events	
MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	HEC (N=10) N (%)	MEC (N=48) N (%)
Any events	9 (90.0)	42 (87.5)
Blood and lymphatic system disorders	5 (50.0)	5 (10.4)
Anaemia	4 (40.0)	4 (8.3)
Febrile neutropenia	1 (10.0)	1 (2.1)
Gastrointestinal disorders	6 (60.0)	17 (35.4)
Abdominal pain	1 (10.0)	0 (0.0)
Constipation	1 (10.0)	6 (12.5)
Diarrhoea	1 (10.0)	2 (4.2)
Nausea	3 (30.0)	4 (8.3)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.1)
Retching	1 (10.0)	1 (2.1)
Stomatitis	2 (20.0)	1 (2.1)
Vomiting	5 (50.0)	6 (12.5)
Anal inflammation	1 (10.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	4 (40.0)	8 (16.7)
Face oedema	1 (10.0)	2 (4.2)
Malaise	0 (0.0)	2 (4.2)
Pain	0 (0.0)	1 (2.1)
Pyrexia	2 (20.0)	2 (4.2)
Localised oedema	1 (10.0)	3 (6.3)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (2.1)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (2.1)
Infections and infestations	1 (10.0)	5 (10.4)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin infection	0 (0.0)	1 (2.1)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	2 (4.2)
Varicella	0 (0.0)	1 (2.1)
Oral herpes	1 (10.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5.3-12　有害事象の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events HEC (N=10) N (%)	 MEC (N=48) N (%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	5 (10.4)
Medication error	0 (0.0)	1 (2.1)
Contusion	0 (0.0)	1 (2.1)
Wound	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (2.1)
Radial head dislocation	0 (0.0)	1 (2.1)
Investigations	8 (80.0)	40 (83.3)
Alanine aminotransferase increased	4 (40.0)	1 (2.1)
Aspartate aminotransferase increased	3 (30.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	1 (10.0)	1 (2.1)
Blood glucose increased	0 (0.0)	1 (2.1)
Blood potassium increased	1 (10.0)	1 (2.1)
Blood sodium decreased	0 (0.0)	3 (6.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (20.0)	1 (2.1)
Haemoglobin decreased	0 (0.0)	3 (6.3)
Lymphocyte count decreased	6 (60.0)	13 (27.1)
Neutrophil count decreased	7 (70.0)	31 (64.6)
Platelet count decreased	4 (40.0)	7 (14.6)
Weight decreased	0 (0.0)	1 (2.1)
White blood cell count decreased	6 (60.0)	23 (47.9)
Urine ketone body present	0 (0.0)	2 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	2 (20.0)	7 (14.6)
Decreased appetite	2 (20.0)	7 (14.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (20.0)	2 (4.2)
Back pain	1 (10.0)	2 (4.2)
Pain in jaw	1 (10.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Headache	1 (10.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (10.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (10.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10.0)	3 (6.3)
Pleural effusion	1 (10.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	2 (4.2)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (10.0)	6 (12.5)
Dermatitis	0 (0.0)	1 (2.1)
Dermatitis diaper	0 (0.0)	1 (2.1)
Pruritus	1 (10.0)	1 (2.1)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (2.1)
Urticaria	0 (0.0)	1 (2.1)
Vascular disorders	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (10.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-2

副作用の発現割合は HEC で 10.0%（1/10 名），MEC で 2.1%（1/48 名）で，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，特異的な傾向はみられなかった（表 2.7.6.5.5.3-11 及び表 2.7.6.5.5.3-13）.

表 2.7.6.5.5.3-13　副作用の発現割合（催吐性リスク別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Treatment-related Adverse Events HEC (N=10) N (%)	 MEC (N=48) N (%)
Any events	1 (10.0)	1 (2.1)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (2.1)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.1)
Investigations	1 (10.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (10.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.4-3

(5)　投与法別

本剤の投与法別の有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.3-14 に示した.

有害事象の発現割合は静脈内投与で 88.0%（44/50 名），点滴静脈内投与で 87.5%（7/8 名）であった.

本剤の投与法別の各項目の発現割合に大きな差異はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-14　有害事象の要約（投与法別）（10037050）

	Intravenous Bolus N (%)	Intravenous Drip N (%)
Number of patients	50	8
Any adverse events	44 (88.0)	7 (87.5)
Any >= G3 adverse events	40 (80.0)	6 (75.0)
Any treatment-related adverse events	1 (2.0)	1 (12.5)
Any >= G3 treatment-related adverse events	0 (0.0)	1 (12.5)
Any serious adverse events	1 (2.0)	1 (12.5)
Any serious treatment-related adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-1

有害事象の発現割合を本剤投与法別に表 2.7.6.5.5.3-15 に示した.

本剤の投与法により発現割合に 20%以上の差が認められた有害事象は, 貧血（静脈内投与 8.0%, 点滴静脈内投与 50.0%, 以下同順）, 嘔吐（22.0%, 0.0%）, 発熱（4.0%, 25.0%）, 血小板数減少（16.0%, 37.5%）のみであった.

個々の発現割合に一部差異がみられたが，特異的な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.5.5.3-15　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Intravenous Bolus (N=50) N (%)	 Intravenous Drip (N=8) N (%)
Any events	44 (88.0)	7 (87.5)
Blood and lymphatic system disorders	6 (12.0)	4 (50.0)
Anaemia	4 (8.0)	4 (50.0)
Febrile neutropenia	2 (4.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	20 (40.0)	3 (37.5)
Abdominal pain	1 (2.0)	0 (0.0)
Constipation	5 (10.0)	2 (25.0)
Diarrhoea	2 (4.0)	1 (12.5)
Nausea	7 (14.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.0)	0 (0.0)
Retching	2 (4.0)	0 (0.0)
Stomatitis	3 (6.0)	0 (0.0)
Vomiting	11 (22.0)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (2.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	9 (18.0)	3 (37.5)
Face oedema	2 (4.0)	1 (12.5)
Malaise	2 (4.0)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (12.5)
Pyrexia	2 (4.0)	2 (25.0)
Localised oedema	4 (8.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (12.5)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (12.5)
Infections and infestations	4 (8.0)	2 (25.0)
Nasopharyngitis	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin infection	0 (0.0)	1 (12.5)
Upper respiratory tract infection	1 (2.0)	1 (12.5)
Varicella	1 (2.0)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (2.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (6.0)	2 (25.0)
Medication error	1 (2.0)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	1 (12.5)
Wound	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (12.5)
Radial head dislocation	1 (2.0)	0 (0.0)
Investigations	42 (84.0)	6 (75.0)
Alanine aminotransferase increased	4 (8.0)	1 (12.5)
Aspartate aminotransferase increased	2 (4.0)	1 (12.5)
Blood creatinine increased	2 (4.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (2.0)	0 (0.0)
Blood potassium increased	2 (4.0)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	3 (6.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (4.0)	1 (12.5)
Haemoglobin decreased	2 (4.0)	1 (12.5)
Lymphocyte count decreased	17 (34.0)	2 (25.0)
Neutrophil count decreased	32 (64.0)	6 (75.0)
Platelet count decreased	8 (16.0)	3 (37.5)
Weight decreased	1 (2.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	26 (52.0)	3 (37.5)
Urine ketone body present	2 (4.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	8 (16.0)	1 (12.5)
Decreased appetite	8 (16.0)	1 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (8.0)	0 (0.0)
Back pain	3 (6.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (2.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Headache	1 (2.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5.3-15　有害事象の発現割合（投与法別）（10037050）（続き）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Adverse Events Intravenous Bolus (N=50) N (%)	 Intravenous Drip (N=8) N (%)
Renal and urinary disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (2.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (2.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (6.0)	1 (12.5)
Pleural effusion	1 (2.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	1 (2.0)	1 (12.5)
Oropharyngeal pain	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (12.0)	1 (12.5)
Dermatitis	1 (2.0)	0 (0.0)
Dermatitis diaper	1 (2.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (4.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (12.5)
Urticaria	1 (2.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (2.0)	0 (0.0)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-2

