アロカリス点滴静注　235 mg

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 病態 7
2.5.1.2 CINV の現状と臨床的課題 7
2.5.1.3 薬理学的分類 8
2.5.1.4 臨床試験を行ったことを支持する科学的背景及び開発意義 8
2.5.1.5 臨床開発計画の概要 9
2.5.1.6 臨床データパッケージ 12
2.5.1.7 海外臨床データの利用計画 17
2.5.1.8 規制当局との治験相談 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 血中動態 21
2.5.3.2 分布 22
2.5.3.3 代謝 22
2.5.3.4 排泄 22
2.5.3.5 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討 22
2.5.3.6 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討 24
2.5.3.7 薬物相互作用（他剤による影響） 24
2.5.3.8 薬物相互作用の検討（他剤への影響） 25
2.5.3.9 薬物動態／薬力学の検討 26
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 有効性の評価対象とした臨床試験 27
2.5.4.2 有効性評価に用いた臨床試験の概略 30
2.5.4.3 有効性の成績 34
2.5.4.4 有効性のまとめ 44
2.5.5 安全性の概括評価 45
2.5.5.1 安全性の評価対象とした臨床試験 45
2.5.5.2 安全性の評価方法 45
2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露状況の要約 45
2.5.5.4 安全性の要約 46
2.5.5.5 比較的よくみられる有害事象 49
2.5.5.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象 58
2.5.5.7 試験の中止に至った有害事象 60
2.5.5.8 特に注目した有害事象（注射部位反応） 61
2.5.5.9 本剤の投与タイミングの差異が安全性に及ぼす影響（10057030 試験，10057040 試験） 64

2.5.5.10　性別及び年齢区分別の安全性 64
2.5.5.11　特別な患者集団における安全性 65
2.5.5.12　QTc 間隔への影響の評価 65
2.5.5.13　薬物相互作用 65
2.5.5.14　投与禁忌 67
2.5.5.15　妊婦及び授乳婦への使用 67
2.5.5.16　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 68
2.5.5.17　海外における製造販売後使用経験 68
2.5.5.18　安全性のまとめ 68
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1　治療の背景 69
2.5.6.2　ベネフィット 70
2.5.6.3　リスク 71
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 71
2.5.7　参考文献 72

図一覧

図 2.5.4.3.2.1.2-1　TTF 曲線（10057030） 38

表一覧

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ 12
表 2.5.1.7-1　海外臨床試験一覧 17
表 2.5.4.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験 28
表 2.5.4.3.1-1　人口統計学的特性及び疾患特性（単回投与パート）（10057030） 34
表 2.5.4.3.1-2　人口統計学的特性及び疾患特性（繰り返し投与パート）（10057030） 35
表 2.5.4.3.2.1.1-1　全期間 CR 率の群間比較（10057030） 36
表 2.5.4.3.2.1.2-1　遅発期悪心なしの割合の群間比較（10057030） 36
表 2.5.4.3.2.1.2-2　主な副次評価項目（10057030） 37
表 2.5.4.3.2.2-1　主な副次評価項目（10057030） 39
表 2.5.4.3.3-1　性別及び年齢区分別の全期間 CR 率（10057030） 40
表 2.5.4.3.5.1-1　試験デザインの要約 41
表 2.5.4.3.5.2-1　全期間 CR 率の比較（10057030，10057020） 42
表 2.5.4.3.5.2-2　全期間 CR 率の比較（10057030，NEPA-15-18） 42
表 2.5.4.3.5.2-3　全期間 CR 率［FAS（6 例除外）］（10057020） 42
表 2.5.4.3.5.3-1　用法の比較（10057030，10057040） 43
表 2.5.4.3.5.3-2　全期間 CR 率の比較（10057030，10057040） 43
表 2.5.4.3.5.4-1　PALO 及び DEX 投与タイミング別全期間 CR 率（10057030） 44
表 2.5.5.4.1.1-1　有害事象の要約：単回投与パート（10057030） 47

表 2.5.5.4.1.2-1　有害事象の要約：繰り返し投与パート（10057030）..... 47
表 2.5.5.4.2-1　有害事象の要約表（10057040）..... 48
表 2.5.5.4.3-1　有害事象の要約（併合解析）..... 48
表 2.5.5.5.1.1-1　有害事象（発現割合 5%以上）：単回投与パート（10057030）..... 50
表 2.5.5.5.1.1-2　副作用：単回投与パート（10057030）..... 51
表 2.5.5.5.1.2-1　有害事象（発現割合 5%以上）：繰り返し投与パート（10057030） 53
表 2.5.5.5.1.2-2　副作用：繰り返し投与パート（10057030）..... 54
表 2.5.5.5.2-1　有害事象（発現割合 5%以上）（10057040）..... 56
表 2.5.5.5.2-2　副作用（10057040）..... 57
表 2.5.5.8-1　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（10057020）
..... 62
表 2.5.5.8-2　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合　（単回投与パート）（10057030）..... 62
表 2.5.5.8-3　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合　（繰り返し投与パート）（10057030）..... 62
表 2.5.5.8-4　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（10057040）
..... 63
表 2.5.5.8-5　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）
..... 63
表 2.5.5.9-1　安全性の要約（10057030，10057040）..... 64

略号一覧表

略号	内容
$5\text{-}HT_3$	5-Hydroxytryptamine$_3$
AC/EC	Doxorubicin + cyclophosphamide / epirubicin + cyclophosphamide：ドキソルビシン + シクロホスファミド／エピルビシン + シクロホスファミド
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から t 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 from 0 to time infinity：投与 0 時間から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 from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳がん耐性タンパク質
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CI	Confidence interval：信頼区間
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting：化学療法誘発性悪心・嘔吐
CL_{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）
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DEX	Dexamethasone：デキサメタゾン
EC_{50}	Half maximal (50%) effective concentration：50%効果濃度
ECG	Electrocardiogram：12 誘導心電図
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	Maximal effect：最大効果
FAS	Full analysis set
F-CO	Final crossover
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FDC	Fixed dose combination：用量固定配合剤
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GRA	Granisetron：グラニセトロン塩酸塩
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薬
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議

略号	内容
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%阻害濃度
IWRS	Interactive web response system
M1	Metabolite M1; Desmethyl derivative of NETU：代謝物 M1；NETU の脱メチル体
M2	Metabolite M2; N-oxide derivative of NETU：代謝物 M2；NETU の N-オキシド体
M3	Metabolite M3; Hydroxymethyl derivative of NETU：代謝物 M3；NETU のヒドロキシメチル体
MASSC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy：中等度催吐性抗悪性腫瘍薬
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDB	National Database：レセプト情報・特定健診等情報データベース
NETU	Netupitant：ネツピタント
NETU-PALO FDC	Netupitant/palonosetron fix dose combination：NETU-PALO 用量固定配合剤
NK_1	Neurokinin 1：ニューロキニン 1
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PALO	Palonosetron hydrochloride：パロノセトロン塩酸塩
P-CO	Pilot crossover
PET	Positron emission tomography：陽電子放射断層撮影
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
Pro-NETU	Fosnetupitant chloride hydrochloride：ホスネツピタント塩化物塩酸塩 Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した.
Pro-NETU-PALO FDC	Fosnetupitant/palonosetron fix dose combination：Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤
QOL	Quality of life：生活の質
QTcI	被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔
SAD	Single ascending dose
SAD-CO	Single ascending dose crossover extension
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TTF	Time to treatment failure：治療成功期間（初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）
UGT	UDP-glucuronosyltransferases：UDP-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state：定常状態の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　　病態

化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）は，悪性腫瘍に対する化学療法施行に伴い，高い頻度で発現する非血液学的毒性の一つである．CINV が適切にコントロールできない場合，患者は化学療法を受けることに対して消極的となり，化学療法の拒否やコンプライアンスの低下から[1,2]，化学療法による延命という恩恵を享受できなくなるおそれがある．また，癌患者の Quality of life（QOL）評価においても，CINV の発現が負の影響を及ぼすとの報告がある[3,4]．これらのことから，QOL を維持しながら計画された化学療法を継続するためには，CINV のコントロール，特にその予防の必要性は極めて高い．

CINV は，抗悪性腫瘍薬の種類，投与量及び投与経路によって，その発現頻度及び発現時期が異なる．抗悪性腫瘍薬の催吐性リスクは，CINV の発現頻度によって 4 種類（高度，中等度，軽度，最小度）に分類される．このうち 90%を超える患者に CINV が発現する高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）及び 30%～90%の患者に CINV が発現する中等度催吐性抗悪性腫瘍薬（MEC）に対しては，CINV に関する国内外のガイドラインで積極的な予防対策が推奨されている[5-8]．また，CINV はその発現時期により，化学療法開始後 24 時間以内に発現する急性 CINV，24 時間以降に発現する遅発性 CINV，及び患者が化学療法を受けた後，悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに，実際の化学療法を受ける前（治療前夜又は化学療法を受ける医療機関を訪れた際など）に意識することで発現する予測性 CINV に分類される．特に，遅発性 CINV は，シスプラチン（CDDP）などの化学療法施行翌日からおよそ 6 日目にかけて発現するため，患者の退院後に発現することも多く，医療従事者の認識以上に患者にとって大きな苦痛となっている[9]ことから，CINV 対策は，急性だけでなく遅発性も含めた全体的な予防が重要となる．

2.5.1.2　　CINV の現状と臨床的課題

CINV を適切にコントロールするために，Multinational Assocoation of Supportive Care in Cancer（MASCC），National Comprehensive Cancer Network（NCCN），American Society of Clinical Oncology（ASCO）及び日本癌治療学会において，制吐薬使用に関するガイドラインが作成されている[5-8]．本邦のガイドラインでは HEC 投与患者に対して，Neurokinin 1（NK_1）受容体拮抗薬，5-Hydroxytryptamine$_3$（$5\text{-}HT_3$）受容体拮抗薬及びデキサメタゾン（DEX）の 3 剤併用療法が推奨されており，MEC 投与患者に対しては，$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX の 2 剤併用療法が基本とされ，催吐性リスクに応じて NK_1 受容体拮抗薬が追加投与されている．海外のガイドラインにおいては，国内と同様，HEC 投与患者に対して 3 剤併用療法が基本とされているが，ガイドラインによってはオランザピンを含む 4 剤併用療法が推奨又は選択肢の一つとされ，MEC 投与患者に対する治療方針は国内とおおむね同様となっている．

厚生労働省が提供しているレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database：NDB）オープンデータによると，本邦においては CINV に対して成人で年間延べ約 44 万人が NK_1 受容体拮抗薬による制吐療法を受けていると推測される[10]．本邦で実施された 1910 名を対象とした CINV に関する観察研究結果では HEC 投与患者の 70%以上，MEC 投与患者の約 30%に NK_1 受容体拮抗薬を含めた 3 剤併用療法が施行されたことが報告されている[11]．これらの報告を

踏まえると，本邦の臨床現場で実施されている制吐療法は，おおむね国内ガイドラインに沿って行われているものと推測される．

NK_1 受容体拮抗薬として世界で初めて承認された薬剤は，アプレピタント（イメンド®，経口剤）であり，2003 年に米国，2009 年に本邦で承認された．その後，アプレピタントのリン酸化プロドラッグ製剤であるホスアプレピタントメグルミン（プロイメンド®，注射剤，凍結乾燥製剤）（以下，ホスアプレピタント）の開発が進められ，2010 年に海外，2011 年に本邦で承認された．本邦においてアプレピタント及びホスアプレピタントは HEC 投与患者及び一部の MEC 投与患者に対するオプションとして使用されている．現在，NK_1 受容体拮抗薬として本邦で使用可能な注射剤はホスアプレピタントのみであるが，ホスアプレピタントの使用に際し，抗悪性腫瘍薬投与に伴う注射部位反応の発現頻度増加が報告されている [12-16]．また，ホスアプレピタントは添付文書上の使用上の注意で抗悪性腫瘍薬の投与 1 時間前から投与を開始しなければならない [17]．そのため，臨床現場でしばしば生じるスケジュール変更に柔軟に対応できない可能性や患者を長時間拘束する可能性がある．更に，ホスアプレピタントは，3 剤併用療法下で最も使用されている $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬のパロノセトロン塩酸塩（PALO）と混合した場合の配合変化が報告されており [18]，医療機関が公表している化学療法レジメンによると，両薬剤は混合して投与せず，異なるタイミングで投与されることが多い．

今般の外来化学療法を主体とする医療環境では，患者及び医療従事者にとって利便性が高く，良好な安全性とともに十分な制吐効果が得られる薬剤の開発が期待されている．

2.5.1.3　薬理学的分類

CINV の主な発現メカニズムは，$5\text{-}HT_3$ 受容体を介した経路と，内因性神経伝達物質サブスタンス P の NK_1 受容体を介した経路が知られている．$5\text{-}HT_3$ は，主に急性期に発現する CINV に関与し，遅発期に発現する CINV については，機序は十分に解明されていないものの，脳幹の嘔吐中枢（孤束核）に高濃度で存在するサブスタンス P の関与が大きいと考えられている [1]．

Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤．Pro-NETU の用量はすべてフリー体 fosnetupitant 量を記載）は，ネツピタント（NETU）のリン酸化プロドラッグ製剤（注射剤）であり，活性本体 NETU は NK_1 受容体に対して高い選択性及び親和性を有する．また，活性本体 NETU は，血漿中消失半減期（$T_{1/2}$）［約 70 時間（第 2.7.6.19 項）］がホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタント（約 14 時間）[17] よりも長い特徴を有する．本剤は，嘔吐中枢を刺激するサブスタンス P の NK_1 受容体への結合を競合的に遮断することにより制吐作用を示すと考えられる．

2.5.1.4　臨床試験を行ったことを支持する科学的背景及び開発意義

本剤の臨床開発は，海外が先行した．

海外では，注射剤である本剤に先駆けて，経口剤の NETU が $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬である PALO 経口剤 0.5 mg（国内未承認）との用量固定配合剤［NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）］として，2014 年に米国食品医薬品局（FDA）から，2015 年に欧州医薬品庁（EMA）から CINV に対する適応でそれぞれ承認を取得した（第 2.5.1.5.1 項）．

本剤は，NETU-PALO FDC の Line Extention として，本剤及び PALO 注射剤 0.25 mg との用量固定配合剤［Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）］を[redacted]として開発された．本剤の臨床開発の第一ステップとして，健康成人を対象とした海外第 1 相試験（海外 PNET-12-23 試験）が開始され，当該試験では良好な忍容性と共に，注射部位に対する安全性も

確認された．その後，FDA との協議を踏まえた開発プログラムが進められ，2018 年に FDA から，2020 年に EMA から CINV に対する適応でそれぞれ承認を取得した（第 2.5.1.5.1 項）．

以上より，本剤には CINV 抑制効果が期待され，また第 2.5.1.2 項で記載した臨床的課題を克服できる可能性があり，開発意義があると考えた．

2.5.1.5　臨床開発計画の概要

2.5.1.5.1　海外での臨床開発の経緯

NETU は，Roche 社（スイス）により創製され，[redacted]が実施された後，Helsinn Healthcare SA 社（Helsinn 社，スイス）が同化合物の権利を取得し，以降の開発を行ってきた．

NETU は，主に（1）5-HT_3 受容体拮抗薬 PALO 経口剤 0.5 mg（国内未承認）及び DEX 併用下で CDDP 投与患者を対象に異なる NETU 用量が検討された海外第 2 相試験（海外 NETU-07-07 試験），（2）NETU-PALO FDC（NETU 300 mg/PALO 0.5 mg）の MEC 投与患者を対象に実施された海外第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験），並びに（3）参考群としてアプレピタントを設定し，HEC 及び MEC 投与患者を対象に実施された海外第 3 相安全性試験（海外 NETU-10-29 試験）の臨床試験成績に基づき，NETU-PALO FDC（AKYNZEO® capsules）（NETU 300 mg/PALO 0.5 mg）として「the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy」の適応で 2014 年 10 月に FDA，「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy」，「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy」の適応で 2015 年 5 月に EMA による承認を取得した．

本剤の臨床開発は，20[redacted]年[redacted]月より，健康成人を対象とした海外第 1 相試験（海外 PNET-12-23 試験）が開始され，本剤 353 mg までの忍容性が確認された．また，当該試験では，NETU 300 mg（NETU-PALO FDC の NETU の推奨用量）と生物学的に同等な本剤の用量を決定するために，NETU-PALO FDC を対照に薬物動態の比較試験が行われた．クロスオーバーデザインにより本剤と NETU-PALO FDC 単回投与時の NETU の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を比較した結果，NETU 300 mg の AUC に相当する本剤の用量は 235 mg であることが示された．その後，本剤と DEX の薬物相互作用を評価するために，薬物相互作用試験（海外 PNET-13-63 試験）が実施された．経口 DEX の併用下で本剤（118 mg，176 mg，235 mg）を投与した結果，DEX の AUC 増加を認めたことから，アプレピタント，ホスアプレピタント及び NETU と同様，本剤と DEX を併用する際には DEX の用量調節を考慮する必要があることが示された．