副作用の発現割合は静脈内投与で 2.0%（1/50 名），点滴静脈内投与で 12.5%（1/ 8 名）で，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，特異的な傾向はみられなかった．（表 2.7.6.5.5.3-14　及び表 2.7.6.5.5.3-16）.

表 2.7.6.5.5.3-16　副作用の発現割合（投与法別）（10037050）

MedDRA (ver.22.0) System Organ Class Preferred Term	Treatment-related Adverse Events Intravenous Bolus (N=50) N (%)	 Intravenous Drip (N=8) N (%)
Any events	1 (2.0)	1 (12.5)
Gastrointestinal disorders	1 (2.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (2.0)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	1 (12.5)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (12.5)

Analysis population：All treated population
第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.3.3.5-3

2.7.6.5.5.4　死亡，その他の重篤な有害事象

死亡に至った患者はいなかった.

本剤投与開始後に重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.6.5.5.4-1 に示した．重篤な有害事象は 2 名（3.4%）に 2 件発現（水痘及び発熱）し，いずれの事象も本剤との因果関係は「関係なし」と評価された.

表 2.7.6.5.5.4-1 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10037050）

Patient Number	Dose (mg/day)	Age Gender	Course *1	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.22.0)	Onset (Days) *2	Duration (Days) *3	Relation-ship	Maximum Grade	Serious	Treatment Intervention	Action Taken	Outcome	Specify Reason for Discontinuing AE Follow-up*
03-B-30	0.24	3 (years) Female	1	Alanine aminotransferase increased	2	83	Possible	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Aspartate aminotransferase increased	2	83	Possible	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Gamma-glutamyltransferase increased	7	78	Possible	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Lymphocyte count decreased	2		Unlikely	4	Non-serious	No	None	Recovering/resolving	
				Neutrophil count decreased	7	15	Unlikely	4	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Platelet count decreased	7	8	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	2	20	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
			2	Platelet count decreased	28	8	Unlikely	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	23	20	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
			3	Anaemia	56		Unlikely	2	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
				Neutrophil count decreased	56	11	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Platelet count decreased	49	8	Unlikely	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Pyrexia	63	3	Not related	1	Serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	56		Unlikely	3	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
			4	Neutrophil count decreased	78		Unlikely	3	Non-serious	No	None	Not recovered/not resolved	A
				Platelet count decreased	71	8	Unlikely	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Pyrexia	67	5	Not related	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
05-B-07	0.27	3 (years) Female	1	Blood sodium decreased	7	2	Not related	1	Non-serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Decreased appetite	2	11	Not related	2	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Neutrophil count decreased	7	22	Not related	4	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				Urine ketone body present	7	4	Not related	2	Non-serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Varicella	5	12	Not related	3	Serious	Yes	None	Recovered/resolved	
				Vomiting	8	1	Not related	1	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	
				White blood cell count decreased	7	22	Not related	3	Non-serious	No	None	Recovered/resolved	

Analysis population：All enrolled population

Course*1: Onset Course of Adverse Events, Onset (Days)*2: Date of onset - First date of administration + 1, Duration (Days)*3: Date of outcome - Date of onset + 1

Specify reason for discontinuing AE follow-up*

A: Assessment of causality between Investigational drug and AE(s) becomes impossible due to giving other medication, B: Follow-up becomes impossible due to changing hospital, C: Patient or legal guardian wishes to discontinue the follow up, D: Patient dies, E: AE has stabilized and the investigator (subinvestigator) judges it necessary to discontinue the follow up, F: Other

第 5.3.5.2.1 項 10037050 CSR 表 12.4.1.2-1

重篤な有害事象の臨床経過の詳細を以下に示した.

患者番号：03-B-30，重篤な有害事象名（MedDRA PT）：発熱（発熱）

3 歳女性．重篤な有害事象に関連する合併症は報告されていない．併用薬はダイフェン．2018 年 5 月 17 日, 横紋筋肉腫に対するオンコビン, コスメゲン, エンドキサン［Vincristine + actinomycin D + cyclophosphamide（VAC）療法］9 コース目の前投薬として，本剤（0.24 mg/day），デキサメタゾン（6.6 mg/day）1 コース目投与．2018 年 6 月 7 日，VAC 療法 10 コース目の前投薬として，本剤（0.25 mg/day），デキサメタゾン（6.6 mg/day）2 コース目投与．2018 年 6 月 28 日，VAC 療法［オンコビン（0.65 mg/day），コスメゲン（0.59 mg/day），エンドキサン（650 mg/day）］11 コース目の前投薬として，本剤（0.26 mg/day），デキサメタゾン（6.6 mg/day）3 コース目投与．2018 年 7 月 18 日，治験薬投与目的にて入院．入院後，38.8°C の発熱（グレード 1）を認め，アセリオ（150 mg/day）投与し，解熱．2018 年 7 月 19 日，38.0°C の発熱が続くため，治験薬投与延期．解熱剤使用せず，37°C まで低下．2018 年 7 月 20 日，体温 36.6°C．発熱は回復と判断された．

治験責任医師は，臨床経過より，治験薬との因果関係を「関係なし」と評価した．治験依頼者も，治験薬最終投与 20 日後の発現であることから，治験責任医師の評価に同意した．

患者番号：05-B-07，重篤な有害事象名（MedDRA PT）：水痘（水痘）

3 歳女性．重篤な有害事象に関連する合併症は報告されていない．併用薬はヨーピス，酸化マグネシウム．2017 年 2 月 8 日，右網膜芽細胞腫に対するオンコビン（0.89 mg/day），カルボプラチン（330 mg/day），エトポシド注（88.11 mg/day）の前投薬として，本剤（0.27 mg/day），デキサメタゾン（6.6 mg/day）投与．2017 年 2 月 9 日，デキサメタゾン，エトポシド投与．2017 年 2 月 10 日，デキサメタゾン投与．2017 年 2 月 11 日，薬物動態の採血を実施．嘔吐なく，外泊．2017 年 2 月 12 日，外泊中，37.5°C の発熱と左瞼下及び顎に水泡出現．2017 年 2 月 13 日，外泊より帰院．体幹部（背部，臀部）にも淡い丘疹あり．抗癌剤による免疫抑制状態にあり，水痘の可能性を否定できず，バラシクロビル投与開始．陰圧個室管理として経過観察．38.5°C の発熱あり，アセリオ，セフェピム点滴開始．2017 年 2 月 14 日，CRP 0.67 mg/dL，WBC 1550 /μL，Neu 47.6%，38°C～39°C の発熱持続し，血球減少傾向．セフェピム投与継続し，経過観察．退院予定であったが入院加療が必要と判断．水痘疑いのため PCR 検査実施．2017 年 2 月 13 日の血清において，水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）陽性，水泡ぬぐい液においても VZV 陽性であり，水痘と診断．2017 年 2 月 15 日，バラシクロビルからアシクロビル（30 mg/kg/day）点滴静注に変更．セフェピム投与継続．夜間，40°C の発熱あり，アセリオ投与．食物残渣嘔吐あり．眼科診察し，左瞼に腫脹あり，ゾビラックス眼軟膏（3 回/day）塗布開始．2017 年 2 月 17 日，体温 37.5°C と解熱傾向．新規発疹なく，アシクロビル，セフェピムの点滴中止し，バラシクロビル顆粒（20 mg/kg）内服に変更．2017 年 2 月 19 日，発熱なし．頭部，両上腕，顔面，胸腹部，背部及び大腿内側の発疹はすべて痂皮化しており，新たな発疹もなく，軽快．バラシクロビル顆粒は内服継続とし，退院．2017 年 2 月 23 日, 外来受診. 新たな発疹なく, 既存の発疹はすべて痂皮化. 水痘は回復と判断された.

治験責任医師は，ウイルス感染によると考え，治験薬との因果関係を「関係なし」と評価した．治験依頼者も治験責任医師の評価に同意した.

2.7.6.5.5.5　臨床検査値, 心電図, バイタルサイン, 体重及び Performance status

(1)　臨床検査値

臨床検査項目のうち，本試験でグレード 3 以上の有害事象が報告された項目（血色素量，白血球数，好中球数，リンパ球数，血小板数，AST，ALT，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，血清クレアチニン，血糖，Na，K）については，主に抗悪性腫瘍剤投与による影響が考えられた．上記も含め，臨床的に問題となる変動はなかった．

(2)　心電図

治験担当医師により臨床的に問題があると判断され，有害事象として報告された心電図異常はなかった．

(3)　バイタルサイン（心拍数，血圧，体温），体重及び Performance status

バイタルサイン（心拍数，血圧，体温），体重及び PS について注目すべき変化はなかった．

2.7.6.5.6　考察及び試験全体の結論

本試験では，HEC 又は MEC の投与が予定される小児患者を対象に，有効性及び安全性，並びに本剤を単回投与した際のパロノセトロンの血漿中薬物動態を検討した．

有効性の考察：

有効性は，FAS 58 名及び PPS 55 名を対象に解析した．

主要評価項目とした 1 コースにおける全期間 CR 率（FAS）は 58.6%（95% CI：44.9%～71.4%）であり，95% CI の下限が閾値全期間 CR 率（30%）を上回った（$p < 0.0001$）ことから，本剤 20 μg/kg は日本人小児患者に対し有効であることが検証された．感度分析として，PPS を対象に解析した結果，FAS と同様の結果［全期間 CR 率 58.2%（95% CI：44.1%～71.3%，$p < 0.0001$）］が確認できたことから，主解析の結果には頑健性があると考えた．

副次的に，1 コースの全期間における嘔吐なし，嘔吐性事象なし，制吐処置なし及び悪心なしの患者（6 歳以上）の割合に関して解析を行った結果，嘔吐なしの割合は 65.5%，嘔吐性事象なしの割合は 58.6%，制吐処置なしの割合は 87.9%及び悪心なしの割合は 34.6%であり，一定の有効性が示唆された．

コース別に上記項目に対する解析を行った結果，3 及び 4 コースまで投与を継続した患者数は少なかったが，繰り返し投与時（2 コース）において，1 コースとおおむね同様の有効性が認められた．

内因性要因による有効性への影響を検討するために，1 コースの全期間 CR 率について，年齢層別及び性別の解析を実施した結果，いずれの年齢層及び性別においてもおおむね同様の有効性が確認された．一方，外因性要因による有効性への影響を検討するために，催吐性リスク別の解析を実施した結果，HEC 投与患者の全期間 CR 率は MEC 投与患者よりも低かった．

薬物動態の考察：

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} は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，小児患者に体重あたりの用量で本剤を投与した場合，パロノセトロンの薬物動態に対する年齢の影響は少ないことが示唆された．したがって，本剤の小児患者への投与量は体重により補正することが妥当であり，体重で補正した投与量に対して更に年齢で調整する必要はないと考えた．

安全性の考察：

安全性は，治験薬投与例 58 名を対象に解析した．

本剤の投与量は体重で補正したため Total actual dose は年齢層ごとに異なった．2 コース以上本剤の投与を受けたのは 6 歳未満の 7 名（12.1%）であった．

有害事象は 87.9%（51/58 名），副作用は 3.4%（2/58 名）に認められた．

本試験は CDDP，CBDCA 又は CPA を含む化学療法が実施される小児患者が対象であり，発現した有害事象の多くは併用した抗悪性腫瘍剤投与で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認められず，重篤な有害事象は 2 名に 2 件（発熱，水痘）発現したが本剤との因果関係は否定された．

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)］認められた．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ており，2 名以上に発現した事象は認められなかった．

コース別では，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．

内因性要因及び外因性要因による安全性への影響を検討するために，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の解析をそれぞれ行い，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．これらについて，内因性要因（年齢層別又は性別），並びに外因性要因（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，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は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．

本剤 20 μg/kg の小児患者における安全性は良好であった．

以上より，HEC 又は MEC を投与する小児患者において，本剤 20 μg/kg の単回及び繰り返し静脈内投与の有効性が検証され，安全性は良好であった．小児患者におけるパロノセトロンの薬物動態に年齢による明らかな影響はみられず，本剤の投与量は体重で補正することが適切であると考えた．