以上の経緯を踏まえて，Helsinn 社は FDA と Pre-IND/Pre-Phase 3 Meeting を実施し，[redacted]について協議した．海外 PNET-12-23 試験成績より，FDA は Pro-NETU-PALO FDC の海外第 3 相試験での検討用量として，本剤 235 mg 及び PALO 注射剤 0.25 mg（海外用量）を選択することに合意した．

FDA は，Pro-NETU-PALO FDC（Pro-NETU 235 mg/PALO 0.25 mg）が既承認の経口剤 NETU-PALO FDC（NETU 300 mg/PALO 0.5 mg）で得られた成績と同等の有効性が期待できると判断し，有効性に関する検証試験は不要と結論付けた．しかし，本剤と配合する PALO について，海外で承認されている注射剤としての用法（30 秒かけて静脈内投与）と Pro-NETU-PALO FDC で予

定している用法（30 分かけて点滴静脈内投与）が異なり，急性期における有効性に影響を及ぼす可能性が考えられたことから，FDA は PALO 注射剤の 30 分間点滴静脈内投与と 30 秒間静脈内投与を比較する非劣性検証試験を要求した．海外第 3 相試験（海外 PALO-15-17 試験）は，FDA からのリクエストに基づき実施された試験であり，主要評価項目とした急性期嘔吐完全抑制［Complete Response（CR：嘔吐性事象なし，制吐処置なし)］率について，PALO（0.25 mg）30 分間点滴静脈内投与の 30 秒間静脈内投与に対する非劣性が検証された．

Pro-NETU-PALO FDC の安全性について，[redacted]ことから，[redacted]との見解が FDA より示された．これを受けて，HEC（CDDP 等）投与患者を対象に Pro-NETU-PALO FDC の繰り返し投与を含む安全性を検討する海外第 3 相試験（海外 NEPA-15-18 試験）が実施され，Pro-NETU-PALO FDC と NETU-PALO FDC の注射部位反応を含めた安全性プロファイルは類似していることが確認された．更に，癌患者を対象とした薬物動態試験（海外 NEPA-15-19 試験）が実施され，癌患者での Pro-NETU-PALO FDC の薬物動態プロファイルは健康成人と類似していることが確認された．

これらの臨床試験成績に基づき，Pro-NETU-PALO FDC（AKYNZEO® for Injection）（Pro-NETU 235 mg/PALO 0.25 mg）として，2018 年 4 月に FDA から「the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy」の適応で承認を取得し，NCCN ガイドラインにおいて HEC 及び MEC に対する使用が推奨されている．2020 年 3 月には EMA から「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy」，「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy」の適応で承認を取得した．承認された製剤（注射剤）は凍結乾燥製剤であったが，その後，2020 年 5 月に液剤の承認を FDA から取得した．

なお，第 3b 相試験として，ドキソルビシン + シクロホスファミド／エピルビシン + シクロホスファミド（AC/EC）投与患者を対象に Pro-NETU-PALO FDC の繰り返し投与を含む安全性を検討した海外 NEPA-17-05 試験が実施され，Pro-NETU-PALO FDC と NETU-PALO FDC の注射部位反応を含めた安全性プロファイルは AC/EC 投与患者においても類似していることが確認された．

2.5.1.5.2　国内での臨床開発の経緯

本剤は，大鵬薬品工業株式会社が Helsinn 社とライセンス契約を締結し，本邦における開発を進めてきた．[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において[redacted]について相談した結果，機構の見解は，[redacted]であった（第 2.5.1.8.1 項）．この機構見解を踏まえ，[redacted]した．なお，[redacted]において，[redacted]している．

本邦における本剤の臨床開発は，健康成人男性を対象とした第 1 相試験（国内 10057010 試験）から開始した．海外 PNET-12-23 試験で忍容性が確認された本剤の用量（118 mg，235 mg，及び 353 mg）について，日本人での安全性及び薬物動態を評価した結果，本剤を 30 分かけて単回点滴静脈内投与した際の忍容性はすべての用量で良好であり，注射部位反応も認められず，本剤は点滴静脈内投与後，活性本体 NETU に速やかに変換されることが示唆された．

国内 10057010 試験終了後，本邦における本剤の第 3 相試験の用量を検討するために，HEC（CDDP）投与患者を対象に本剤（81 mg 及び 235 mg）のプラセボに対する優越性を確認する国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）を実施した．国内 10057020 試験では，PALO 及び DEX 併用下，本剤（81 mg 及び 235 mg）を単回点滴静脈内投与したときの全期間（抗悪性腫瘍薬投与開始後 0～120 時間）CR 率（主要評価項目）について，本剤 235 mg のプラセボに対する優越性が確認され，注射部位反応に関連した副作用の発現頻度も極めて低く，良好な安全性も確認された．したがって，今後実施する第 3 相試験の検討用量として，海外と同じ用量となる本剤 235 mg を選択した．

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）における[redacted]に関する協議を経て，HEC（CDDP）投与患者を対象に，PALO 及び DEX 併用下で本剤とホスアプレピタントの有効性及び安全性を比較する国内第 3 相試験（国内 10057030 試験）を実施した．[redacted]ことから，[redacted]と考え，国内安全性確認試験（国内 10057040 試験）を[redacted]実施した．更に，癌患者を対象とした本剤の国内臨床試験では，併用する 5-HT_3 受容体拮抗薬として後述する理由（第 2.5.1.6 項）により PALO を選択してきたが，[redacted]がある．したがって，本剤と GRA の薬物相互作用及び併用時の安全性を確認するために，健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（国内 10057050 試験）を実施した．

本剤の臨床開発計画で主要な試験と位置付ける国内 10057030 試験において，評価期間として遅発期を含む全期間 CR 率（主要評価項目）のホスアプレピタントに対する本剤の非劣性が検証された．また，安全性プロファイルは，本剤とホスアプレピタントで類似していたが，注射部位反応については有害事象及び副作用の発現割合が本剤で有意に低く，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いことが確認された．また，国内 10057040 試験においても，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いことが示唆され，良好な安全性が確認された．更に，国内 10057050 試験では，GRA が併用された場合でも本剤の安全性は良好であり，また，本剤は GRA に対し，臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと判断した．

以上より，本剤の臨床的有用性が確認されたことから，「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む）」の効能・効果で本承認申請に至った．なお，国内臨床試験で用いた製剤は凍結乾燥製剤であったが，利便性の向上を鑑み，本承認申請で申請する製剤は液剤とした（第 2.3.P.2.2.1.1 項）．

2.5.1.6　臨床データパッケージ

本剤の臨床開発計画は，国内制吐薬適正使用ガイドライン[8]で推奨されている NK_1 受容体拮抗薬，$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用療法を基軸に国内で臨床試験を進め，本剤の臨床的有用性を確認することとした．$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬としては，[redacted]PALO を選択した．[redacted]については，[redacted]ことから，[redacted]した．したがって，[redacted]と考え，[redacted]含めていない．また，[redacted]については，[redacted]と考えた．

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した．なお，各試験の詳細については，第 2.7.6 項に示した．

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

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ

被験薬 試験番号 地域 開発相 添付場所	試験の目的	対象	用法・用量			資料区分
Pro-NETU 10057010 国内 1 第 5.3.3.1.1 項	Pro-NETU の安全性の検討	健康成人男性	Day 1：Pro-NETU 118 mg，プラセボ		点滴静脈内投与	評価
			Day 1：Pro-NETU 235 mg，プラセボ			
			Day 1：Pro-NETU 353 mg，プラセボ			
Pro-NETU PNET-12-23 海外 1 第 5.3.3.1.2 項	Pro-NETU の安全性の検討	健康成人	SAD/SAD-CO パート	Day 1：Pro-NETU 17.6 mg，29.4 mg，59 mg，118 mg，176 mg，235 mg，294 mg，353 mg	点滴静脈内投与	参考
				Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	
			P-CO パート	Day 1：Pro-NETU 176 mg，235 mg	点滴静脈内投与	
				Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	
			F-CO パート	Day 1：Pro-NETU 212 mg，259 mg	点滴静脈内投与	
				Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	
NETU NETU-09-21 海外 1 第 5.3.3.1.3 項	NETU の放射標識体を用いたマスバランスの検討	健康成人男性	Day 1：[^{14}C]-NETU 300 mg		経口投与	参考
NETU NEPA-14-39 海外 1 第 5.3.3.1.4 項	NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻害期間の検討	健康成人男性	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg Day 2～4，6，8，10：DEX 8 mg		経口投与	参考
			Day 1：DEX 12 mg Day 2～4，6，8，10：DEX 8 mg			

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ（続き）

被験薬 試験番号 地域 開発相 添付場所	試験の目的	対象	用法・用量		資料区分
NETU NP16601 海外 1 第 5.3.3.1.5 項	NETU 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討	健康成人	Part 1，Day 1～7：NETU 100 mg，プラセボ	経口投与	参考
			Part 1，Day 1～7：NETU 300 mg，プラセボ		
			Part 1，Day 1～7：NETU 450 mg，プラセボ		
			Part 2，Day 1～7：NETU 100 mg，プラセボ		
			Part 2，Day 1～7：NETU 300 mg，プラセボ		
NETU NETU-10-09 海外 1 第 5.3.3.2.1 項	NETU-PALO FDC とドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドの薬物相互作用の検討	抗悪性腫瘍薬投与患者	Group 1，Day 1： NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ ドセタキセル 75～100 mg/m^2	経口投与，点滴静脈内投与（用量と同順）	参考
			Group 1，Day 1：PALO 0.5 mg＋ ドセタキセル 75～100 mg/m^2		
			Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋エトポシド 35～100 mg/m^2		
			Group 2，Day 1：PALO 0.5 mg ＋ エトポシド 35～100 mg/m^2		
			Group 3，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋シクロホスファミド 500～1000 mg/m^2		
			Group 3，Day 1：PALO 0.5 mg ＋ シクロホスファミド 500～1000 mg/m^2		
Pro-NETU NEPA-15-19 海外 1 第 5.3.3.2.2 項	Pro-NETU-PALO FDC の薬物動態の検討	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）＋DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	参考
			Day 2～4：DEX 8 mg	経口投与	
NETU NETU-10-10 海外 1 第 5.3.3.3.1 項	NETU-PALO FDC の薬物動態の検討	肝障害患者及び健康成人	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	参考
Pro-NETU 10057050 国内 1 第 5.3.3.4.1 項	Pro-NETU と GRA の薬物相互作用の検討	健康成人 男性	Day 1：Pro-NETU 235 mg + GRA 40 µg/kg	点滴静脈内投与	評価
			Day 1：GRA 40 µg/kg		
Pro-NETU PNET-13-63 海外 1 第 5.3.3.4.2 項	Pro-NETU と DEX の薬物相互作用の検討	健康成人	投与 A，Day 1：プラセボ ＋DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	参考
			投与 A，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与	
			投与 B，Day 1：Pro-NETU 118 mg + DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	
			投与 B，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与	
			投与 C，Day 1：Pro-NETU 176 mg + DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	
			投与 C，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与	
			投与 D，Day 1：Pro-NETU 235 mg + DEX 20 mg，	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	
			投与 D，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与	

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ（続き）

被験薬 試験番号 地域 開発相 添付場所	試験の目的	対象	用法・用量		資料区分
NETU NP16599 海外 1 第 5.3.3.4.3 項	NETU とミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討	健康成人	Day 1：NETU 300 mg	経口投与	参考
			Day 1：ミダゾラム 7.5 mg		
			Day 1：エリスロマイシン 500 mg		
			Day 1：NETU 300 mg＋ ミダゾラム 7.5 mg		
			Day 1：NETU 300 mg＋ エリスロマイシン 500 mg		
NETU NETU-06-27 海外 1 第 5.3.3.4.4 項	NETU と PALO の薬物相互作用の検討	健康成人	Day 1：NETU 450 mg	経口投与	参考
			Day 1：PALO 0.75 mg		
			Day 1：NETU 450 mg + PALO 0.75 mg		
NETU NETU-07-01 海外 1 第 5.3.3.4.5 項	NETU とジゴキシンの薬物相互作用の検討	健康成人	Day 1：ジゴキシン 1.5 mg Day 8：NETU 450 mg Day 2～12：ジゴキシン 0.25 mg	経口投与	参考
NETU NETU-10-08 海外 1 第 5.3.3.4.6 項	NETU-PALO FDC と経口避妊薬の薬物相互作用の検討	健康成人 女性	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ エチニルエストラジオール 60 µg＋ レボノルゲストレル 300 µg	経口投与	参考
			Day 1：エチニルエストラジオール 60 µg＋ レボノルゲストレル 300 µg		
NETU NETU-10-11 海外 1 第 5.3.3.4.7 項	NETU-PALO FDC とケトコナゾール，リファンピシンの薬物相互作用の検討	健康成人	Group 1，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	参考
			Group 1，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）， Group 1，Day −2～10：ケトコナゾール 400 mg		
			Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	
			Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）， Group 2，Day −7～10：リファンピシン 600 mg		
NETU NETU-07-20 海外 1 第 5.3.4.1.1 項	NETU 及び PALO の ECG への影響（Thorough QT 試験）	健康成人	Day 1：NETU プラセボ ＋PALO プラセボ	経口投与	参考
			Day 1：NETU 200 mg + PALO 0.5 mg		
			Day 1：NETU 600 mg + PALO 1.5 mg		
			Day 1：モキシフロキサシン 400 mg		
NETU NETU-06-08 海外 1 第 5.3.4.1.2 項	血漿中 NETU 濃度と NK_1 受容体占有率の関連の検討	健康成人 男性	Day 1：NETU 100 mg	経口投与	参考
			Day 1：NETU 300 mg		
			Day 1：NETU 450 mg		
NETU NP16602 海外 1 第 5.3.4.1.3 項	アポモルヒネ誘発嘔吐時の NETU の制吐作用の検討	健康成人	Day 1：NETU 100 mg，プラセボ ＋ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 24 hr）	経口投与，皮下注射 （用量と同順）	参考
			Day 1：NETU 300 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 12 hr）		
			Day 1：NETU 450 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 12 hr）		
			Day 1：NETU 100 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 8 hr）		

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ（続き）

被験薬 試験番号 地域 開発相 添付場所	試験の目的	対象	用法・用量			資料区分
Pro-NETU 10057020 国内 2 第 5.3.5.1.1 項	Pro-NETU の用量設定試験	HEC 投与患者	Pro-NETU 81 mg 群	Day 1：Pro-NETU 81 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	評価
				Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与	
			Pro-NETU 235 mg 群	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	
				Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与	
			プラセボ群	Day 1：プラセボ ＋PALO 0.75 mg + DEX 13.2 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	
				Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与	
Pro-NETU 10057030 国内 3 第 5.3.5.1.2 項	標準治療群に対する Pro-NETU の非劣性検証試験（単回投与パート）及び繰り返し投与による安全性試験（繰り返し投与パート）	HEC 投与患者	単回投与パート	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	評価
				Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与	
				Day 1：ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	
				Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与	
		単回投与パートを終了した HEC 投与患者	繰り返し投与パート	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	
				Day 2～4：DEX 6.6 mg，又は DEX 8 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	
Pro-NETU 10057040 国内 3 第 5.3.5.1.3 項	Pro-NETU の安全性試験	HEC 投与患者	Pro-NETU 群	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	評価
			ホスアプレピタント群	Day 1：ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg		
NETU 10052020 国内 2 第 5.3.5.1.4 項	NETU の用量設定試験	HEC 投与患者	NETU 30 mg 群	Day 1：NETU 30 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	参考
				Day 2～4：DEX 8 mg		
			NETU 100 mg 群	Day 1：NETU 100 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	
				Day 2～4：DEX 8 mg		
			NETU 300 mg 群	Day 1：NETU 300 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	
				Day 2～4：DEX 8 mg		