2.7.6.6　10037040 試験

2.7.6.6.1　試験方法の概略

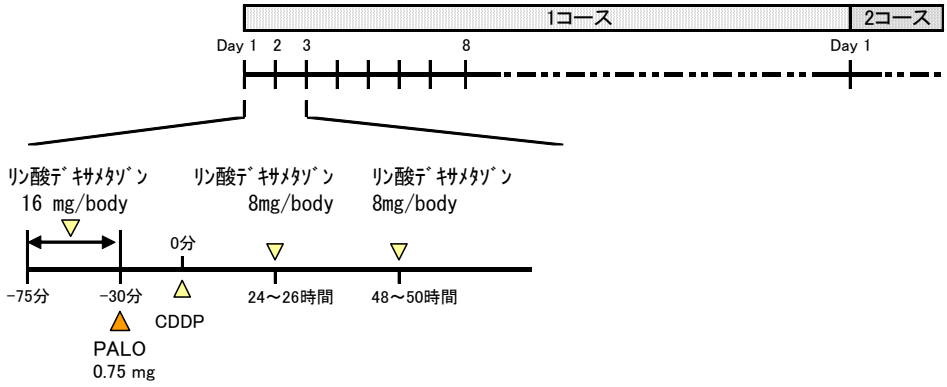
表題	抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした PALO 繰り返し静脈内投与における多施設共同オープン試験
実施地域	日本
実施施設	56 施設
実施期間	2006 年 7 月[redacted] 日（最初の患者の登録日） 2007 年 8 月[redacted] 日（最終の患者の投与後観察期間終了日）
開発段階	第 III 相試験
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与患者における PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）静脈内投与について繰り返し投与した際の安全性を検討する． 副次目的 HEC 投与患者における本剤静脈内投与について繰り返し投与した際の有効性を検討する．
試験方法	多施設共同，オープン試験
患者数	計画時：登録例 308 名以上（安全性解析対象集団として，300 名以上） 解析時：登録例 546 名，安全性解析対象集団 538 名［イリノテカン（CPT-11）併用：37 名，CPT-11 非併用：501 名］，Full analysis set（FAS）538 名
選択基準	2 コース目以降は各コース開始時に以下の(4)～(6)を満たすことを確認した． (1)　第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）を終了した (2)　同意取得時の年齢が満 20 歳以上である (3)　悪性腫瘍と診断されている (4)　下記の HEC［米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2006 年 第 1 版），嘔吐性事象発現頻度 ＞90%］を含む化学療法を，第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）参加時と同じレジメンで継続することが計画されている（注 1 参照） 注 1：選択基準(4)について，米国 NCCN ガイドライン（2006 年 第 1 版）における HEC の定義に合致すれば，第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）での投与量を変更してもよい． ・　シスプラチン（CDDP） ≥ 50 mg/m^2 ・　ドキソルビシン ＋ シクロホスファミド（AC） ・　エピルビシン ＋ シクロホスファミド（EC） 上記の HEC 投与開始時刻を起点として有効性観察期間を開始する．また，上記の HEC 投与は 4 時間を超えないこと．AC/EC に関しては併用でのみ高度催吐性と定義されるため，2 剤で合計の投与時間が 4 時間を超えないものとする． (5)　十分な骨髄・肝・腎機能を維持している 登録日（各コース開始日）を含め登録前（各コース開始前）8 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たすこと ・　白血球（WBC） ≥ 3000 /mm^3 ・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ＜ 100 IU/L*1

	・　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）＜100 IU/L*1 ・　クレアチニンクリアランス（Ccr）≥60.0 mL/min（計算値*2 又は実測値，注 2 参照） *1：肝転移が画像上確認されている場合は有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以下（施設基準値上限の 20 倍以内）. *2：Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用い，小数点第 2 位を四捨五入して適格性を判断する. 男性 Ccr（mL/min）＝［体重（kg）×（140－年齢）］/［72× 血清クレアチニン（mg/dL）］ 女性 Ccr（mL/min）＝男性 Ccr × 0.85 注 2：Ccr は，計算値又は実測値のいずれかが，規定を満たしていれば組入れ可とする. (6) Performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） scale］が 0～2 である (7) 本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られている
除外基準	(1) 悪性腫瘍以外に重篤（入院加療を要する）でコントロールできない合併症（腸管麻痺，肺線維症，糖尿病，心不全，心筋梗塞，狭心症，腎不全，肝不全，精神疾患，脳血管障害，活動性胃・十二指腸潰瘍等）を有する (2) 有症状の脳転移を有する又は臨床的に脳転移を有することが疑われる (3) 抗痙攣薬の治療を要する痙攣性疾患を有する ただし，臨床的に安定期又は発作がないものは除く (4) 胃幽門部狭窄又は腸閉塞を有する (5) 嘔吐性事象又は CTCAE グレード 2 以上の悪心が認められる (6) 症例登録票作成日を含め登録前（各コース開始前）8 日以内の 12 誘導心電図において補正 QT 間隔（QTc）＞470 msec である (7) 本剤又はその他の 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴がある (8) デキサメタゾン製剤の成分に対し過敏症の既往歴がある (9) 妊婦，授乳婦又は試験期間中避妊することに同意しない男性又は女性 妊娠の可能性がある女性（閉経前の女性又は最終月経後 1 年未満の女性）に対しては，十分に問診するとともに，登録前に妊娠テストを実施し，陰性であることを確認する (10) 本試験登録前 1 ヶ月以内に他の試験［第 III 相比較試験：10037030 試験，（第 2.7.6.2 項）は除く］に参加していた ただし，過去に参加した他の試験の影響があると治験担当医師により判断された患者は，前の試験終了より 1 ヶ月以上経過していても除外とする. (11) 本試験の手順に関して協力する能力又は意思を持たない (12) 治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した
用法・用量 ロット番号	治験薬は，本剤 0.25 mg 製剤を使用した. 本剤は 3 バイアル（0.75 mg/body）を 1 回分とした．本剤は，各コース初回 HEC 投与時及び CPT-11 単独投与時に，HEC 投与 30 分（± 5 分）前に約 1 分間かけて急速静注した.

CPT-11 併用の有無に応じて下記規定に従った．なお，本試験における本剤の投与は，化学療法 3 コースまでとし，本剤の投与間隔は 7 日間以上あけることとした．

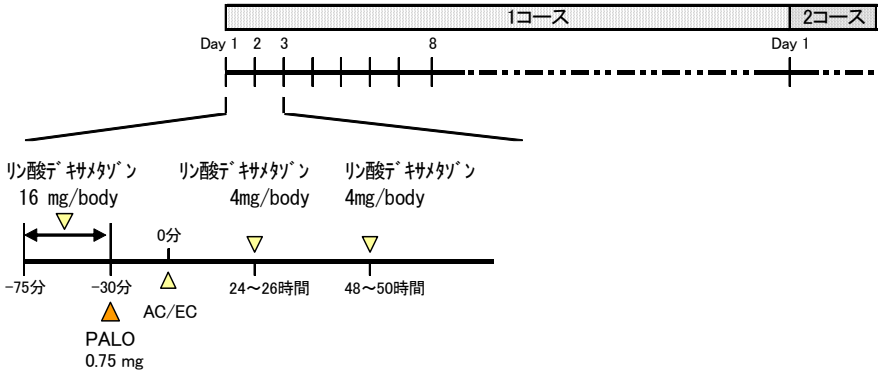
(1)　CPT-11 非併用化学療法（CPT-11 非併用）施行時

a)　　投与を予定している HEC が，CDDP の場合

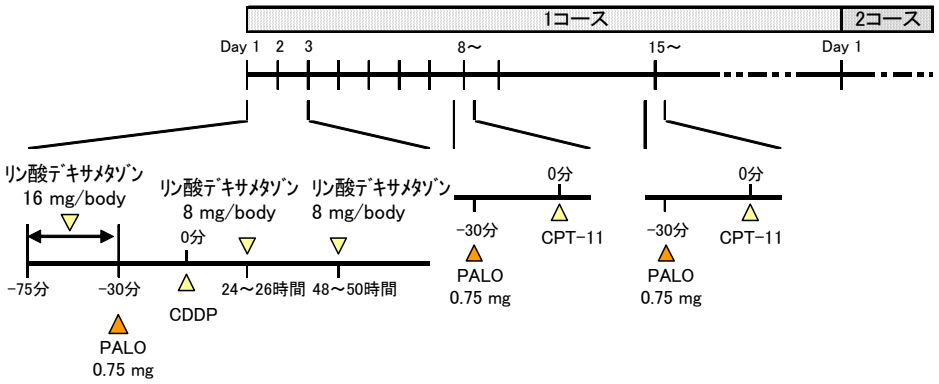


リン酸デキサメタゾンを，本剤投与前 45 分以内に 16 mg/body 静脈内投与した．リン酸デキサメタゾンの投与終了後，本剤を約 1 分間かけて静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に CDDP の投与を開始した．更に，CDDP 投与開始時刻を起点として，24～26 時間後及び 48～50 時間後に，リン酸デキサメタゾンをそれぞれ 8 mg/body 投与した．

b)　　投与を予定している HEC が，AC/EC の場合



リン酸デキサメタゾンを，本剤投与前 45 分以内に 16 mg/body 静脈内投与した．リン酸デキサメタゾンの投与終了後，本剤を約 1 分間かけて静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に AC/EC の投与を開始した．更に，AC/EC 投与開始時刻を起点として，24～26 時間後及び 48～50 時間後に，リン酸デキサメタゾンをそれぞれ 4 mg/body 投与した．

	(2)　CPT-11 併用化学療法（CDDP＋CPT-11，CPT-11 併用）施行時  a)　Day 1～3 リン酸デキサメタゾンを，本剤投与前 45 分以内に 16 mg/body 静脈内投与した．リン酸デキサメタゾンの投与終了後，本剤を約 1 分間かけて静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に CDDP の投与を開始した．更に，CDDP 投与開始時刻を起点として，24～26 時間後及び 48～50 時間後に，リン酸デキサメタゾンをそれぞれ 8 mg/body 投与した． b)　Day 8 及び 15 の CPT-11 単独投与時 本剤を約 1 分間かけて静脈内投与し，本剤の投与開始時刻から 30 分（± 5 分）後に CPT-11 の投与を開始した．デキサメタゾン製剤は治験担当医師の判断により併用してもよいこととした．なお，CPT-11 の投与日（Day 8 及び 15）は患者の状態により遅らせてもよいが，本剤の投与間隔は 7 日間以上あけることとした． 本剤のロット番号：S5K95R
治療期間	CPT-11 非併用化学療法では各コースで本剤を単回投与し，CPT-11 併用化学療法では各コースで本剤を 3 回投与した．どちらの療法も最大 3 コースまで繰り返すこととした．
評価基準	**安全性の評価** (1)　有害事象 a)　有害事象の定義 有害事象とは，治験薬投与開始後に患者に生じたすべてのあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状，病気のことであり，当該治験薬との因果関係を問わないものとした．本試験では，「CTCAE v.3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（JCOG）/Japan Society of Clinical Oncology（JSCO）版」のグレードに準じて，投与前に比べてグレードが増し，治験担当医師が臨床的に有意な異常変動と判断したものを有害事象として扱った．ただし，予定されていた手術や入院（調整的な手順，化学療法コースの追加等）は，有害事象とは見なさないこととした． また，悪心及び嘔吐性事象は，有効性観察期間中は有効性の指標とし，有効性観察期間を除く期間において有害事象として取り扱った． 有害事象が発現した場合，治験担当医師は直ちに適切な処置を実施した．また，有害事象に対する治療が必要になった場合は，その旨を患者に説明した． b)　有害事象の判定方法

発現した症状は，1 コース目の PALO 初回投与直前値をベースラインとして，CTCAE v.3.0-JCOG/JSCO に準じてグレードを判定した．

体温は，測定方法（口腔，腋窩，鼓膜等）に関わらず，その実測値からグレードを判定した．

c) 治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係は，患者の状態，既往，併用薬，治験薬投与と発現の時間的関係等を勘案し，下記の 5 段階で判定した．

1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

d) 副作用

有害事象のうち，治験薬との関連性で「関係あり」,「多分関係あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）を本剤の副作用とした．

有効性の評価

(1) 嘔吐性事象：

嘔吐（vomiting）又は空嘔吐（retching）

有効性観察期間中すなわち，HEC 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記録した．また，初回嘔吐性事象の発現日時を記録した．

(2) 悪心：

悪心(嘔吐したくなる感覚)の程度を HEC 投与開始時刻を起点として 24 時間ごとに 120 時間後まで，患者が下記の 4 段階（Likert Scale）で評価し記録した．

0：悪心なし　1：軽度　2：中等度　3：高度

(3) 制吐処置（rescue medication）：

HEC 投与後に発現した悪心又は嘔吐性事象に対する処置．

制吐処置は，嘔吐性事象又は悪心が発現し治験担当医師が必要と判断した場合，又は患者が制吐療法を希望した場合等に実施した．ただし，制吐処置薬はデキサメタゾン製剤以外の薬剤を使用した．なお，有効性観察期間中の制吐剤の予防的投与は禁止した．

有効性観察期間中すなわち, HEC 投与開始時刻を起点として 120 時間後までの期間の制吐処置の処置日時及びその内容を記録した．

(4) 有効性評価の記録の方法：

嘔吐性事象，悪心，制吐処置の記録，並びに「用法・用量，ロット番号」に規定された Day 2 及び 3 のリン酸デキサメタゾンの投与時刻は，患者が治験日記に記録し，この治験日記に基づきカルテに記録した．

患者の状態によりひとりで記録することが困難な場合は，治験担当医師又は治験協力者が記載補助を行うこととした．

治験日記は，治験担当医師又は治験協力者が，患者を観察又は問診し，記憶違いによる誤記等がないか確認した．誤記がある場合は，誤記理由とともにカルテに正しい記録を残し，患者による治験日記の修正は不要とした．カルテにある記録に基づき，治験担当医師又は治験協力者は症例報告書に記載した．ただし，患者の状態により治験日記を記録するのが困難な場合は, その記録が困難である理由とともに, 患者を観察又は問診し，嘔吐性事象，悪心，制吐処置の内容を直接カルテに記録した．治験日記は原資料として