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ（続き）

被験薬 試験番号 地域 開発相 添付場所	試験の目的	対象	用法・用量			資料区分
NETU NETU-07-07 海外 2 第 5.3.5.1.5 項	NETU の用量設定試験	HEC 投与患者	PALO 単独群	Day 1：PALO 0.5 mg + DEX 20 mg	経口投与	参考
				Day 2～4：DEX 16 mg		
			NETU 100 mg 群	Day 1：NETU 100 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		
				Day 2～4：DEX 8 mg		
			NETU 200 mg 群	Day 1：NETU 200 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		
				Day 2～4：DEX 8 mg		
			NETU 300 mg 群	Day 1：NETU 300 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		
				Day 2～4：DEX 8 mg		
			アプレピタント群	Day 1：アプレピタント 125 mg + オンダンセトロン 32 mg + DEX 12 mg	経口投与，静脈内投与，経口投与（用量と同順）	
				Day 2～3：アプレピタント 80 mg + DEX 8 mg		
				Day 4：DEX 8 mg	経口投与	
Pro-NETU NEPA-15-18 海外 3 第 5.3.5.1.6 項	Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験	HEC 投与患者	Pro-NETU-PALO FDC 群	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）+ DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	参考
				Day 2～4：DEX 8 mg	経口投与	
			NETU-PALO FDC 群	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	
				Day 2～4：DEX 8 mg		
NETU NETU-08-18 海外 3 第 5.3.5.1.7 項	NETU-PALO FDC の PALO に対する優越性検証試験	MEC 投与患者	NETU-PALO FDC 群	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	参考
			PALO 単独群	Day 1：PALO 0.5 mg + DEX 20 mg		
NETU NETU-10-29 海外 3 第 5.3.5.1.8 項	NETU-PALO FDC の安全性試験	HEC 及び MEC 投与患者	NETU-PALO FDC 群	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	参考
				Day 2～4：DEX 8 mg（HEC 投与患者のみ）		
			アプレピタント群	Day 1：アプレピタント 125 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		
				Day 2～3：アプレピタント 80 mg + DEX 8 mg（HEC 投与患者のみ）		
Pro-NETU NEPA-17-05 海外 3 第 5.3.5.1.9 項	Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験	AC/EC 投与女性患者	Pro-NETU-PALO FDC 群	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）+ DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	参考
			NETU-PALO FDC 群	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	

Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩（Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した），NETU：ネツピタント，PALO：パロノセトロン塩酸塩，FDC：用量固定配合剤，SAD：single ascending dose，SAD-CO：single ascending dose crossover extension，P-CO：pilot crossover，F-CO：final crossover，CYP：シトクロム P450，DEX：デキサメタゾン，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍薬，GRA：グラニセトロン塩酸塩，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍薬，ECG：12 誘導心電図，NK_1：Neurokinin 1，AC：ドキソルビシン + シクロホスファミド，EC：エピルビシン + シクロホスファミド

2.5.1.7　　海外臨床データの利用計画

第 2.5.1.6 項で記載したとおり，本申請では，主に国内で実施した臨床試験成績を踏まえ，本剤の臨床的有用性を示す計画であり，海外臨床試験はすべて参考資料とした．参考とした海外臨床試験一覧を表 2.5.1.7-1 に示した．

GRA との薬物相互作用を検討する臨床薬理試験（国内 10057050 試験）を除き，日本人を対象とした本剤投与時の薬物相互作用，心室再分極及び不整脈に及ぼす影響，並びに特別な患者集団（肝機能障害患者）の薬物動態を検討するための臨床試験は実施していない．しかし，国内外の臨床試験（国内 10057010 試験，国内 10057020 試験，海外 PNET-12-23 試験，海外 NEPA-15-19 試験）から得られたデータに基づいた[redacted]より，[redacted]いないこと，また，[redacted]いないことから，海外で実施された本剤及び NETU の臨床試験結果を日本人の癌患者における本剤の評価に外挿可能と考えている（第 2.5.3 項）．

表 2.5.1.7-1　海外臨床試験一覧

試験の種類	試験番号（試験概略）
薬物動態試験	PNET-12-23（Pro-NETU の安全性の検討）
	NP16601（NETU 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討）
	NEPA-15-19（Pro-NETU-PALO FDC の薬物動態の検討）
	NETU-10-10（NETU-PALO FDC の薬物動態の検討）
	NETU-09-21（NETU の放射標識体を用いたマスバランスの検討）
薬物相互作用試験	PNET-13-63（Pro-NETU と DEX の薬物相互作用の検討）
	NEPA-14-39（NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻害期間の検討）
	NP16599（NETU とミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討）
	NETU-06-27（NETU と PALO の薬物相互作用の検討）
	NETU-07-01（NETU とジゴキシンの薬物相互作用の検討）
	NETU-10-08（NETU-PALO FDC と経口避妊薬の薬物相互作用の検討）
	NETU-10-09（NETU-PALO FDC とドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドの薬物相互作用の検討）
	NETU-10-11（NETU-PALO FDC とケトコナゾール，リファンピシンの薬物相互作用の検討）
薬力学的試験	NETU-07-20（NETU 及び PALO の ECG への影響，Thorough QT 試験）
	NETU-06-08（血漿中 NETU 濃度と NK_1 受容体占有率の関連の検討）
	NP16602（アポモルヒネ誘発嘔吐時の NETU の制吐作用の検討）
有効性及び安全性試験	NETU-07-07（NETU の用量設定試験）
	NEPA-15-18（Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験）
	NEPA-17-05（Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験）
	NETU-08-18（NETU-PALO FDC の PALO に対する優越性検証試験）
	NETU-10-29（NETU-PALO FDC の安全性試験）

2.5.1.8　規制当局との治験相談

第 2.5.1.5.2 項で記載したとおり，[redacted]，20[redacted]年の[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，[redacted]について助言を得た．

[redacted]，20[redacted]年の[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，[redacted]について助言を得た．また，20[redacted]年の[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，[redacted]について助言を得た．

機構と合意した主な内容を以下に示した．相談の詳細は第 1.13.2 項に示した．

2.5.1.8.1　[redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]にあたり，[redacted]について機構の助言を得た．

[redacted]について，[redacted]．

- [redacted]こと．
- [redacted]こと．
- [redacted]こと．

上記の機構からの助言に基づき，[redacted]した．

2.5.1.8.2　[redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]にあたり，[redacted]について機構の助言を得た．

(1) [redacted]
[redacted]おらず，[redacted]
[redacted]も踏まえ，[redacted]
[redacted]を行い，[redacted]を行う．

(2) [redacted]
[redacted]とする．

(3) [redacted]
[redacted]
[redacted]とする.

(4) [redacted]
[redacted]
[redacted]する.

(5) [redacted]
[redacted]について，[redacted]
[redacted]
[redacted]する.

(6) [redacted]
[redacted]
[redacted]しない.

上述した機構からの助言に基づき，[redacted]した.

2.5.1.8.3 [redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]
[redacted]について助言を得た.

[redacted]

(1) [redacted]
[redacted]とする.

(2) [redacted]
[redacted]とし，[redacted]
[redacted]する. [redacted]とし，[redacted]
[redacted]
[redacted]する.

(3) [redacted]
[redacted]とする．また，[redacted]
[redacted]とする. [redacted]
[redacted]
する.

(4) [redacted]
[redacted]する．

(5) [redacted]
[redacted]する．[redacted]
[redacted]について，[redacted]する．

(6) [redacted]
[redacted]する．[redacted]
[redacted]とする．

[redacted]

(1) [redacted]
[redacted]すること
であり，[redacted]
[redacted]とする．

(2) [redacted]
[redacted]とする．[redacted]
[redacted]する．

(3) [redacted]
[redacted]
[redacted]する[redacted]
[redacted].

(4) [redacted]
[redacted]とする．

上記の機構からの助言に基づき，[redacted]した．

2.5.1.8.4 [redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]相談を実施し，[redacted]について確認した．これは，[redacted]相談（[redacted]）[redacted]
[redacted]について[redacted]
[redacted]であり，[redacted]
[redacted]

[redacted]あった．[redacted]について，機構より[redacted]の見解が示された．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

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，本項に該当しない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ヒトにおける本剤の薬物動態及び薬力学特性を明らかにするため，ヒト生体試料を用いた各種 *in vitro* 試験，並びに本剤又は本剤の活性本体 NETU を投与した健康成人，患者又は特別な患者集団における薬物動態，薬物相互作用及び薬力学的作用に関する臨床薬理試験を実施した．

2.5.3.1　血中動態

日本人健康成人に本剤 118，235 又は 353 mg を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態を検討した（国内 10057010 試験）．血漿中のホスネツピタントは投与開始 15 分から投与終了時に C_{max} に達した後，0.26～0.97 hr の $T_{1/2}$ で速やかに消失し，また，血漿中の NETU もほぼ投与終了時に C_{max} 達したことから，生体内でホスネツピタントは活性本体 NETU に速やかに変換されることが示唆された．一方，ホスネツピタントから変換された NETU は 68.59～70.43 hr の $T_{1/2}$ で血漿から緩徐に消失した．NETU の血漿中曝露量はホスネツピタント，活性代謝物である NETU の脱メチル体（M1），N-オキシド体（M2）及びヒドロキシメチル体（M3）に比べて明らかに高かった．

日本人患者に本剤 235 mg を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物速度論的パラメータ（平均）は，ホスネツピタントで C_{max} が 8448 ng/mL，投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）が 4283 ng•hr/mL，全身クリアランス（CL_{tot}）が 53.8 L/hr，$T_{1/2}$ が 0.60 hr，NETU で C_{max} が 1009 ng/mL，AUC_{last} が 15259 ng•hr/mL，$T_{1/2}$ が 69.5 hr であった（国内 10057020 試験）．

海外第 1 相試験（海外 PNET-12-23 試験）において，本剤（118～353 mg）及び NETU（300 mg）投与時の NETU の投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）を分散分析にて解析した結果，NETU の曝露量が NETU 300 mg の経口投与時と等しくなる本剤の用量は 232 mg と推定された．実際，本剤 235 mg を静脈内投与したときの NETU の AUC_{inf} は NETU 300 mg を経口投与したときの AUC_{inf} と同程度であった．

本剤投与の曝露量の用量比例性について，国内 10057010 試験，国内 10057020 試験及び海外 PNET-12-23 試験の検討結果から，ホスネツピタントの C_{max} 及び AUC は用量比例的であることが示唆された．NETU について，C_{max} はおおむね用量比例的であったが，AUC は用量比をやや上回る上昇を示すと考えられた．

NETU の蓄積性について，NETU 100，300 又は 450 mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与したときに，C_{max} で 2 倍程度，投与 0 時間から 23.5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}23.5}$）で 3 倍程度の蓄積が認められたが（海外 NP16601 試験），これは NETU の長い $T_{1/2}$ と整合した結果と考えられた．

2.5.3.2　分布

ホスネツピタント及びNETUのヒト血漿タンパクに対する非結合型分率は，それぞれ6.5%及び0.33%であった（PNET-15-90試験及び1006047試験）．ホスネツピタントは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の基質であった（PNET-15-27試験）．

本剤235 mg点滴静脈内投与時のホスネツピタントの定常状態の分布容積（V_{ss}）は8.88 Lであり（国内10057020試験），また，NETU 300 mg経口投与時のNETUの消失相における見かけの分布容積（V_z/F）は2342～2540 Lであった（海外NETU-10-11試験）．

2.5.3.3　代謝

ホスネツピタントから活性本体NETUへの代謝には，全身の組織に存在する脱リン酸化酵素が関与すると考えられる．実際，*in vitro*でホスネツピタントとインキュベーションしたヒト肝，腎，肺及び小腸S9フラクションのいずれにおいても，NETUの時間依存的な上昇が認められ，広範な臓器で代謝されNETUを生成することが示唆された（PNET-14-04試験）．

*In vitro*代謝物プロファイリングの結果（NETU-10-18試験）と同様，本剤が投与された臨床試験において，血漿中には，活性本体NETUに加え，NETUからN-ピペラジンのN-脱メチル化，N-メチルピペラジンのN-酸化及び芳香環メチル基の水酸化によってそれぞれ生成するM1，M2及びM3が薬理活性を有する主代謝物として認められた．

*In vitro*代謝の検討から，NETUの代謝に関与する主代謝酵素はシトクロムP450（CYP）3Aであることが明らかとなり，CYP2C9及び2D6も一部，関与することが示唆された（PNET-13-21試験）．

2.5.3.4　排泄

放射能標識したNETU 300 mgを経口投与したとき，投与後336時間までに投与された放射能の73%（平均）が尿糞中に回収され，そのうち糞への排泄は69%，尿への排泄は4%であった（海外NETU-09-21試験）．また，NETU 450 mg経口投与後240時間までのNETUの尿中排泄率は0.1%未満であった（海外NETU-06-27試験）．これらの結果より，NETU及び代謝物の体内からの消失は，肝代謝及び胆汁排泄が主で，尿中排泄の寄与はわずかであり，特にNETUの消失における腎排泄の寄与が極めて小さいと考えられた．

2.5.3.5　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

(1)　日本人と外国人の比較

本剤235 mgの薬物速度論的パラメータを日本人と外国人の健康成人で比較した結果（20DC10），ホスネツピタント，NETU，代謝物M1，M2及びM3のC_{max}及びAUCに両者で有意な差は認められなかった．本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果，主にホスネツピタントのクリアランスに対して治験実施エリア（日本人／外国人）が有意な共変量として選択された．この影響を確認するため実施したシミュレーション結果では，ホスネツピタントのC_{max}及びAUC_{last}は日本人患者よりも外国人患者のほうがやや低くなったが，その差異は大きくないと考えられた．また，NETUのC_{max}及びAUC_{last}のシミュレーション結果は，日本人患者と外国人患者で同程度であった．以上より，本剤の薬物動態プロファイルに日本人と外国人で大きな差異はないと考えられた．

(2)　健康成人と癌患者の比較

本剤 235 mg の薬物速度論的パラメータを日本人健康成人（国内 10057010 試験）と癌患者（国内 10057020 試験）で比較した．日本人健康成人よりも日本人がん患者の方が，ホスネツピタントの曝露量が若干高く，代謝物 M2 の曝露量が 2 倍程度高かったが，NETU，M1 及び M3 の曝露量に両者で明らかな差異はなかった．また，本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果，ホスネツピタントのクリアランスに対して健康状態（健康成人／患者）が有意な共変量として選択されたが，シミュレーション結果では，ホスネツピタント及び NETU の C_{max} 及び AUC_{last} に日本人癌患者と健康成人で明らかな差異はみられなかった．以上より，本剤の薬物動態プロファイルに健康成人と癌患者で大きな差異はないと考えられた．

(3)　性別の影響

本剤 235 mg の薬物速度論的パラメータを外国人健康成人男性と女性で比較した結果，男性と女性で明らかな差異は認められなかった（海外 PNET-12-23 試験）．また，本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果，ホスネツピタントの中央コンパートメントの分布容積に対して性別が有意な共変量として選択された．この影響を確認するために実施したシミュレーション結果では，ホスネツピタントの C_{max} 及び AUC_{last} は，国内男性患者よりも女性患者のほうがやや高くなったが，その差異は大きくないと考えられた．また，NETU の C_{max} 及び AUC_{last} のシミュレーション結果は，国内男性患者と女性患者で同程度であった．以上より，本剤の薬物動態プロファイルに男性と女性で明らかな差異はないと考えられた．

(4)　年齢の影響

本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果から，ホスネツピタント及び NETU のいずれのパラメータにおいても，年齢は関連する因子又は有意な共変量ではなかった．また，NETU 経口投与の母集団薬物動態解析（NETU-10-02）も同様の結果であった．以上より，本剤の薬物動態に対する年齢の影響はないと考えられた．

(5)　体重の影響

本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果から，ホスネツピタントの個体間変動を組み込んだパラメータに対して体重は有意な共変量として選択されなかったが，NETU に対しては中央及び末梢コンパートメントの分布容積が有意な共変量として選択された．この影響を確認するために実施したシミュレーション結果では，NETU の C_{max} は体重の増加に応じて減少したが，その程度はわずかであった．NETU の AUC_{last} は検討した体重間でほぼ同程度であった．これより，本剤の薬物動態に対して体重による明らかな影響はないことが示唆され，本剤の用量は体重で補正する必要はないと考えられた．

(6)　肝機能障害の影響

軽度，中等度及び重度肝機能障害患者に NETU-PALO FDC を単回経口投与したときの NETU の薬物動態を検討した（海外 NETU-10-10 試験）．軽度肝機能障害患者では，健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{inf} の有意な上昇は認められなかった．中等度肝機能障害患者では，健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{inf} の有意な上昇が認められ，それぞれ 1.70 及び 2.43 倍に上昇した．重度肝機能障害患者（2 名）では，対応する健康成人（2 名）と比較して，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞ

れ 1.81 及び 2.45 倍の上昇が認められたが，限られた例数と大きな個体間変動のため有意性は認められず，重度肝機能障害患者における NETU の薬物動態に及ぼす影響を正確に評価することができなかった．肝機能障害患者を対象とした本剤及び NETU の臨床薬理試験は実施していないが，以上の結果を踏まえると，軽度の肝機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低く，中等度の肝機能障害は一定の影響を及ぼすもののその程度は顕著ではないことから，軽度及び中等度の肝機能障害による本剤の用量調整の必要性はないと考えられた．

(7)　腎機能障害の影響

第 2.5.3.4 項に記載したように，活性本体 NETU の消失における腎排泄の寄与は極めて小さいと考えられた．また，NETU 経口投与の母集団薬物動態解析（NETU-10-02）において，クレアチニンクリアランス（範囲 31～150 mL/min）と NETU のクリアランスの間に関連性はみられず，本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）においても同様の結果であった．腎機能障害患者を対象とした本剤及び NETU の臨床薬理試験は実施していないが，これらの結果を踏まえると，軽度及び中等度の腎機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低く，腎機能障害による本剤の用量調整の必要性はないと考えられた．