<table>
<tr><td></td><td>実施医療機関に保管した.</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした.
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>登録例から，本試験の初回コースで以下の条件のいずれかに該当する患者を除いた集団
(1)　治験薬が投与されなかった
(2)　本試験における初回コースの Day 1 に投与された抗悪性腫瘍薬が選択基準の高度催吐性の定義に合致する薬剤でない，若しくは選択基準に合致する用法・用量でなかった</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>登録例から，本試験の初回コースで以下の条件に該当する患者を除いた集団
(1)　治験薬が投与されなかった
(2)　安全性の評価が実施されなかった

CPT-11 併用患者は，各化学療法コース内の本剤投与回数及び有害事象評価スケジュールがその他の場合と異なるため，安全性解析対象集団のサブセットとして当該併用化学療法を除外した以下の解析対象集団も設定した.
・　CPT-11 併用以外の安全性解析対象集団</td></tr>
</table>
投与回数及び投与コースの取り扱い
第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）で本剤を投与された患者では，本試験での初回投与及び初回コース（以下，同順）を 2 回目の投与及び第 2 コース，塩酸グラニセトロン（GRA）を投与された患者では，1 回目の投与及び第 1 コースとした．投与コース数は，第 III 相比較試験からカウントし，最大 4 コースとした（本試験内は最大 3 コース）.

安全性の解析
有害事象の表記は［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版］（MedDRA/J）v.10.0 の器官別大分類（SOC），基本語（PT）を使用した.
(1)　有害事象
安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行った.
a)　全投与回数中の有害事象発現の割合及び副作用発現の割合とその 95%信頼区間（CI）を推定した.
b)　第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）で観察されず，本試験で新たに観察された有害事象，及び本試験で重症度が悪化した有害事象について一覧表を作成した.
c)　第 III 相比較試験（10037030 試験，第 2.7.6.2 項）で観察されず，本試験で新たに観察された有害事象，及び本試験で重症度が悪化した有害事象の発現をイベントとして，背景因子の影響を推定した.
</td></tr>
</table>

	d) 副作用に関連した投与中止をイベントとして，背景因子の影響を推定した． e) 有害事象項目別に発現投与回数別，因果関係別，程度別の割合を集計した． CPT-11 併用以外の安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行った． a) 全投与コース数中の有害事象発現の割合及び副作用発現の割合とその 95% CI を推定した． b) 有害事象項目別に発現投与コース数別の割合を集計した． (2) 臨床検査値 安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行った． a) 本剤投与後の評価時期ごとの要約統計量を算出した． b) 本剤投与前後差についてデータの特性に応じて要約統計量を算出，スコア集計した． c) 本剤投与後の CTCAE グレードの変化を要約した． **有効性の解析** FAS を対象に以下の解析を行った． (1) 嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率 HEC 投与開始後 0～24 時間，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間まで，24～120 時間までの 24 時間ごとの期間，及び 24～120 時間における CR 率について，投与コース数別に 95% CI を推定した． (2) 嘔吐性事象の完全制御（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし又は軽度）（CC）率 CR 率の解析に準じた． (3) 治療成功期間（TTF） 生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した． (4) 最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間（Time to first emetic episode） 生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した． (5) 最初の制吐処置実施までの時間（Time to administration and need for rescue therapy） 生存時間解析の手法を適用し，Kaplan-Meier プロットを作成し，四分位点及び 95% CI を推定した． (6) 悪心の程度 HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの期間における悪心の程度について，投与コース数ごとにスコアの割合を集計した．

2.7.6.6.2 結果の概要

2.7.6.6.2.1 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象発現割合（全体）は 99.6%（536/538 名）であり，ほとんどの患者に何らかの有害事象が確認された．副作用発現割合（全体）は 44.1%（237/538 名）であった．

PT 別の発現割合は，CPT-11 非併用の患者 501 名のうち，発現割合の高い（20%以上）有害事象は，臨床検査で，白血球数減少 71.1%，リンパ球数減少 70.5%，好中球数減少 61.7%，ヘモグロビン減少 32.1%，白血球数増加 25.5%，血小板数減少 24.4%，血中ブドウ糖増加 24.0%，ヘマトクリット減少 23.6%，好中球数増加 20.8%，赤血球数減少 20.8%があった．また，胃腸障害には，便秘 56.7%，悪心 45.5%があった．代謝および栄養障害には，食欲不振 48.5%があった．全身障害および投与局所様態には，倦怠感 38.3%があった．呼吸器，胸郭および縦隔障害には，しゃっくり 24.0%があった．CPT-11 非併用の患者で発現割合が 3%以上であった副作用は，便秘 24.4%（122 名），ALT 増加 5.4%（27 名），AST 増加 4.8%（24 名），心電図 QT 補正間隔延長 7.8%（39 名），頭痛 4.4%（22 名），血管障害 7.2%（36 名）であり，これらの副作用はいずれも，外国の使用経験に基づいて作成された本剤の企業中核安全性情報等で知られている事象であった．

CPT 非併用の患者のうち CDDP 又は AC/EC 投与患者のグレード別有害事象発現割合を比べると，ほぼ同様であった．グレード別副作用発現割合で比べると，CDDP 投与患者に比べ AC/EC 投与患者はグレード 1 及びグレード 2 の副作用発現割合が大きい傾向を示した．グレード 3 の副作用発現割合は CDDP 投与患者での発現が大きい傾向を示した．グレード 4 の副作用発現は認められなかった．AC/EC 投与患者においてグレード 1 の副作用発現割合が大きいが，主に便秘の発現割合が CDDP 投与患者に比べ大きいためであり，AC/EC 投与患者は女性の割合の高いことが要因として考えられた．

CPT-11 非併用/併用の患者の項目別及びグレード別発現割合を比べると，有害事象及び副作用いずれにおいても，各発現割合はほぼ同様であり，CPT-11 併用の有無は本剤毎週投与の安全性に影響を及ぼさないことが示された．