2.5.3.6　　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討

NETU 経口投与の母集団薬物動態解析（NETU-10-02）において，喫煙状況，制吐処置及び化学療法レジメンを外因性要因として検討した結果，NETU のいずれのパラメータに対しても関連性のある因子又は有意な共変量でなかったことから，これらの外因性要因が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

2.5.3.7　　薬物相互作用（他剤による影響）

(1)　CYP3A 阻害薬及び誘導薬

CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールが NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，ケトコナゾール併用投与により C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.25 及び 2.40 倍に上昇した（海外 NETU-10-11 試験）．

CYP3A 誘導薬であるリファンピシンが NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，リファンピシンの併用投与により NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 38%及び 17%にまで低下した（海外 NETU-10-11 試験）．

(2)　標準的な制吐療法剤

DEX が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した．DEX 併用投与時（海外 PNET-13-63 試験）と本剤単独投与時（海外 PNET-12-23 試験）でホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータに明らかな差異は認められなかったことから，DEX が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

PALO が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した（海外 NETU-06-27 試験）．PALO 併用投与時と NETU 単独投与時で NETU の C_{max} 及び AUC は同等であったことから，PALO は NETU の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された．

GRA が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した．本剤 235 mg 単独投与時の薬物動態結果（国内 10057010 試験）と GRA 40 μg/kg 併用投与時の本剤の薬物動態結果（国内 10057050 試験）を比較した結果，単独投与と併用投与でホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメ

ータに明らかな差異は認めらなかったことから，GRA が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

2.5.3.8　薬物相互作用の検討（他剤への影響）

(1)　*In vitro* の検討

NETU の代謝酵素に対する影響について，NETU は CYP3A 及び 2C9 を阻害し，阻害定数（K_i）は CYP3A（基質：テストステロン及びミダゾラム）に対してそれぞれ 1.1 及び 2.2 μmol/L，CYP2C9 対して 25.0 μmol/L であった．また，NETU は UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7 を阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.735 μmol/L であった．NETU のトランスポーターに対する影響ついて，NETU は P-糖タンパク質（P-gp）を 5 μmol/L で有意に阻害した．また，NETU は乳がん耐性タンパク質（BCRP），有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 6.0，8.1 及び 22.3 μmol/L であった．NETU と CYP3A 及び P-gp との薬物相互作用については臨床薬理試験で検討した．ホスネツピタント及び代謝物における *in vitro* の薬物相互作用の検討結果，並びに臨床における薬物相互作用の可能性については，第 2.6.4.7 項及び第 2.6.4.9 項で考察した．

(2)　CYP3A 基質薬

ミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす NETU の影響を検討した（海外 NP16599 試験）．NETU の併用投与によりミダゾラムの C_{max} が 1.36 倍，AUC_{inf} が 2.26 倍に上昇した．また，NETU の併用によりエリスロマイシンの C_{max} が 1.92 倍，AUC_{inf} が 1.56 倍に上昇した．

(3)　CYP3A で代謝される薬剤（経口避妊薬）

Microgynon®（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル）の薬物動態に及ぼす NETU の影響を検討した（海外 NETU-10-08 試験）．NETU-PALO FDC 併用投与時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{inf} は，単独投与時と比較して，それぞれ 1.05 及び 1.12 倍であり，NETU はエチニルエストラジオールの薬物動態に影響は及ぼす可能性は低いことが示された．また，NETU-PALO FDC 併用投与時のレボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC_{inf} は，単独投与時と比較して，0.98 及び 1.40 倍となり，NETU の併用による AUC_{inf} の上昇が認められた．

(4)　CYP3A で代謝される薬剤（抗悪性腫瘍薬）

ドセタキセル，エトポシド及びシクロホスファミドの薬物動態に及ぼす NETU の影響を検討した（海外 NETU-10-09 試験）．NETU-PALO FDC 併用投与時のドセタキセルの C_{max} 及び AUC_{last} は，単独投与時と比較して，それぞれ 1.49 及び 1.35 倍に上昇した．NETU-PALO FDC 併用投与時のエトポシドの C_{max} 及び AUC_{last} は，単独投与時と比較して，それぞれ 1.10 及び 1.28 倍であり，若干の上昇が認められた．NETU-PALO FDC 併用投与時のシクロホスファミドの C_{max} 及び AUC_{last} は，単独投与時と比較して，それぞれ 1.27 及び 1.20 倍であり，若干の上昇が認められた．

(5)　P-gp 基質薬

ジゴキシンの薬物動態に及ぼす NETU の影響を検討した（海外 NETU-07-01 試験）．NETU 併用投与期のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，単独投与期と比較して，それぞれ 1.09 及び 1.04 倍であり，また，単独投与期と併用投与期でジゴキシンの尿中排泄率に差異はみられなかった．以上より，NETU がジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

(6)　標準的な制吐療法剤

DEX の薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した（海外 PNET-13-63 試験）．本剤併用投与時の DEX の薬物速度論的パラメータは，単独投与時と比較して，投与 1 日目で C_{max} 及び AUC_{0-24} がそれぞれ 0.97 及び 1.50 倍，投与 4 日目で C_{max} 及び AUC_{84-108} がそれぞれ 1.70 及び 2.42 倍であり，本剤の併用で 4 日間にわたり DEX の曝露量が上昇した．また，DEX の薬物動態に及ぼす NETU の投与 10 日目までの影響を検討した（海外 NEPA-14-39 試験）．NETU-PALO FDC 併用投与時の DEX の AUC_{last} は，投与 1～6 日目では，単独投与と比較して 1.49～2.41 倍と明らかな上昇が認められたが，投与 8 及び 10 日目では，それぞれ 1.20 及び 1.11 倍となり，NETU の影響は投与 8 日目以降にほぼ認められなくなった．

PALO の薬物動態に及ぼす NETU の影響を検討した（海外 NETU-06-27 試験）．NETU 併用投与時のパロノセトロンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，単独投与時と比較して，それぞれ 1.15 及び 1.10 倍であったことから，NETU は PALO の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

GRA の薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した（国内 10057050 試験）．グラニセトロンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，本剤併用投与時と単独投与時で同等であり，本剤は GRA の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された．

2.5.3.9　薬物動態／薬力学の検討

(1)　有効性

アポモルヒネで誘発した嘔吐に対する NETU の制吐効果と血漿中 NETU 濃度の関係より，300 ng/mL を超える濃度で完全な嘔吐抑制効果が認められた（海外 NP16602 試験）．

陽電子放射断層撮影を用いて求めたヒト脳内（線条体）の NK_1 受容体占有率と血漿中 NETU 濃度の関係より，血漿中濃度に応じて NK_1 受容体占有率が高くなる傾向が認められた（海外 NETU-06-08 試験）．シグモイド最大効果（E_{max}）モデルに基づく血漿中濃度と占有率の関係から，E_{max} にほぼ相当する 90%の占有率に対応する濃度は 225 ng/mL，50%効果濃度（EC_{50}）は 10.2 ng/mL と推定された．

NETU-PALO FDC の海外第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）を対象に母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）を実施した結果，NETU の曝露量と CR（急性期，遅発期及び全期間）との間に関連性はないことが示され，代謝物 M1，M2 及び M3 の曝露量についても同様の傾向であった．この結果より，患者で本剤の薬物動態が変動した場合であっても用量を調整する必要がないと考えられた．

本剤の国内第 3 相試験（国内 10057030 試験）において，PALO の投与タイミングが投与群間及びホスネツピタント群内で異なっていた．その差異が有効性に与える影響を検討するため，国内 10057020 試験で得られた濃度データを用いて，これらの異なる投与タイミングで PALO を投与したときの血漿中濃度推移を比較した．その結果，CDDP 投与開始約 30 分後には，いずれの投与タイミングでもパロノセトロンの血漿中濃度がほぼ同じ推移となることが明らかとなり，PALO の投与タイミングの差異が本試験の有効性評価には影響しないと考えられた．

(2)　安全性

NETU の 12 誘導心電図（ECG）への影響を検討した Thorough QT 評価試験（海外 NETU-07-20 試験）において，NETU の血漿中濃度と被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcI）との間に関連性は認められなかった．また，NETU-PALO FDC の海外第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）を対象に母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）を実施した結果，NETU の曝露量と心血管系の安全性の指標であるトロポニンレベルとの間に関連性はないことが示され，代謝物 M1，M2 及び M3 の曝露量についても同様の傾向であった．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性の評価対象とした臨床試験

本承認申請において，有効性の評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した．

本剤の HEC 投与に伴う CINV に対する有効性は，CDDP 投与患者を対象に，PALO 及び DEX を併用し，二重盲検下でホスアプレピタントに対する非劣性（主要評価項目：全期間 CR 率）を検証した国内第 3 相試験（国内 10057030 試験）に基づき評価した．当該試験は，本邦で実施した検証試験であり，本剤の臨床的有用性を明らかにした主要な試験と位置付けたことから，本項では当該試験の結果を中心に概括した．

国内 10057030 試験と同じ CDDP 投与患者を対象に本剤の第 3 相試験の用量を検討した国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）及び AC/EC 投与患者を対象に本剤の安全性を評価した国内第 3 相試験（国内 10057040 試験）も併せて評価試験とし，国内 10057030 試験で得られた有効性を補完する位置付けとした．

また，Pro-NETU-PALO FDC と NETU-PALO FDC の安全性を評価した海外第 3 相試験（HEC 投与患者：海外 NEPA-15-18 試験，AC/EC 投与女性患者：海外 NEPA-17-05 試験）を参考試験とし，必要に応じて結果を示した．なお，CDDP 投与患者を対象に NETU 経口剤の推奨用量を検討した海外 NETU-07-07 試験は，国内 10057020 試験における本剤の用量設定の根拠となった試験であることから参考試験とし，必要に応じて結果を示した．

個々の試験結果の要約は第 2.7.6 項に示した．

表 2.5.4.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験

試験番号 地域 開発相 添付場所	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	有効性 評価対 象例	主要 評価 項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
10057030 国内 3 第 5.3.5.1.2 項	単回投与パート： 多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間	HEC 投与 患者	Day 1 : Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	397 名	392 名	全期間 CR 率	単回投与 （1 コース）	評価
			Day 2～4 : DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与					
			Day 1 : ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	398 名	393 名			
			Day 2～4 : DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与					
	繰り返し投与パート： 多施設共同 非盲検 非対照	単回投与パートを終了した HEC 投与患者	Day 1 : Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	129 名	126 名	安全性	単回投与/最大 4 コース（単回投与パート含む）	
			Day 2～4 : DEX 6.6 mg，又は DEX 8 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）					
10057040 国内 3 第 5.3.5.1.3 項	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間	HEC 投与 患者	Day 1 : Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	52 名	51 名	安全性	単回 投与	評価
			Day 1 : ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg		50 名	49 名			

表 2.5.4.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験（続き）

試験番号 地域 開発相 添付場所	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	有効性 評価対 象例	主要 評価 項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
10057020 国内 2 第 5.3.5.1.1 項	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	HEC 投与患 者	Day 1：Pro-NETU 81 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	199 名	195 名	全期間 CR 率	単回 投与	評価
			Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与					
			Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	198 名	195 名			
			Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与					
			Day 1：プラセボ + PALO 0.75 mg + DEX 13.2 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	197 名	194 名			
			Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与					
NEPA-15-18 海外 3 第 5.3.5.1.6 項	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 投与患 者	Day 1 ： Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）+ DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	203 名	203 名	安全性	単回投与/ 最大 4 コース （14 週）	参考
			Day 2～4：DEX 8 mg	経口投与					
			Day 1 ： NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	202 名	201 名			
			Day 2～4：DEX 8 mg						
NEPA-17-05 海外 3 第 5.3.5.1.9 項	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	AC/EC 投与女 性患者	Day 1 ： Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）+ DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	202 名	200 名	安全性	単回投与/ 最大 4 コース （14 週）	参考
			Day 1 ： NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）+ DEX 12 mg	経口投与	202 名	202 名			
NETU-07-07 海外 2 第 5.3.5.1.5 項	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 投与患 者	Day 1：PALO 0.5 mg + DEX 20 mg	経口投与	136 名	136 名	全期間 CR 率	単回投与	参考
			Day 2～4：DEX 16 mg						
			Day 1 ： NETU 100 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		135 名	135 名			
			Day 2～4：DEX 8 mg						
			Day 1 ： NETU 200 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		142 名	137 名			
			Day 2～4：DEX 8 mg						
			Day 1 ： NETU 300 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		143 名	135 名			
			Day 2～4：DEX 8 mg						
			Day 1：アプレピタント 125 mg + オンダンセトロン 32 mg + DEX 12 mg	経口投与，静脈内投与，経口投与（用量と同順）	138 名	134 名			
			Day 2～3：アプレピタント 80 mg + オンダンセトロン 32 mg + DEX 8 mg						
			Day 4：DEX 8 mg	経口投与					

Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩（Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した），NETU：ネツピタント，PALO：パロノセトロン塩酸塩，FDC：用量固定配合剤，DEX：デキサメタゾン，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍薬，CR：嘔吐完全抑制［Complete response：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］，AC：ドキソルビシン + シクロホスファミド，EC：エピルビシン + シクロホスファミド，全期間：HEC 投与後 0～120 時間

2.5.4.2 有効性評価に用いた臨床試験の概略

国内 10057030 試験の概略を以下に示した．その他の有効性評価に用いた臨床試験の概略は第 2.7.3.1 項に示した．

2.5.4.2.1 対象患者

国内制吐薬適正使用ガイドライン[8]では，HEC 投与に伴う CINV に対して NK_1 受容体拮抗薬，$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用療法を推奨していることを踏まえ，NK_1 受容体拮抗薬である本剤は主に HEC に使用されると考えていること，CDDP は HEC の代表的な抗悪性腫瘍薬としてみなされていること，本剤と同じ作用機序のホスアプレピタントは CDDP 投与患者を対象とした臨床試験成績に基づき「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む）」の効能・効果で承認され，本剤はホスアプレピタントと同様の効能・効果を予定していることから，対象として CDDP を含む抗悪性腫瘍薬が投与される患者とした．

2.5.4.2.2 試験デザイン

本試験は CDDP（70 mg/m^2 以上）投与患者を対象に，PALO 及び DEX を併用し，二重盲検下で本剤を単回点滴静脈内投与したときのホスアプレピタントに対する非劣性（主要評価項目：全期間 CR 率）を検証することを目的とした単回投与パートと，単回投与パートに組み入れられ，繰り返し投与パートの移行基準を満たし，同意が得られた一部の患者を対象に，非盲検下で本剤を繰り返し投与（最大 3 コース）したときの安全性を評価する繰り返し投与パート（主要評価項目：有害事象及び副作用の発現割合）で構成した．

単回投与パート

国内ガイドラインでは，HEC に対して，NK_1 受容体拮抗薬，$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用療法が推奨されており，また，本邦で実施された CINV に関する観察研究結果では 70%以上の HEC 投与患者に 3 剤併用療法が施行されているとの報告がある[11]．そのため，第 3 相試験の単回投与パートで[redacted]ことは困難と考えた．また，本剤は，制吐剤投与時の利便性が高く，注射部位反応の発現リスクが低いと期待しており，この臨床的なベネフィットは本邦で承認されている唯一の注射剤 NK_1 受容体拮抗薬であるホスアプレピタントとの比較を行うことで，一定の評価が可能と考えた．したがって，対照薬との有効性に関する非劣性が検証された場合には，患者及び医療従事者に対し臨床的ベネフィットが提供できる可能性があると考え，非劣性デザインを選択した．

繰り返し投与パート

本剤は市販後，化学療法のコースごとに繰り返し投与されることが予想される．したがって，繰り返し投与パートでは，単回投与パートを終了した患者のうち，引き続き化学療法が継続される患者（投与群に関わらず）に対し，コースごとに繰り返し本剤を投与したときの安全性を確認することを主目的とし，非盲検，非対照とした．また，副次的に有効性についても評価した．

海外 NEPA-15-18 試験では，HEC に対し Pro-NETU-PALO FDC が投与される妥当な期間として，プロトコルで許容したレジメン（CDDP 等）から 4 コースと設定された．なお，海外 NEPA-

15-18 試験に先行して実施された NETU-PALO FDC の海外 NETU-10-29 試験でも，複数コース繰り返し投与された際の安全性が評価され，HEC（主に CDDP）のサブグループ解析では約 70%が 4 コースに到達し，5 コースには約 40%しか移行しなかったことを背景に，Helsinn 社は海外 NEPA-15-18 試験を 4 コースで実施することを FDA に提案し，了承された．

海外 NEPA-15-18 試験において，Pro-NETU-PALO FDC の安全性プロファイル（事象名，発現割合，重症度等）は，各コース間で大きな差異はみられなかった．また，複数コースにわたり本剤が投与されても，有効性の減弱はみられなかった．以上より，本試験でも本剤を最大 4 コース（単回投与パートを含め）までの繰り返し投与を設定することで，繰り返し投与したときの安全性について一定の評価は可能と考えた．

2.5.4.2.3　　用法・用量

本剤の用法は，これまでに実施された国内外の臨床試験（海外 PNET-12-23 試験，海外 NEPA-15-18 試験，国内 10057010 試験及び国内 10057020 試験）を参考に，30 分間かけて点滴静脈内投与と設定した．本試験では盲検性を担保するため，対照薬ホスアプレピタントの添付文書で規定されている内容と同様，抗悪性腫瘍薬の投与 1 時間前から投与を開始した．

本剤の用量は，国内 10057020 試験の有効性及び安全性の結果に基づき，235 mg と設定した．また，併用する DEX の用量は，本剤 235 mg 又はホスアプレピタント 150 mg を DEX と併用したときの DEX の AUC の上昇が，本剤［投与 1 日目で約 1.5 倍，投与 4 日目で約 2.4 倍であり（第 2.7.2.2.3.3 項）］とホスアプレピタント（投与 1 日目で 2.01 倍，投与 2 日目で 1.86 倍[17]）で明らかな違いはないと考えたことから，国内制吐薬適正使用ガイドラインに準じて Day 1 は 9.9 mg（注射），Day 2～4 は 6.6 mg（注射）と設定した．

単回投与パート

治験薬投与日（Day 1）に，Pro-NETU 群は本剤 235 mg，PALO（0.75 mg），及び DEX（9.9 mg）を 3 剤混合し，30 分かけて点滴静脈内投与した．ホスアプレピタント群はホスアプレピタント 150 mg を 30 分かけて点滴静脈内投与し，PALO 及び DEX をホスアプレピタント投与開始 30 分前，又は投与終了後から 30 分かけて点滴静脈内投与した．本剤又はホスアプレピタント投与終了 30 分後から CDDP の投与を開始した．また，Day 2～4 は DEX（6.6 mg）を静脈内投与又は点滴静脈内投与した．

繰り返し投与パート

本剤の開始時刻を起点とし，本剤 235 mg，PALO（0.75 mg），及び DEX（9.9 mg）を混合し，30 分かけて点滴静脈内投与した．本剤投与終了 30 分後に CDDP の投与を開始した．また，Day 2～4 は DEX を静脈内投与又は点滴静脈内投与（6.6 mg），又は経口投与（8 mg）した．これを中止基準に該当するまで最大 3 コース継続した．

2.5.4.2.4　　有効性の評価項目

単回投与パート

主要評価項目は，全期間 CR 率とし，有効性に関する主な副次評価項目は，以下のとおりとした．

急性期，遅発期，0～168 時間，24～168 時間，及び 120～168 時間の CR 率．全期間，急性期，遅発期，0～168 時間，24～168 時間，及び 120～168 時間の CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，悪心なしの割合，有意な悪心なしの割合及び制吐処置なしの割合．Kaplan-Meier 法を用いて推定した Time to treatment failure（TTF）曲線，初回嘔吐性事象発現までの時間及び初回制吐処置実施までの時間．

繰り返し投与パート

主要評価項目は安全性であり，有効性は副次的に評価した．有効性に関する主な副次評価項目は，以下のとおりとした．

全期間，急性期，遅発期，0～168 時間，24～168 時間，及び 120～168 時間の CR 率，CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，悪心なしの割合，有意な悪心なしの割合，及び制吐処置なしの割合．Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTF 曲線，初回嘔吐性事象発現までの時間及び初回制吐処置実施までの時間．

2.5.4.2.5　有効性の評価方法

各コースの有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象の発現状況及び悪心の評価は，CDDP 投与開始から 24 時間ごとに患者自身が治験日記に記録し，治験担当医師が確認・署名したものを原資料とした．

なお，本試験の主要評価項目は全期間 CR 率としているが，CINV は抗悪性腫瘍薬投与開始後 120 時間に加え，120 時間以降にも発現する旨の報告があることから [11]，本試験では有効性の評価を探索的に CDDP 投与開始後 168 時間まで継続することとした．

(1)　嘔吐性事象

各コースの有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象又は空嘔吐の回数を 24 時間ごとに評価した．

(2)　悪心

各コースの有効性観察期間中に発現した悪心の程度を 24 時間ごとに 4 段階［Likert Scale：0.悪心なし，1.軽度（食物，水分ともに摂取可能），2.中等度（水分のみ摂取可能），3.高度（食物，水分ともに摂取不能）］で評価した．

(3)　制吐処置（レスキュー）

各コースの有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象又は悪心を治療する目的で医師が処方した薬剤（薬剤の種類は問わない）による処置と定義した．ただし，アプレピタント，ホスアプレピタント，PALO 及び DEX を使用した制吐処置及び制吐予防を目的とした薬剤の使用は禁止とした．悪心に対する制吐処置については，「高度（食物，水分ともに摂取不能）」な状態であることを制吐処置施行の目安とし，医師がその必要性について十分検討した上で，薬剤を処方することとした．

2.5.4.2.6　非劣性マージンの設定及び解析方法

単回投与パートの非劣性マージン設定に際し，ホスアプレピタントに加え，アプレピタントの 2 つの臨床試験成績に基づきホスアプレピタントの上乗せ効果（エフェクトサイズ）を 20%と見積もった．対照薬のエフェクトサイズの 50%を非劣性マージンとすることが一般的であることから，非劣性マージンを 10%（20% × 50%）に設定した（第 2.7.3.1.6 項）．単回投与パートの主要評価項目である全期間 CR 率について，Full analysis set（FAS）を対象に Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分：55 歳未満/55 歳以上，性別：男性/女性）で層別したホスアプレピタントに対する本剤の全期間 CR 率の差及び Newcombe の方法にて両側 95% 信頼区間（CI）を算出した．主解析の割付調整因子は，割付時に Interactive web response system（IWRS）に入力された情報を用いた．信頼下限が−10%（非劣性マージン）を上回った場合に非劣性が検証できたと判断し，0%を上回った場合は優越性も検証できたと判定した．

2.5.4.3　有効性の成績

国内 10057030 試験の有効性の成績を以下に示した．その他の有効性評価に用いた臨床試験の成績の要約を第 2.7.3.2 項に示した．

2.5.4.3.1　人口統計学的基準値及び疾患特性

単回投与パート

人口統計学的基準値及び疾患特性を表 2.5.4.3.1-1 に要約した．

FAS（Pro-NETU 群：392 名，ホスアプレピタント群：393 名）の人口統計学的基準値及び疾患特性について，割付調整因子として設定した年齢区分及び性別，並びに CINV のリスク因子として知られている飲酒歴及び喫煙歴等の患者背景において，両群間で偏りは認められなかったが，CDDP の投与量区分（80 mg/m^2 以上）で両群間に偏りが認められた．

国内 10057030 試験に組み入れられた患者集団は，市販後に本剤が使用される患者集団とおおむね同様と考えた．

表 2.5.4.3.1-1　人口統計学的特性及び疾患特性（単回投与パート）（10057030）

Parameter, N (%)	Catrgories and Statistics	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Gender *	Male	303 (77.3)	302 (76.8)
	Female	89 (22.7)	91 (23.2)
Age *	Median (range)	67.0 (40-81)	66.0 (33-82)
	<55 years	50 (12.8)	50 (12.7)
	=>55 years	342 (87.2)	343 (87.3)
Drinking history	No	141 (36.0)	128 (32.6)
	Rarely (once per month)	40 (10.2)	41 (10.4)
	Occasionally (once per week)	37 (9.4)	43 (10.9)
	Regularly (once per day)	174 (44.4)	181 (46.1)
Smoking history	Non-Smoker	62 (15.8)	72 (18.3)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	167 (42.6)	166 (42.2)
	Stop smoking within 180days before Registration	136 (34.7)	128 (32.6)
	Smoker	27 (6.9)	27 (6.9)
Motion sickness	No	357 (91.1)	360 (91.6)
	Yes	35 (8.9)	33 (8.4)
Malignant tumor	Lung	353 (90.1)	341 (86.8)
	Esophagus	21 (5.4)	24 (6.1)
	Head & Neck	7 (1.8)	10 (2.5)
	Other	11 (2.8)	18 (4.6)
Dose of CDDP (mg/m^2)	<70	0 (0.0)	0 (0.0)
	70<=, <80	144 (36.7)	165 (42.0)
	80<=, <90	243 (62.0)	221 (56.2)
	90<=	5 (1.3)	7 (1.8)

Analysis Set：Full Analysis Set
*IWRS データ
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-1，表 11.2.1-2 改変

繰り返し投与パート

繰り返し投与パートの主な人口統計学的基準値及び疾患特性を表 2.5.4.3.1-2 に要約した．

繰り返し投与パートには 129 名が登録され，単回投与パートの Pro-NETU 群で 65 名，ホスアプレピタント群で 61 名の計 126 名に本剤が投与された．FAS-R（126 名）の人口統計学的基準値及び疾患特性は，単回投与パートとおおむね同程度であった．

表 2.5.4.3.1-2　人口統計学的特性及び疾患特性（繰り返し投与パート）（10057030）

Parameter, N (%)	Catrgories and Statistics	Pro-NETU (N=126)
Group (Single dose part)	Pro-NETU	65 (51.6)
	Fosaprepitant	61 (48.4)
Gender *	Male	96 (76.2)
	Female	30 (23.8)
Age *	Median (range)	65.0 (40-77)
	<55 years	24 (19.0)
	=>55 years	102 (81.0)
Drinking history	No	37 (29.4)
	Rarely (once per month)	19 (15.1)
	Occasionally (once per week)	11 (8.7)
	Regularly (once per day)	59 (46.8)
Smoking history	Non-Smoker	21 (16.7)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	56 (44.4)
	Stop smoking within 180days before Registration	41 (32.5)
	Smoker	8 (6.3)
Motion sickness	No	114 (90.5)
	Yes	12 (9.5)
Malignant tumor	Lung	121 (96.0)
	Esophagus	2 (1.6)
	Head & Neck	0 (0.0)
	Other	3 (2.4)
Dose of CDDP (mg/m^2)	<70	0 (0.0)
	70<=, <80	55 (43.7)
	80<=, <90	71 (56.3)
	90<=	0 (0.0)

Analysis Set：Full Analysis Set-R
*CRF データ
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-1，表 11.2.2-2 改変

2.5.4.3.2　主要評価項目及び主な副次評価項目

2.5.4.3.2.1　単回投与パート

2.5.4.3.2.1.1　主要評価項目

FAS を対象に解析した全期間 CR 率（主解析）を表 2.5.4.3.2.1.1-1 に示した．

主要評価項目である調整した（Mantel-Haenszel 流に割付調整因子である年齢区分及び性別で層別化）全期間 CR 率は，Pro-NETU 群で 75.2%，ホスアプレピタント群で 71.0%であった．Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の調整した全期間 CR 率の群間差（95% CI）（Mantel-Haenszel 流に割付調整因子で層別化，Newcombe 法で CI を算出）は 4.1%（−2.1% - 10.3%）であり，群間差の 95% CI の下限値が非劣性マージン（−10%）を上回ったことから，Pro-NETU 群のホスアプレピタント群に対する非劣性が検証された．非劣性が検証されたため，閉検定手順に従い優越性の検定を行った結果，群間差の 95% CI の下限値が 0%を上回らなかったことから，優越性は検証されなかった．

表 2.5.4.3.2.1.1-1　全期間 CR 率の群間比較（10057030）

Period	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Adjusted CR rate (%)	75.2	71.0
MH common risk difference (%)	4.1	
95%CI (%)[*1]	-2.1-10.3	
Positive/Negative for Non-inferiority[*2]	Positive	
Positive/Negative for Superiority[*3]	Negative	

Analysis Set:Full Analysis Set
*1:95% confidence interval was calculated by the Newcombe method.
Stratification factors are gender (IWRS) and age (< 55, 55 <=) (IWRS). Non-inferiority margin -10%
*2:If the lower limit of the 95% confidence interval is above the non-inferiority margin of -10%, it will be judged that the Pro-NETU has been demonstrated to be non-inferior to Fosaprepitant.
*3:If the lower limit of the 95% confidence interval is above 0%, it will be judged that the Pro-NETU has been demonstrated to be superior to Fosaprepitant.
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1-1

2.5.4.3.2.1.2　副次評価項目

副次評価項目である遅発期悪心なしの割合の群間比較を表 2.5.4.3.2.1.2-1 に示した．

調整した遅発期悪心なしの割合は，Pro-NETU 群で 53.3%，ホスアプレピタント群で 50.2%であり，有意な差ではないものの，Pro-NETU 群で若干高かった［群間差（95% CI）：3.0%（−3.8% - 9.9%），p = 0.386］．

表 2.5.4.3.2.1.2-1　遅発期悪心なしの割合の群間比較（10057030）

Period	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Adjusted rate with no nausea (%)	53.3	50.2
MH common risk difference (%)	3.0	
Standard Error	3.5	
95%CI (%)[*]	-3.8-9.9	
p-value (two-sided)	0.386	

Analysis Set:Full Analysis Set
*:Standard Error, P value, 95% confidence interval were calculated by the Sato method.
Stratification factors are gender (IWRS) and age (< 55, 55 <=) (IWRS).
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1

主な副次評価項目の結果を表 2.5.4.3.2.1.2-2 に示した.

CR 率，CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，悪心なしの割合，有意な悪心なしの割合及び制吐処置なしの割合は，NK_1 受容体拮抗薬の寄与が大きいとされる遅発期[1]及び全期間，更に CDDP 投与開始後 168 時間まで含めた評価期間において，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群より高い傾向が認められた.

表 2.5.4.3.2.1.2-2　主な副次評価項目（10057030）

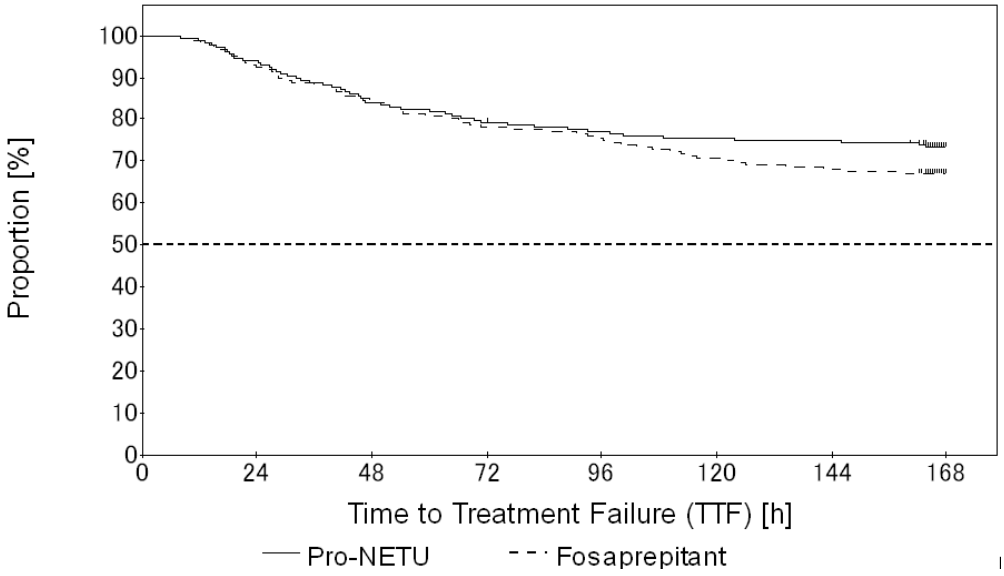
Analysis Item, N (%)	Period	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
CR rate	Overall	295 (75.3)	279 (71.0)
	Acute	368 (93.9)	364 (92.6)
	Delayed	301 (76.8)	286 (72.8)
	0-168 h	287 (73.2)	263 (66.9)
	24-168 h	292 (74.5)	269 (68.4)
	120-168 h	339 (86.5)	320 (81.4)
CP rate	Overall	276 (70.4)	268 (68.2)
	Acute	354 (90.3)	357 (90.8)
	Delayed	286 (73.0)	276 (70.2)
	0-168 h	270 (68.9)	254 (64.6)
	24-168 h	279 (71.2)	260 (66.2)
	120-168 h	327 (83.4)	310 (78.9)
TC rate	Overall	196 (50.0)	185 (47.1)
	Acute	296 (75.5)	314 (79.9)
	Delayed	205 (52.3)	193 (49.1)
	0-168 h	181 (46.2)	177 (45.0)
	24-168 h	190 (48.5)	184 (46.8)
	120-168 h	273 (69.6)	260 (66.2)
No Emetic Events	Overall	319 (81.4)	304 (77.4)
	Acute	371 (94.6)	369 (93.9)
	Delayed	325 (82.9)	311 (79.1)
	0-168 h	317 (80.9)	289 (73.5)
	24-168 h	322 (82.1)	295 (75.1)
	120-168 h	362 (92.3)	341 (86.8)
No Nausea	Overall	201 (51.3)	190 (48.3)
	Acute	297 (75.8)	316 (80.4)
	Delayed	209 (53.3)	197 (50.1)
	0-168 h	187 (47.7)	182 (46.3)
	24-168 h	195 (49.7)	188 (47.8)
	120-168 h	275 (70.2)	265 (67.4)
No Significant Nausea	Overall	321 (81.9)	315 (80.2)
	Acute	370 (94.4)	378 (96.2)
	Delayed	328 (83.7)	319 (81.2)
	0-168 h	314 (80.1)	307 (78.1)
	24-168 h	321 (81.9)	310 (78.9)
	120-168 h	350 (89.3)	351 (89.3)
No Rescue Medication	Overall	339 (86.5)	331 (84.2)
	Acute	385 (98.2)	387 (98.5)
	Delayed	340 (86.7)	332 (84.5)
	0-168 h	328 (83.7)	323 (82.2)
	24-168 h	329 (83.9)	324 (82.4)
	120-168 h	354 (90.3)	351 (89.3)