新事象（初回コースで観察されず，2 コース以降で新たに観察された有害事象）の主な有害事象は，眼瞼浮腫 4 名（0.7%），呼吸困難 4 名（0.7%），膀胱炎 3 名（0.6%），湿性咳嗽 3 名（0.6%），裂肛 2 名（0.4%），気管支炎 2 名（0.4%），ヘルペスウイルス感染 2 名（0.4%），鼻炎 2 名（0.4%），低カリウム血症 2 名（0.4%），側腹部痛 2 名（0.4%），感覚障害 2 名（0.4%），くしゃみ 2 名（0.4%），水疱 2 名（0.4%），皮膚乾燥 2 名（0.4%）であり，いずれも発現割合の高い新事象の有害事象は認められなかった．新事象の重症度はグレード 4 のクローン病，高尿酸血症の各 1 名，グレード 3 のうっ血性心不全，過敏症，感染，低カリウム血症の各 1 名を除き，いずれもグレード 1 又はグレード 2 であり，重症度の低い有害事象がほとんどであった．また，グレード 4 又はグレード 3 の事象における本剤との因果関係については，グレード 3 の低カリウム血症 1 名「可能性あり」を除き，いずれも「関係なし」又は「多分関係なし」であった．低カリウム血症は一過性であり発現から 6 日目で回復が確認された．新事象の副作用として臨床的に問題となる事象は認められなかった．

グレード悪化（初回コースで発現し，2 コース以降で重症度が悪化した有害事象）の主な有害事象は，尿中ブドウ糖陽性 2 名（0.4%），赤血球数減少 2 名（0.4%），血管障害 2 名（0.4%）であった．いずれも発現割合の高いグレード悪化の有害事象は認められなかった．本剤との因果関係は，グレード 2 の血管障害 1 名「関係あり」を除き，いずれも「関係なし」又は「多分関係なし」であった．血管障害は発現同日に回復しており，グレード悪化の副作用として臨床的に問題となる事象は認められなかった．

(2)　死亡，その他の重篤な有害事象

本試験で試験期間内の死亡例はなかった．

重篤な有害事象が発現した患者は 22 名 27 件であり，詳細を表 2.7.6.6.2.1-1 に示した．いずれの事象も本剤との因果関係は「関係なし」又は「多分関係なし」と評価された．

有害事象のために試験期間内に試験を中止した患者は 3 名であった．1 名は「心房細動」であり，本剤投与後同日に発現したため本剤との因果関係は「可能性あり」と評価され，治療し発現から 8 日目で回復が認められた．残り 2 名の本剤との因果関係は「関係なし」又は「多分関係なし」であった．

グレード 4 の副作用は認められなかった．グレード 3 の副作用は，必要に応じて治療され，いずれの事象も回復又は軽快が確認された．

表 2.7.6.6.2.1-1　重篤な有害事象一覧（10037040）

症例番号	性別	年齢	有害事象名(担当医記載)	有害事象(PT)	CTC グレード*	発現までの日数**	因果関係(医師)	因果関係(企業)	重篤性(医師)#	転帰
0013-004	女	67	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	3	13	関係なし	関係なし	E	回復
0029-009	女	55	好中球減少	好中球数減少	3	13	関係なし	関係なし	E	回復
0061-035	男	59	好中球減少症	好中球減少症	3	65	関係なし	関係なし	E	回復
0099-047	男	60	発熱を伴う好中球減少	発熱性好中球減少症	4	13	関係なし	関係なし	E	回復
0116-071	男	61	肺炎	肺炎	不明	48	関係なし	関係なし	E	回復
0134-078	男	70	静脈炎	静脈炎	3	41	関係なし	関係なし	E	軽快
0141-099	女	54	循環不全	ショック	不明	28	関係なし	関係なし	F	未回復
0194-117	男	63	食欲不振	食欲不振	3	4	関係なし	関係なし	E	回復
0427-229	男	72	発熱性好中球減少	発熱性好中球減少症	3	14	関係なし	関係なし	E	回復
0438-255	男	52	終末回腸炎	回腸炎	4	14	関係なし	関係なし	B	回復
			発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	4	15	関係なし	関係なし	E	回復
0455-287	女	55	一過性意識消失	意識消失	3	34	多分関係なし	多分関係なし	E	回復
0569-379	男	58	嘔吐症	嘔吐	不明	5	関係なし	関係なし	E	回復
0651-374	男	66	肺炎	肺炎	3	14	関係なし	関係なし	E	回復
0687-341	男	50	下痢	下痢	3	27	多分関係なし	関係なし	E	回復
0699-357	女	62	発熱性好中球減少	発熱性好中球減少症	不明	13	関係なし	関係なし	E	回復
			発熱性好中球減少	発熱性好中球減少症	不明	52	関係なし	関係なし	E	回復
0845-441	男	68	血管迷走神経症状	血管迷走神経性失神	3	6	多分関係なし	関係なし	F	回復
			第 10 胸椎圧迫骨折	脊椎圧迫骨折	2	6	関係なし	関係なし	E	軽快
0894-463	男	69	好中球減少	好中球数減少	4	15	関係なし	関係なし	E	回復
			白血球減少	白血球数減少	4	15	関係なし	関係なし	E	回復
0903-453	女	59	肺炎	肺炎	不明	36	関係なし	関係なし	E	軽快
0911-454	女	62	喘息症状の悪化	喘息	不明	15	関係なし	関係なし	E	回復
0998-503	女	49	急性肝不全	急性肝不全	不明	22	多分関係なし	関係なし	E	未回復
1020-510	女	43	食欲不振	食欲不振	3	2	関係なし	関係なし	E	回復
			麻疹	麻疹	不明	12	関係なし	関係なし	E	回復
1076-531	男	73	左慢性硬膜下血腫	硬膜下血腫	不明	10	関係なし	関係なし	E	回復

解析対象集団：安全性解析対象集団
*グレード 1 = 軽度，グレード 2 = 中等度，グレード 3 = 高度，グレード 4 = 極めて高度
**発現日 – 本試験の投与開始日 +1
B：生命を脅かす，E：入院，F：その他重篤
第 5.3.5.2.2 項 10037040 CSR 表 12.3.1.2-1 改変

(3)　心電図

500 msec 超の QTc 延長を示した患者は，CDDP 投与患者の 1 コースで 1 名，2 コースで 2 名，AC/EC 投与患者の 2 コースで 1 名であった. 前値に比べて 60 msec 超の延長を示した患者は, CDDP 投与患者では 1 コース，2 コース，3 コース及び 4 コースで，それぞれ 3 名，5 名，1 名及び 2 名，AC/EC 投与患者では 1 コース，2 コース，3 コース及び 4 コースで，それぞれ 4 名，3 名，4 名及び 1 名であり，ほぼ同様であった．また，QTc 延長については，5-HT_3 受容体拮抗薬に共通して発現リスクがあることが知られている．本試験においては，その評価のため，実施医療機関より心電図波形を収集し，外部測定機関にて再解析を実施した．Bazett 式，Fridericia 式のいずれの補正方法についても 500 msec 超の QTc 延長を示した患者数及び前値に比べて 60 msec 超の延長を示した患者数は CDDP 投与患者も AC/EC 投与患者も同様の傾向であった．QTc 延長については，副作用の発現割合が大きい傾向を示しており, 特に CDDP 投与患者に比べ AC/EC 投与患者で副作用発現割合が大きい傾向を示しているが，500 msec 超の QTc 延長を示した患者数，前値に比べて 60 msec 超の延長を示した患者数はいずれも CDDP 投与患者と AC/EC 投与患者で同程度であり低いこと，更に，初回コースと 2 コース以降で副作用発現割合は同程度で変わらないこと，失神又は不整脈などの有症状を伴ったものがなかったことなどから，本剤繰り返し投与の QT 間隔に対する影響は臨床的に問題ない程度であると考えられた.