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1，表 11.4.1.2.1.3-1，表 11.4.1.2.1.4-1，表 11.4.1.2.1.5-1，表 11.4.1.2.1.6-1，表 11.4.1.2.1.7-1，表 11.4.1.2.1.10-1 改変

イベント発現時間の解析を実施した．嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施をイベントとして，CDDP 投与開始から 168 時間における Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTF 曲線を図 2.5.4.3.2.1.2-1 に示した．TTF 曲線は 96 時間付近で分岐し始め，その後，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群よりも高い治療成功確率のまま上方で推移し，その差は広がる傾向にあった．この理由として，両薬剤の薬物動態プロファイルの差，すなわち本剤の活性本体 NETU の $T_{1/2}$ の差による影響が寄与した可能性があると考えた．

	N	Event	Censored	Q1 (95% CI)	Median (95% CI)	Q3 (95% CI)
Pro-NETU	392	104	288	125.8 (76.4-)	-	-
Fosaprepitant	393	130	263	96.6 (68.4-122.0)	-	-



Number at Risk

	Time [h]							
	0	24	48	72	96	120	144	168
Pro-NETU	392	368	330	311	301	295	292	254
Fosaprepitant	393	364	333	308	296	279	268	226

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.11.1-1，図 11.4.1.2.1.11.1-1

図 2.5.4.3.2.1.2-1　TTF 曲線（10057030）

2.5.4.3.2.2　繰り返し投与パート

FAS-R を対象とした主な副次評価項目の解析結果を表 2.5.4.3.2.2-1 に示した.

CR 率，CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，悪心なしの割合，有意な悪心なしの割合及び制吐処置なしの割合は，単回投与パートとおおむね同程度であり，本剤を繰り返し投与しても有効性は減弱することなく維持されていると考えた.

表 2.5.4.3.2.2-1　主な副次評価項目（10057030）

Analysis Item, N (%)	Period	Course 1 (N=126)	Course 2 (N=101)	Course 3 (N=83)
CR rate	Overall	103 (81.7)	81 (80.2)	70 (84.3)
	Acute	119 (94.4)	97 (96.0)	76 (91.6)
	Delayed	103 (81.7)	82 (81.2)	72 (86.7)
	0-168 h	97 (77.0)	77 (76.2)	69 (83.1)
	24-168 h	97 (77.0)	78 (77.2)	71 (85.5)
	120-168 h	112 (88.9)	90 (89.1)	75 (90.4)
CP rate	Overall	102 (81.0)	79 (78.2)	69 (83.1)
	Acute	118 (93.7)	96 (95.0)	76 (91.6)
	Delayed	102 (81.0)	79 (78.2)	71 (85.5)
	0-168 h	96 (76.2)	76 (75.2)	68 (81.9)
	24-168 h	96 (76.2)	76 (75.2)	70 (84.3)
	120-168 h	111 (88.1)	89 (88.1)	75 (90.4)
TC rate	Overall	71 (56.3)	61 (60.4)	53 (63.9)
	Acute	104 (82.5)	79 (78.2)	69 (83.1)
	Delayed	73 (57.9)	61 (60.4)	54 (65.1)
	0-168 h	68 (54.0)	59 (58.4)	51 (61.4)
	24-168 h	70 (55.6)	59 (58.4)	52 (62.7)
	120-168 h	93 (73.8)	75 (74.3)	67 (80.7)
No Emetic Events	Overall	109 (86.5)	85 (84.2)	74 (89.2)
	Acute	121 (96.0)	97 (96.0)	77 (92.8)
	Delayed	109 (86.5)	86 (85.1)	75 (90.4)
	0-168 h	107 (84.9)	82 (81.2)	73 (88.0)
	24-168 h	107 (84.9)	83 (82.2)	74 (89.2)
	120-168 h	120 (95.2)	92 (91.1)	78 (94.0)
No Nausea	Overall	73 (57.9)	62 (61.4)	54 (65.1)
	Acute	105 (83.3)	80 (79.2)	70 (84.3)
	Delayed	75 (59.5)	62 (61.4)	55 (66.3)
	0-168 h	70 (55.6)	61 (60.4)	52 (62.7)
	24-168 h	72 (57.1)	61 (60.4)	53 (63.9)
	120-168 h	94 (74.6)	77 (76.2)	68 (81.9)
No Significant Nausea	Overall	115 (91.3)	90 (89.1)	80 (96.4)
	Acute	121 (96.0)	100 (99.0)	82 (98.8)
	Delayed	115 (91.3)	90 (89.1)	81 (97.6)
	0-168 h	112 (88.9)	90 (89.1)	80 (96.4)
	24-168 h	112 (88.9)	90 (89.1)	81 (97.6)
	120-168 h	119 (94.4)	97 (96.0)	82 (98.8)
No Rescue Medication	Overall	114 (90.5)	96 (95.0)	78 (94.0)
	Acute	122 (96.8)	101 (100)	82 (98.8)
	Delayed	114 (90.5)	96 (95.0)	79 (95.2)
	0-168 h	110 (87.3)	93 (92.1)	78 (94.0)
	24-168 h	110 (87.3)	93 (92.1)	79 (95.2)
	120-168 h	117 (92.9)	97 (96.0)	80 (96.4)

Analysis Set: Full Analysis Set-R

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.2.1.1-1，表 11.4.1.2.2.2-1，11.4.1.2.2.3-1，表 11.4.1.2.2.4-1，表 11.4.1.2.2.5-1，表 11.4.1.2.2.6-1，表 11.4.1.2.2.9-1 改変

2.5.4.3.3　内因性要因及び外因性要因による有効性への影響

内因性要因として，性別（男性，女性）及び年齢区分別（55 歳未満，55 歳以上）の全期間 CR 率を表 2.5.4.3.3-1 に示した．Pro-NETU 群における性別の全期間 CR 率は，男性より女性の方が，年齢区分別では 55 歳以上より 55 歳未満の方が低かった（第 2.7.3.3.3.2 項）．性別（女性）及び年齢（若年）は CINV に関連するリスク因子とされており [8]，対象症例数に差異はあるものの，本試験の有効性の結果はこれと一致していたことから，性別及び年齢の有効性への影響は否定できないと考えた．

表 2.5.4.3.3-1　性別及び年齢区分別の全期間 CR 率（10057030）

Overall CR, N (%)		国内 10057030 試験 (Single-dose part)	
		Pro-NETU (N=392)	
Gender	Male	303	239 (78.9)
	Female	89	56 (62.9)
Age	<55 years	50	34 (68.0)
	55 years <=	342	261 (76.3)

Analysis Set: Full Analysis Set
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 11.4.1.2.1.2.2-1 改変

外因性要因として，施設別の全期間 CR 率を解析した結果，施設ごとに症例数の差異はあるものの，Pro-NETU 群における医療機関別の全期間 CR 率はおおむね同様であり，医療機関別の有効性への影響は大きくないと考えた（第 2.7.3.3.3.2 項）．

2.5.4.3.4　部分集団における有効性

患者背景因子別に，全期間 CR 率について Pro-NETU 群とホスアプレピタント群を比較した結果，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群より概して高い傾向がみられたことから，いずれの集団においても本剤の有効性は期待できると考えた（第 2.7.3.3.3.1 項）．

2.5.4.3.5　試験間での有効性の比較

2.5.4.3.5.1　試験デザインの比較

国内 10057030 試験と国内 10057020 試験，国内 10057040 試験，海外 NEPA-15-18 試験の有効性を比較するに際し，試験デザインで重要と考えられる事項を表 2.5.4.3.5.1-1 に抜粋した．

表 2.5.4.3.5.1-1　試験デザインの要約

	国内 10057030 試験	国内 10057020 試験	国内 10057040 試験	海外 NEPA-15-18 試験
被験薬及び用量	Pro-NETU 235 mg/body	Pro-NETU 81 mg/body 又は 235 mg/body	Pro-NETU 235 mg/body	Pro-NETU-PALO FDC （235 mg/0.25 mg）
対照薬	ホスアプレピタント	プラセボ	無*	NETU-PALO FDC
主要評価項目	全期間 CR 率 （単回投与パート）	全期間 CR 率	安全性	安全性
対象とした抗悪性腫瘍薬	CDDP 70 mg/m^2 以上	CDDP 70 mg/m^2 以上	AC/EC	Reference HEC**
投与方法	HEC 投与の 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与	HEC 投与の 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与	HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与	HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与
PALO の投与量，投与方法	0.75 mg/body，点滴静脈内投与	0.75 mg/body，点滴静脈内投与	0.75 mg/body，点滴静脈内投与	0.25 mg/body，点滴静脈内投与
DEX の投与量，投与方法	Day 1：9.9 mg/body，点滴静脈内投与 Day 2～4：6.6 mg/body，静脈内投与又は点滴静脈内投与，又は 8 mg/body，経口投与 ***	Day 1：9.9 mg/body，静脈内投与又は点滴静脈内投与 Day 2～4：6.6 mg/body，静脈内投与又は点滴静脈内投与	Day 1：9.9 mg/body，点滴静脈内投与	Day 1：12 mg/body，経口投与 Day 2～4：8 mg/body，経口投与
投与期間	単回投与パート：1 コース 繰り返し投与パート：最大 3 コース	1 コース	1 コース	最大 4 コース

*参考群：ホスアプレピタント
**Reference HEC：CDDP ≥ 70 mg/m^2，Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m^2，Carmustine > 250 mg/m^2，Dacarbazine，Mechloretamine (nitrogen mustard)
***経口投与は繰り返し投与パートのみ

上述した臨床試験の有効性成績について，検証試験である国内 10057030 試験との類似性を評価するにあたり，一部，試験設定に差異があるものの，一定の比較・考察は可能と考えた．

2.5.4.3.5.2　CDDP 投与患者が主な対象となった臨床試験の比較（国内 10057030 試験，10057020 試験及び海外 NEPA-15-18 試験）

国内 10057030 試験及び 10057020 試験，並びに国内 10057030 試験及び海外 NEPA-15-18 試験の全期間 CR 率を表 2.5.4.3.5.2-1 に及び表 2.5.4.3.5.2-2 に示した．

Pro-NETU 群の割付調整因子で調整した全期間 CR 率は，国内 10057030 試験で 75.2%，国内 10057020 試験で 76.8%（Pro-NETU 235 mg 群），海外 NEPA-15-18 試験で 76.8%（Pro-NETU-PALO FDC 群）であった．また，本剤を繰り返し投与したときの全期間 CR 率は，国内 10057030 試験では 2 コースで 81.7%，3 コースで 80.2%，4 コースで 84.3%，海外 NEPA-15-18 試験ではそれぞれ 79.9%，84.0%，83.6%であった．

以上より，CDDP 投与患者が主な対象となった上記 3 試験の全期間 CR 率は，単回投与時及び繰り返し投与時においても類似しており，国内 10057030 試験の成績は頑健で再現性があると考えた．

なお，国内 10057020 試験では，FAS から第 2.7.6.19.2.4.3 項及び第 2.7.6.19.2.4.4 項で除外した 6 名を除いた集団に対して主要評価項目の再解析（表 2.5.4.3.5.2-3）を行ったが，主評価時と同様の結果であり，国内 10057030 試験成績の頑健性及び再現性に影響を及ぼさなかった（第 5.3.5.1.1 項 追加統計解析報告書 2.0 版，作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）．この解析は，機構による審査の過程で必要と判断され実施した．

表 2.5.4.3.5.2-1　全期間 CR 率の比較（10057030，10057020）

Analysis Item, %	国内 10057030 試験 CDDP 投与患者対象		国内 10057020 試験 CDDP 投与患者対象		
	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
Overall CR rate*	75.2	71.0	63.8	76.8	54.7

Analysis Set: Full Analysis Set
*割付調整因子で調整
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1-1 改変
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2.1.1-1 改変

表 2.5.4.3.5.2-2　全期間 CR 率の比較（10057030，NEPA-15-18）

Analysis Item, %	国内 10057030 試験 CDDP 投与患者対象				海外 NEPA-15-18 試験*** Reference HEC 投与患者対象****			
	Course 1* (N=392)	Course 2* (N=126)	Course 3* (N=101)	Course 4* (N=83)	Course 1 (N=203)	Course 2 (N=179)	Course 3 (N=163)	Course 4 (N=122)
Overall CR rate	75.2**	81.7	80.2	84.3	76.8	79.9	84.0	83.6

Analysis Set: Full Analysis Set
*Course 1 は単回投与パート（Pro-NETU 群），Course 2，3，4 はそれぞれ繰り返し投与パートの Course 1，2，3 に該当
**割付調整因子で調整
***Pro-NETU-PALO FDC 群
****1 コースの 95.8%の患者に CDDP が投与された
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2.2.1.1-1 改変
第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 11 改変

表 2.5.4.3.5.2-3　全期間 CR 率［FAS（6 例除外）］（10057020）

Analysis Item, %	国内 10057020 試験 CDDP 投与患者対象		
	Pro-NETU 81 mg (N=194)	Pro-NETU 235 mg (N=192)	Placebo (N=192)
Overall CR rate*	63.6	77.0	54.7

Analysis Set: Full Analysis Set
*割付調整因子で調整
第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）RT-1-1421-010T-FAS-M2，RT-1-1421-040T-FAS-M2 改変

2.5.4.3.5.3　本剤の投与タイミングの差異が有効性に及ぼす影響（国内 10057030 試験及び国内 10057040 試験）

国内 10057030 試験及び 10057040 試験では，抗悪性腫瘍薬の投与を基準とした本剤の投与開始時間が異なっている（表 2.5.4.3.5.3-1）．国内 10057030 試験では，盲検性担保の観点から対照薬であるホスアプレピタントの用法に合わせ，HEC 投与の 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与した．一方，国内 10057040 試験では患者拘束時間短縮などの投与時の利便性を鑑み，HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて本剤を投与した．すなわち，2 つの試験では，投与開始時間が 30 分間ずれている．

表 2.5.4.3.5.3-1　用法の比較（10057030，10057040）

試験	HEC	用量	投与経路	投与開始時間	最終容量	投与時間
国内 10057030 試験	CDDP	235 mg	点滴静脈内投与	抗悪性腫瘍薬開始 60 分前から	100 mL	30 分間
国内 10057040 試験	AC/EC	235 mg	点滴静脈内投与	抗悪性腫瘍薬開始 30 分前から	100 mL	30 分間

本剤の投与タイミングの違いが本剤の有効性に及ぼす影響を評価するために，国内 10057030 試験及び 10057040 試験の全期間 CR 率（表 2.5.4.3.5.3-2）を比較した．

Pro-NETU 群の割付調整因子で調整した全期間 CR 率は，国内 10057030 試験で 75.2%，国内 10057040 試験で 45.9%であり，試験間で差異がみられた．これらの試験で対象とした患者は，それぞれ CDDP 及び AC/EC 投与患者（国内 10057040 試験に登録された患者はすべて CINV のリスク因子とされる女性であり，そのうち約半数は若年であった）と異なっており，更に対象例数の差異が影響した可能性も考えられるが，ホスアプレピタント群でも同様の差異（国内 10057030 試験で 71.0%，国内 10057040 試験で 51.3%）が認められていることから，本剤の投与タイミングの差異は，本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えた．

なお，Pro-NETU-PALO FDC の海外 NEPA-15-18 試験においても HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて本剤を投与しており，一定の有効性が示されている．

表 2.5.4.3.5.3-2　全期間 CR 率の比較（10057030，10057040）

Analysis Item, %	国内 10057030 試験 CDDP 投与患者対象		国内 10057040 試験 AC/EC 投与患者対象	
	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Pro-NETU (N=51)	（参考群） Fosaprepitant (N=49)
Overall CR rate*	75.2	71.0	45.9	51.3

Analysis Set: Full Analysis Set
*割付調整因子で調整
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1-1 改変
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.4.1.1.1-1 改変

2.5.4.3.5.4　ホスアプレピタント群の PALO 及び DEX 投与タイミングの差異がホスアプレピタントの有効性に及ぼす影響（国内 10057030 試験）

国内 10057030 試験のホスアプレピタント群では，CDDP 投与に伴う腎毒性軽減のためのハイドレーションの実施及び CDDP と併用する他の抗悪性腫瘍薬の投与に柔軟に対応するため，併用する PALO 及び DEX の投与タイミングを実施医療機関ごとに選択可能とした（ホスアプレピタントの投与前又は投与後）．

ホスアプレピタント群で，PALO 及び DEX の投与タイミングの違いがホスアプレピタントの有効性に影響を与えないことを示すために，PALO 及び DEX の投与タイミング別の全期間 CR 率を解析した（表 2.5.4.3.5.4-1）．

全期間 CR 率は，PALO 及び DEX の投与がホスアプレピタント投与前の群で 73.7%，投与後の群で 69.5%であり，投与前後で全期間 CR 率は類似していたことから，PALO 及び DEX の投与タイミングの違いがホスアプレピタント群の有効性に及ぼす影響はないと考えた．

表 2.5.4.3.5.4-1　PALO 及び DEX 投与タイミング別全期間 CR 率（10057030）

Analysis Item, N (%)	国内 10057030 試験 Fosaprepitant	
	Prior to Fosaprepitant (N=137)	Posterior to Fosaprepitant (N=256)
Overall CR rate	101 (73.7)	178 (69.5)

Analysis Set: Full Analysis Set
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1 改変

2.5.4.4　有効性のまとめ

- 国内 10057030 試験において，HEC（CDDP）投与患者を対象に PALO 及び DEX 併用下で本剤を単回点滴静脈内投与した結果は以下のとおりであった.
  - 主要評価項目である全期間 CR 率について，ホスアプレピタントに対する非劣性が検証された.
  - 遅発期悪心を含めたその他の有効性評価項目は，NK_1 受容体拮抗薬の寄与が大きい遅発期及び全期間において，ホスアプレピタント群よりも Pro-NETU 群で高い傾向が認められた.
  - 168 時間まで含めた評価期間では，いずれの有効性評価項目においても，一貫して Pro-NETU 群で高い傾向が認められた.
  - 患者背景因子別の全期間 CR 率について，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群より概して高い傾向が認められたことから，いずれの集団においても本剤の有効性は期待できると考えた.
  - 本剤を繰り返し点滴静脈内投与しても，有効性は減弱することなく維持されていると考えた.
- 国内 10057030 試験の全期間 CR 率は，国内外で実施された主に CDDP 投与患者を対象とした臨床試験（国内 10057020 試験，海外 NEPA-15-18 試験）成績と類似していることから，頑健で再現性があると考えた.
- 国内 10057030 試験及び 10057040 試験における全期間 CR 率に基づいた比較結果を踏まえると，本剤の投与タイミングの差異は本剤の有効性に影響を及ぼさず，本剤は 30 分かけて抗悪性腫瘍薬投与までに投与を終了することで有効性が期待できると考えた.

以上より，本剤は「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期含む）」に対して有効な薬剤であると考えた.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価対象とした臨床試験

本剤の臨床的安全性は，HEC（CDDP）投与患者を対象とした国内 10057030 試験から得られたデータを中心に評価した．AC/EC 投与患者を対象とした国内 10057040 試験，CDDP 投与患者を対象とした国内 10057020 試験，健康成人男性を対象とした国内 10057010 試験及び 10057050 試験のデータは必要に応じて提示し，あわせて評価資料とした．このうち，第 3 相試験である国内 10057030 試験及び 10057040 試験は，対象とする HEC が異なるものの試験デザインは類似しており，申請する用法・用量の根拠となる試験であることから，2 つの第 3 相試験の本剤の安全性データを併合解析した．

Pro-NETU-PALO FDC の海外第 3 相試験（海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験）の結果について，配合されている PALO の用量が国内の臨床試験と異なるものの，本剤は国内外で同じ用量が投与されていることから，参考資料として，必要に応じて提示した．

死亡，その他の重篤な有害事象については，上記試験に加え，国内 10052020 試験及び海外における 19 試験（海外 PNET-12-23 試験，NETU-09-21 試験，NEPA-14-39 試験，NP16601 試験，NETU-10-09 試験，NEPA-15-19 試験，NETU-10-10 試験，PNET-13-63 試験，NP16599 試験，NETU-06-27 試験，NETU-07-01 試験，NETU-10-08 試験，NETU-10-11 試験，NETU-07-20 試験，NETU-06-08 試験，NP16602 試験，NETU-07-07 試験，NETU-08-18 試験，NETU-10-29 試験）の結果も含めて提示した．

個々の試験結果の要約は第 2.7.6 項に示した．

2.5.5.2 安全性の評価方法

国内 10057030 試験の安全性は，治験薬投与例を対象に，有害事象，副作用，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG の結果に基づき評価した．有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象及び悪心は有効性評価の指標とみなし，有害事象としなかった．ただし，有効性観察期間終了後に継続又は新たに発現した嘔吐性事象及び悪心については有害事象として取り扱った．

その他，安全性評価対象とした臨床試験の安全性評価方法は第 2.7.6 項に示した．

2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露状況の要約

2.5.5.3.1 国内 10057030 試験

2.5.5.3.1.1 単回投与パート

単回投与パートにおいて治験薬が投与された患者は Pro-NETU 群で 392 名，ホスアプレピタント群で 393 名であった．

人口統計学的基準値を第 2.7.4.1.3.1 項に示した．男性の割合は Pro-NETU 群で 76.8%，ホスアプレピタント群で 76.8%，女性の割合は Pro-NETU 群で 23.2%，ホスアプレピタント群で 23.2%であり，いずれの群でも男性の割合が高かった．また，年齢区分別では 55 歳未満の割合は Pro-NETU 群で 12.8%，ホスアプレピタント群で 12.7%，55 歳以上の割合は Pro-NETU 群で 87.2%，ホスアプレピタント群で 87.3%であり，いずれの群でも 55 歳以上の割合が高かった．男性及び 55 歳以上の年齢の割合が高かった理由は，本試験に肺癌患者が多く組み入れられたことで，肺癌の疫学が反映されたためと考えた．

単回投与パートにおける治験薬の曝露状況を第 2.7.4.1.2.1 項に示した．治験薬投与例のうち，Pro-NETU 群の 392 名が Pro-NETU 235 mg を，ホスアプレピタント群の 393 名がホスアプレピタント 150 mg を末梢静脈より点滴静脈内投与された．

2.5.5.3.1.2　繰り返し投与パート

繰り返し投与パートにおいて治験薬が投与された患者は 1 コースで 126 名，2 コースで 101 名，3 コースで 83 名であった．

人口統計学的基準値及び治験薬の曝露状況は単回投与パートと大きな差異はなかった（第 2.7.4.1.3.1 項及び第 2.7.4.1.2.1 項）．

2.5.5.3.2　国内 10057040 試験

治験薬が投与された患者は Pro-NETU 群で 52 名，ホスアプレピタント群で 50 名であった．

人口統計学的基準値を第 2.7.4.1.3.2 項に示した．年齢区分別では 55 歳未満の割合は Pro-NETU 群で 46.2%，ホスアプレピタント群で 42.0%，55 歳以上の割合は Pro-NETU 群で 53.8%，ホスアプレピタント群で 58.0%であり，いずれの群でも 55 歳以上の割合が高かった．

治験薬の曝露状況を第 2.7.4.1.2.2 項に示した．治験薬投与例のうち，Pro-NETU 群の 52 名が Pro-NETU 235 mg を，ホスアプレピタント群の 50 名がホスアプレピタント 150 mg を末梢静脈より点滴静脈内投与された．

2.5.5.3.3　併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）

国内 10057030 試験（単回投与パート及び繰り返し投与パート）及び 10057040 試験の併合解析は，本剤が投与された患者 505 名（国内 10057030 試験：453 名，国内 10057040 試験：52 名）を対象とした．

人口統計学的基準値及び治験薬の投与状況を第 2.7.4.1.3.3 項及び第 2.7.4.1.2.3 項に示した．

2.5.5.4　安全性の要約

2.5.5.4.1　国内 10057030 試験

2.5.5.4.1.1　単回投与パート

単回投与パートのおける有害事象の要約を表 2.5.5.4.1.1-1 に示した．

有害事象の発現割合は Pro-NETU 群で 99.5%，ホスアプレピタント群で 99.0%，副作用の発現割合は Pro-NETU 群で 22.2%，ホスアプレピタント群で 25.4%であり，両群間で同程度であった．

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は Pro-NETU 群で 64.8%，ホスアプレピタント群で 58.8%，グレード 3 以上の副作用の発現割合は Pro-NETU 群で 2.6%，ホスアプレピタント群で 3.1%であった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で若干高かったが，これは CDDP の投与量が多い患者が Pro-NETU 群で多く登録されたことで，抗悪性腫瘍薬投与に伴う骨髄抑制関連の有害事象発現割合が高くなったことが影響した可能性があると考えた（第 5.3.5.1.2 項）．グレード 3 以上の副作用の発現割合は，両群間で同程度であった．

以上より，単回投与パートで発現した有害事象及び副作用の発現割合について，グレード 3 以上を含め，両群間で大きな差異はないと考えた．

表 2.5.5.4.1.1-1　有害事象の要約：単回投与パート（10057030）

	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)
Adverse Events	390 (99.5)	389 (99.0)
>=Grade 3 Adverse Events	254 (64.8)	231 (58.8)
Treatment-Related Adverse Events	87 (22.2)	100 (25.4)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	10 (2.6)	12 (3.1)
Serious Adverse Events	46 (11.7)	37 (9.4)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	2 (0.5)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	3 (0.8)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR　表 12.2.1.1-1 改変

2.5.5.4.1.2　繰り返し投与パート

繰り返し投与パートにおける有害事象の要約を表 2.5.5.4.1.2-1 に示した.

繰り返し投与パートで発現した有害事象及び副作用の発現割合について，グレード 3 以上を含め，各コースで同程度であり，本剤を繰り返し投与しても発現割合が増加することはなかった.

表 2.5.5.4.1.2-1　有害事象の要約：繰り返し投与パート（10057030）

	Pro-NETU(Repeated-Dose)			Pro-NETU (Single-Dose) (N=392)* N (%)
	Course 1 (N=126) N (%)	Course 2 (N=101) N (%)	Course 3 (N=83) N (%)	
Adverse Events	118 (93.7)	87 (86.1)	72 (86.7)	390 (99.5)
>=Grade 3 Adverse Events	60 (47.6)	45 (44.6)	33 (39.8)	254 (64.8)
Treatment-Related Adverse Events	18 (14.3)	14 (13.9)	8 (9.6)	87 (22.2)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	10 (2.6)
Serious Adverse Events	8 (6.3)	3 (3.0)	2 (2.4)	46 (11.7)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population-R
*治験薬投与例（単回投与パート）
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 12.2.1.2-1 改変

2.5.5.4.2　国内 10057040 試験

有害事象の要約を表 2.5.5.4.2-1 に示した.

有害事象の発現割合は，Pro-NETU 群で 100%，ホスアプレピタント群で 98.0%，副作用の発現割合は，Pro-NETU 群で 21.2%，ホスアプレピタント群で 22.0%であり，両群で同程度であった.

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，Pro-NETU 群で 82.7%，ホスアプレピタント群で 72.0%，副作用の発現割合は，Pro-NETU 群で 9.6%，ホスアプレピタント群で 0.0%であった．グ

レード 3 以上の有害事象の発現割合は Pro-NETU 群の方が高かったが，有害事象の多くは抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象であり，抗悪性腫瘍薬による影響が考えられた．また，グレード 3 以上の副作用の発現割合は Pro-NETU 群の方が高かったが，試験中止に至った副作用はなく，多くの事象は抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象であったため，抗悪性腫瘍薬に起因する可能性が考えられた．

以上より，Pro-NETU 群の有害事象及び副作用の発現割合について，グレード 3 以上を含め，臨床的上大きな問題となるものはないと考えた．

表 2.5.5.4.2-1　有害事象の要約表（10057040）

	Pro-NETU (N=52) N (%)	（参考群） Fosaprepitant (N=50) N (%)
Adverse Events	52 (100.0)	49 (98.0)
>=Grade 3 Adverse Events	43 (82.7)	36 (72.0)
Treatment-Related Adverse Events	11 (21.2)	11 (22.0)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	5 (9.6)	0 (0.0)
Serious Adverse Events	2 (3.8)	0 (0.0)
Serious Treatment-Related Adverse Events	1 (1.9)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	1 (2.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	1 (2.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.1-1 改変

2.5.5.4.3　併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

国内 10057030 試験及び国内 10057040 試験を併合した有害事象の要約を表 2.5.5.4.3-1 に示した．

併合解析における有害事象及び副作用の発現割合について，グレード 3 以上を含め，個々の試験と比べた結果，特異的な傾向は認められなかった．

表 2.5.5.4.3-1　有害事象の要約（併合解析）

	Pro-NETU (N=505) N (%)
Adverse Events	501 (99.2)
>=Grade 3 Adverse Events	341 (67.5)
Treatment-Related Adverse Events	117 (23.2)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	16 (3.2)
Serious Adverse Events	60 (11.9)
Serious Treatment-Related Adverse Events	1 (0.2)
Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (0.4)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.3.1 項　安全性に関する併合解析 表 ISS-AE01-01

2.5.5.4.4　国内 10057020 試験

有害事象の要約を第 2.7.4.2.1 項に示した.

Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群で有害事象及び副作用の発現割合及び程度は同様であり，有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められなかった.

2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.5.1　国内 10057030 試験

2.5.5.5.1.1　単回投与パート

単回投与パートにおいて，いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.5.5.5.1.1-1 に，すべての副作用を表 2.5.5.5.1.1-2 に示した.

発現割合がいずれかの群で 30%以上であった有害事象は，便秘（Pro-NETU 群：65.1%，ホスアプレピタント群：60.6%）（以下同順），好中球数減少（52.3%，47.8%），白血球数減少（43.4%，39.2%），しゃっくり（34.9%，39.4%），食欲減退（34.9%，45.0%）であった．両群間で 5%以上の差が認められた有害事象は食欲減退及び注射部位疼痛（5.6%，13.2%）の 2 事象であり，いずれもホスアプレピタント群で高かった．発現割合がいずれかの群で 5%以上であった副作用は，便秘（11.2%，13.7%），しゃっくり（4.8%，7.1%）であった．両群間で 2%以上の差が認められた副作用は便秘，注射部位疼痛（0.3%，2.8%）及びしゃっくりの 3 事象で，いずれもホスアプレピタント群で高かった.

Pro-NETU 群で発現した有害事象の多くは，併用する抗悪性腫瘍薬で発現がよく知られている事象であり，主な副作用も NK_1 受容体拮抗薬で報告されている事象であることから [19-20]，本剤で特徴的に発現している事象は認められなかった.

以上より，単回投与パートで発現した個々の有害事象及び副作用について，注射部位反応に関連した事象を除き（第 2.5.5.8 項），グレード 3 以上を含め両群間で大きな差異はないと考えた.