以上より，本試験の安全性の結果は国内成人 10037030 試験（第 2.7.6.2 項）の結果と大きな違いはなく，本剤の企業中核安全性情報でほぼ予測可能なものであったことから，HEC 投与患者を対象として本剤 0.75 mg 静脈内投与をコースごとに繰り返し投与した際の安全性は問題なく，十分な忍容性があることが示された.

2.7.6.6.2.2　有効性の結果

FAS を対象とした急性期（HEC 投与開始後 0～24 時間）の投与コース別の CR 率は，3 コースで最小値 71.7%，1 コースで最大値 77.0%であった．HEC 投与開始後 24～120 時間までの 24 時間ごとの CR 率は，いずれの投与コース数でも 24～48 時間までては小さく，96～120 時間までては大きい傾向であった.

また，FAS を対象とした HEC 投与開始後 0～24 時間，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間の CR 率は，0～24 時間では 3 コースで最小値 71.7%，1 コースで最大値 77.0%であり，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間ではそれぞれ 2 コースで最小値 60.9%，56.6%，53.9%，51.6%，それぞれ 4 コースで最大値 65.5%，62.6%，58.5%，56.1%であった．HEC 投与開始後 24～120 時間までの累積時間帯における投与コース数別の CR 率は, 2 コースで最小値 56.0%，4 コースで最大値 62.6%であった．急性期（HEC 投与開始後 0～24 時間）及び遅発性期（HEC 投与開始後 24～120 時間）の CR 率は, 急性期 1 コース 77.0%に対し 2 コース 74.5%, 3 コース 71.7%，4 コース 75.4%，遅発性期 1 コース 59.1%に対し 2 コース 56.0%，3 コース 59.6%，4 コース 62.6%と，繰り返し投与した際のコース間の CR 率は急性期及び遅発性期ともに明らかな差は認められなかった.

以上より, 化学療法各コースの HEC 投与時に本剤 0.75 mg 静脈内投与について繰り返し投与した際の投与コースごとの CR 率に明らかな差は認められず，2 コース目以降も CR 率が維持されることが確認された.

FAS を対象とした HEC 投与開始後 0～24 時間の投与コース別の CC 率は，3 コースで最小値 70.7%，1 コースで最大値 75.1%であった．HEC 投与開始後 24～120 時間までの 24 時間ごとの嘔吐性事象の CC 率は，3 コース以外の投与コース数で 24～48 時間までででは小さく，96～120 時間までででは大きい傾向であった．3 コースでは 48～72 時間までででは小さく，96～120 時間までででは大きい傾向にあった．

また，FAS を対象とした HEC 投与開始後 0～24 時間，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間の CC 率は，0～24 時間では 3 コースで最小値 70.7%，1 コースで最大値 75.1%であり，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間ではそれぞれ 2 コースで最小値 59.1%，54.5%，51.6%，49.6%，0～48 時間では 1 コースで最大値 63.4%，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間ではそれぞれ 4 コースで最大値 59.1%，55.6%，53.2%であった．HEC 投与開始後 24～120 時間までの累積時間帯における投与コース数別の CC 率は，2 コースで最小値 52.7%，4 コースで最大値 59.6%であった．急性期及び遅発性期の CC 率は，急性期 1 コース 75.1%に対し 2 コース 72.8%，3 コース 70.7%，4 コース 74.3%，遅発性期 1 コース 55.8%に対し 2 コース 52.7%，3 コース 54.8%，4 コース 59.6%と，繰り返し投与した際のコース間の CC 率は急性期及び遅発性期ともに明らかな差は認められなかった．

以上より, 化学療法各コースの HEC 投与時に本剤 0.75 mg 静脈内投与について繰り返し投与した際の投与コースごとの CC 率に明らかな差は認められず，2 コース目以降も CC 率が維持されることが確認された．

FAS を対象とした TTF を解析した結果，投与コースごとの TTF の第 1 四分位点は，それぞれ 1 コースが 28.50 時間, 2 コースが 22.73 時間, 3 コースが 20.63 時間, 4 コースが 24.02 時間であり，各コース 24 時間前後であった．投与コースごとの TTF の中央値は，2 コースが 92.87 時間，4 コースが 99.48 時間であり，1 コース，3 コースはいずれも未到達であった．

FAS を対象として投与コースごとに HEC 投与開始時刻を起点として，イベント発現時間（最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間）を解析した結果，投与コースごとの第 1 四分位点の時間は 1 コースが 35.58 時間，2 コースが 24.83 時間，3 コースが 23.23 時間，4 コースが 39.07 時間であった．投与コースごとの中央値はいずれのコースも未到達であった．

FAS を対象として投与コースごとに HEC 投与開始時刻を起点として，イベント発現時間（最初の制吐処置実施までの時間）を解析した結果，投与コースごとの第 1 四分位点の時間は 1 コースが 86.75 時間, 2 コースが 86.00 時間, 3 コースが 93.98 時間であり, 4 コースは未到達であった．投与コースごとの中央値はいずれのコースも未到達であった．

化学療法各コースの HEC 投与時に本剤 0.75 mg 静脈内投与について繰り返し投与した際の投与コースごとの TTF，最初の嘔吐性事象発現までの時間，最初の制吐処置実施までの時間は，いずれも投与コースごとに明らかな差は認められず，2 コース目以降も本剤の有効性が維持されること，また化学療法誘発悪心・嘔吐（CINV）抑制効果は繰り返し投与しても変わらず維持されることが示された．

2.7.6.6.2.3　　考察及び試験全体の結論

本試験は，HEC 投与患者における本剤 0.75 mg 静脈内投与について繰り返し投与した際の安全性を主目的として検討された．有害事象及び副作用の発現割合，重症度はいずれも臨床的に問題ない程度であることが示され，また，本剤 0.75 mg の繰り返し投与により発現した新事象，グレード悪化の有害事象についても，臨床的に問題とされる有害事象は確認されなかったことから，

本剤 0.75 mg を繰り返し投与した際の良好な安全性が示された．また，副次目的として，本剤 0.75 mg 静脈内投与を繰り返し投与した際の有効性が検討され，本剤最大 4 コースまでの投与において HEC 投与後の急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する一定の制吐効果が維持されることも示された．本試験結果より，HEC 投与患者における本剤 0.75 mg 静脈内投与について繰り返し投与した際の安全性は問題なく，十分な忍容性が示されたことから，HEC 投与時の制吐療法において，本剤は安全な 5-HT_3 受容体拮抗薬の第一選択薬になりうると考えられ，早期のがん治療の現場への提供が推奨される．