表 2.5.5.5.1.1-1　有害事象（発現割合 5%以上）：単回投与パート（10057030）

System Organ Class	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)	
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)
Any Events	390 (99.5)	254 (64.8)	389 (99.0)	231 (58.8)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	23 (5.9)	1 (0.3)	30 (7.6)	4 (1.0)
Febrile neutropenia	32 (8.2)	30 (7.7)	21 (5.3)	21 (5.3)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal discomfort	10 (2.6)	0 (0.0)	21 (5.3)	0 (0.0)
Constipation	255 (65.1)	13 (3.3)	238 (60.6)	8 (2.0)
Diarrhoea	38 (9.7)	1 (0.3)	31 (7.9)	1 (0.3)
Nausea	60 (15.3)	8 (2.0)	61 (15.5)	14 (3.6)
Oesophagitis	13 (3.3)	0 (0.0)	24 (6.1)	0 (0.0)
Stomatitis	30 (7.7)	1 (0.3)	31 (7.9)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions				
Injection site pain	22 (5.6)	0 (0.0)	52 (13.2)	0 (0.0)
Malaise	78 (19.9)	4 (1.0)	84 (21.4)	6 (1.5)
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	25 (6.4)	4 (1.0)	27 (6.9)	1 (0.3)
Blood creatinine increased	33 (8.4)	0 (0.0)	29 (7.4)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	20 (5.1)	10 (2.6)	17 (4.3)	12 (3.1)
Neutrophil count decreased	205 (52.3)	180 (45.9)	188 (47.8)	149 (37.9)
Platelet count decreased	60 (15.3)	5 (1.3)	56 (14.2)	11 (2.8)
White blood cell count decreased	170 (43.4)	120 (30.6)	154 (39.2)	94 (23.9)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	137 (34.9)	20 (5.1)	177 (45.0)	29 (7.4)
Hyponatraemia	31 (7.9)	11 (2.8)	28 (7.1)	10 (2.5)
Nervous system disorders				
Dysgeusia	25 (6.4)	0 (0.0)	22 (5.6)	0 (0.0)
Headache	23 (5.9)	0 (0.0)	12 (3.1)	0 (0.0)
Psychiatric disorders				
Insomnia	36 (9.2)	0 (0.0)	30 (7.6)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Hiccups	137 (34.9)	2 (0.5)	155 (39.4)	3 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	24 (6.1)	0 (0.0)	19 (4.8)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 12.2.2.1-1，表 14.3.1-2 改変

表 2.5.5.5.1.1-2　副作用：単回投与パート（10057030）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=392) All Grade N (%)	 >= Grade 3 N (%)	Fosaprepitant (N=393) All Grade N (%)	 >= Grade 3 N (%)
Any Events	87 (22.2)	10 (2.6)	100 (25.4)	12 (3.1)
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colitis ischaemic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Constipation	44 (11.2)	2 (0.5)	54 (13.7)	4 (1.0)
Diarrhoea	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Dry mouth	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Eructation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastritis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Pancreatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Stomatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)
Injection site induration	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Injection site pain	1 (0.3)	0 (0.0)	11 (2.8)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Malaise	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders				
Hepatic function abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver disorder	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	5 (1.3)	2 (0.5)	7 (1.8)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)
Glucose urine present	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Protein urine present	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Weight increased	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	3 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.3)	2 (0.5)
Electrolyte imbalance	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders				
Dizziness	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presyncope	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Psychiatric disorders				
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders				
Pollakiuria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.5.5.5.1.1-2　副作用：単回投与パート（10057030）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=392) All Grade N (%)	 >= Grade 3 N (%)	Fosaprepitant (N=393) All Grade N (%)	 >= Grade 3 N (%)
Proteinuria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Urinary retention	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Hiccups	19 (4.8)	2 (0.5)	28 (7.1)	1 (0.3)
Oropharyngeal pain	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Drug eruption	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema multiforme	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Vascular disorders				
Flushing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Vasculitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 12.2.2.1-1，表 14.3.1-3 改変

2.5.5.5.1.2　繰り返し投与パート

繰り返し投与パートで発現した有害事象（いずれかのコースで 5%以上）を表 2.5.5.5.1.2-1 に，すべての副作用を表 2.5.5.5.1.2-2 に示した．

発現割合がいずれかのコースで 30%以上であった有害事象は，好中球数減少（1 コース 48.4%，2 コース 44.6%及び 3 コース 47.0%），白血球数減少（1 コース 34.1%，2 コース 27.7%及び 3 コース 26.5%）であった．発現割合が 5%以上であった副作用は，しゃっくり（1 コース 4.0%，2 コース 5.9%及び 3 コース 2.4%）のみであった．

以上より，繰り返し投与パートで発現した個々の有害事象及び副作用について，グレード 3 以上を含め，各コースで同程度であり，本剤を繰り返し投与しても発現割合が大きく増加することはなかった．

表 2.5.5.5.1.2-1　有害事象（発現割合 5%以上）：繰り返し投与パート（10057030）

System Organ Class	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)	
Preferred Term	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Any Events	118 (93.7)	60 (47.6)	87 (86.1)	45 (44.6)	72 (86.7)	33 (39.8)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	13 (10.3)	2 (1.6)	11 (10.9)	4 (4.0)	9 (10.8)	1 (1.2)
Febrile neutropenia	8 (6.3)	8 (6.3)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.4)	2 (2.4)
Gastrointestinal disorders						
Constipation	23 (18.3)	0 (0.0)	10 (9.9)	0 (0.0)	7 (8.4)	0 (0.0)
Diarrhoea	8 (6.3)	0 (0.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)
Nausea	11 (8.7)	1 (0.8)	6 (5.9)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
Stomatitis	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	5 (6.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions						
Injection site pain	9 (7.1)	0 (0.0)	9 (8.9)	0 (0.0)	5 (6.0)	0 (0.0)
Malaise	21 (16.7)	0 (0.0)	10 (9.9)	0 (0.0)	7 (8.4)	0 (0.0)
Investigations						
Blood creatinine increased	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	5 (6.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	61 (48.4)	46 (36.5)	45 (44.6)	35 (34.7)	39 (47.0)	27 (32.5)
Platelet count decreased	14 (11.1)	2 (1.6)	8 (7.9)	1 (1.0)	5 (6.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	43 (34.1)	23 (18.3)	28 (27.7)	14 (13.9)	22 (26.5)	12 (14.5)
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	28 (22.2)	0 (0.0)	23 (22.8)	1 (1.0)	13 (15.7)	0 (0.0)
Nervous system disorders						
Dysgeusia	11 (8.7)	0 (0.0)	6 (5.9)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)
Headache	8 (6.3)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	30 (23.8)	0 (0.0)	17 (16.8)	0 (0.0)	13 (15.7)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia	9 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population-R
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 12.2.2.2-1，表 14.3.1-5 改変

表 2.5.5.5.1.2-2　副作用：繰り返し投与パート（10057030）

System Organ Class	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)	
Preferred Term	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	18 (14.3)	0 (0.0)	14 (13.9)	1 (1.0)	8 (9.6)	0 (0.0)
Cardiac disorders						
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders						
Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders						
Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	4 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faeces soft	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral pain	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion site extravasation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Malaise	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders						
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Liver disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Glucose urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders						
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders						
Proteinuria	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	5 (4.0)	0 (0.0)	6 (5.9)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5.5.5.1.2-2　副作用：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

System Organ Class	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)	
Preferred Term	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry skin	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders						
Flushing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population-R
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR　表 12.2.2.2-1，表 14.3.1-6 改変

2.5.5.5.2　国内 10057040 試験

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.5.5.5.2-1 に，すべての副作用を表 2.5.5.5.2-2 に示した．

発現割合が 30%以上であった有害事象は，好中球数減少（Pro-NETU 群：82.7%，ホスアプレピタント群：80.0%）（以下同順），白血球数減少（67.3%，72.0%），脱毛症（57.7%，60.0%），倦怠感（55.8%，44.0%），便秘（55.8%，60.0%），食欲減退（36.5%，44.0%），リンパ球数減少（30.8%，16.0%）であった．両群間で 10%以上の差が認められた有害事象は注射部位疼痛，倦怠感，リンパ球数減少，味覚不全であり，倦怠感，リンパ球数減少は Pro-NETU 群で，注射部位疼痛及び味覚不全はホスアプレピタント群で高かった．発現割合が 10%以上であった副作用は認められなかった．両群間で 5%以上の差が認められた副作用のうち，Pro-NETU 群で高かった事象は倦怠感，食欲減退，頭痛及び蕁麻疹であり，ホスアプレピタント群で高かった事象は注射部位疼痛であった．

以上より，Pro-NETU 群で発現した個々の有害事象及び副作用について，グレード 3 以上を含め，臨床上大きな問題となるものはないと考えた．

表 2.5.5.5.2-1　有害事象（発現割合 5%以上）（10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		（参考群）Fosaprepitant (N=50)	
	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)	All Grade N (%)	>= Grade 3 N (%)
Any Events	52 (100.0)	43 (82.7)	49 (98.0)	36 (72.0)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	9 (17.3)	0 (0.0)	6 (12.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	4 (7.7)	4 (7.7)	2 (4.0)	2 (4.0)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal discomfort	5 (9.6)	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	4 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Constipation	29 (55.8)	0 (0.0)	30 (60.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	10 (19.2)	1 (1.9)	6 (12.0)	0 (0.0)
Gastritis	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	15 (28.8)	1 (1.9)	13 (26.0)	0 (0.0)
Stomatitis	12 (23.1)	0 (0.0)	12 (24.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions				
Injection site pain	1 (1.9)	0 (0.0)	8 (16.0)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)
Malaise	29 (55.8)	1 (1.9)	22 (44.0)	0 (0.0)
Pyrexia	5 (9.6)	0 (0.0)	7 (14.0)	0 (0.0)
Investigations				
Lymphocyte count decreased	16 (30.8)	3 (5.8)	8 (16.0)	2 (4.0)
Neutrophil count decreased	43 (82.7)	39 (75.0)	40 (80.0)	34 (68.0)
Platelet count decreased	7 (13.5)	0 (0.0)	9 (18.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	35 (67.3)	26 (50.0)	36 (72.0)	25 (50.0)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	19 (36.5)	5 (9.6)	22 (44.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	4 (7.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders				
Dysgeusia	6 (11.5)	0 (0.0)	12 (24.0)	0 (0.0)
Headache	12 (23.1)	0 (0.0)	7 (14.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders				
Insomnia	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Hiccups	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	30 (57.7)	0 (0.0)	30 (60.0)	0 (0.0)
Urticaria	3 (5.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.3 項　10057040 CSR　表 12.2.2-1，表 12.2.2-3 改変

表 2.5.5.5.2-2　副作用（10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52) All Grade N (%)	Pro-NETU (N=52) >= Grade 3 N (%)	（参考群）Fosaprepitant (N=50) All Grade N (%)	（参考群）Fosaprepitant (N=50) >= Grade 3 N (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	11 (21.2)	5 (9.6)	11 (22.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders				
Palpitations	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders				
Vertigo	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders				
Constipation	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
Gastritis	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions				
Feeling hot	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Malaise	3 (5.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders				
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Immune system disorders				
Hypersensitivity	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Investigations				
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count decreased	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	3 (5.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders				
Headache	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taste disorder	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dysphonia	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiccups	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Urticaria	3 (5.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders				
Hot flush	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.3 項　10057040 CSR　表 12.2.2-2，表 12.2.2-4 改変

2.5.5.5.3　併合解析（国内 10057030 試験及び国内 10057040 試験）

国内 10057030 試験及び 10057040 試験の併合解析を実施し，本剤が投与された 505 名において発現した有害事象及び副作用を第 2.7.4.2.1.1.3 項に示した．

発現割合が 30%以上であった有害事象は，便秘（60.4%），好中球数減少（58.2%），白血球数減少（47.1%），食欲減退（36.6%），しゃっくり（32.1%）であった．発現割合が 10%以上であった副作用は便秘（10.1%）であった．

以上より，併合解析における個々の有害事象及び副作用の発現割合について，グレード 3 以上を含め，個々の試験と比べても特異的な傾向は認められなかった．

また，過敏症及び肝障害に関連した有害事象を評価するため，Standardised MedDRA Queries（SMQ）で集計した（第 2.7.4.2.1.5.2 項及び第 2.7.4.2.1.5.3 項）.

過敏症に関連した有害事象［SMQ：過敏症（narrow）］

過敏症に関連した有害事象のうち，副作用は 1.8%（9 名 10 件）に認められた．その内訳は蕁麻疹 4 名，過敏症 2 名，薬疹 2 名，湿疹 1 名，皮膚炎 1 名であった．蕁麻疹の 1 名が重篤と判断されたが，適切な治療により事象発現から 6 日後に回復した.

肝障害に関連した有害事象［SMQ：薬剤に関連する肝障害-包括的検索（narrow）］

肝障害に関連した有害事象のうち，副作用は 2.6%（13 名 14 件）に認められた．その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 5 名，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 2 名，血中ビリルビン増加 2 名，肝障害 2 名，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加 1 名，肝機能異常 1 名及び肝胆道系疾患 1 名であった．いずれの事象も非重篤と判断された.

2.5.5.5.4　国内 10057020 試験

発現した主な有害事象及び副作用を第 2.7.4.2.1.1.4 項に示した.

発現割合が 30%以上であった有害事象は，便秘［Pro-NETU 81 mg 群（65.0%），Pro-NETU 235 mg 群（66.2%），プラセボ群（61.5%）］（以下同順），しゃっくり（33.0%，41.0%，32.8%），食欲減退（39.6%，36.4%，40.0%），好中球数減少（28.4%，28.7%，30.3%）であった．発現割合が 10%以上であった副作用は便秘（14.2%，16.4%，13.8%）であった.

以上より，発現割合の高い副作用は，便秘及びしゃっくりであったが，Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群で発現割合及び程度は同程度であった.

2.5.5.5.5　海外第 3 相試験（NEPA-15-18 試験，NEPA-17-05 試験）（参考）

参考として，Pro-NETU-PALO FDC の海外第 3 相試験における主な有害事象及び副作用を第 2.7.4.2.1.1.7 項に示した.

海外 NEPA-15-18 試験

全コースにおいて，Pro-NETU-PALO FDC 群で発現割合が 30%以上であった有害事象は好中球減少症（30.0%）であり，10%以上であった副作用は認められなかった.

海外 NEPA-17-05 試験

全コースにおいて，Pro-NETU-PALO FDC 群で発現割合が 30%以上であった有害事象は脱毛症（70.5%）であり，10%以上であった副作用は認められなかった.

2.5.5.6　死亡，その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.6.1　死亡

(1)　国内 10057030 試験

死亡に至った有害事象は認められなかった.

(2)　国内 10057040 試験

死亡に至った有害事象は認められなかった.

(3) 国内 10057020 試験
国内 10057020 試験において，死亡に至った有害事象が 2 名報告された［原病悪化（1 名，Pro-NETU 81 mg 群），肺感染（1 名，Pro-NETU 235 mg 群）］が，副作用と判断された事象は認められなかった.

(4) 国内 10057010 試験
死亡に至った有害事象は認められなかった.

(5) 国内 10057050 試験
死亡に至った有害事象は認められなかった.

上述した国内評価試験において，本剤投与患者 2 名に有害事象による死亡が認められたものの，副作用と判断された事象は認められなかった.

なお，参考試験における死亡に至った有害事象の結果を以下に示した.

(1) 海外第 3 相試験
海外 NEPA-15-18 試験
死亡に至った有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群で 10 名（4.9%），NETU-PALO FDC 群で 14 名（7.0%）に報告されたが，副作用と判断された事象は認められなかった.
海外 NEPA-17-05 試験
死亡に至った有害事象は認められなかった.

(2) その他の臨床試験
死亡に至った有害事象は海外 NETU-10-09 試験で 2 名，海外 NETU-07-07 試験で 1 名，海外 NETU-10-29 試験（NETU-PALO FDC 群）で 16 名に報告されたが，副作用と判断された事象は認められなかった.

2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象

(1) 国内 10057030 試験
単回投与パートにおける Pro-NETU 群の重篤な有害事象の発現割合は 11.7%（46/392 名）であったが，副作用と判断された事象は認められなかった.
繰り返し投与パートにおける重篤な有害事象の発現割合は，1 コースで 6.3%（8/126 名），2 コースで 3.0%（3/101 名），3 コースで 2.4%（2/83 名）であったが，副作用と判断された事象は認められなかった.

(2) 国内 10057040 試験
Pro-NETU 群の重篤な有害事象の発現割合は 3.8%（2/52 名）であった．副作用と判断された事象は蕁麻疹であった.

(3)　国内 10057020 試験

Pro-NETU 群の重篤な有害事象の発現割合は，Pro-NETU 81 mg 群で 8.6%（17/197 名），Pro-NETU 235 mg 群で 7.2%（14/195 名）であった．副作用と判断された事象はアナフィラキシー反応（Pro-NETU 81mg 群），過敏症（Pro-NETU 235 mg 群）及び急性腎障害（Pro-NETU 235 mg 群）の 3 名であった．

(4)　国内 10050010 試験

重篤な有害事象は認められなかった．

(5)　国内 10057050 試験

重篤な有害事象は認められなかった．

上述した国内評価試験において，国内 10057020 試験で認められたアナフィラキシー反応を除き，いずれの副作用も試験期間中に軽快又は回復しており，臨床的に問題となる重篤な副作用は認められなかった．

なお，参考試験における重篤な有害事象の結果を以下に示した．

(1)　海外第 3 相試験

海外 NEPA-15-18 試験

重篤な有害事象の発現割合は Pro-NETU-PALO FDC 群で 20.2%（41 名），NETU-PALO FDC 群で 21.4%（43 名）であったが，副作用と判断された事象は認められなかった．

海外 NEPA-17-05 試験

重篤な有害事象の発現割合は Pro-NETU-PALO FDC 群で 2.5%（5 名），NETU-PALO FDC 群で 2.0%（4 名）であったが，副作用と判断された事象は NETU-PALO FDC 群で発現した心房細動であった．

(2)　その他の臨床試験

重篤な有害事象は海外 NETU-10-09 試験で 6 名，海外 NETU-07-20 試験で 1 名，海外 NETU-07-07 試験の NETU 100 mg 群及び NETU 200 mg 群で各 1 名，海外 NETU-08-18 試験の NETU-PALO FDC 群で 23 名，NETU-10-29 の NETU-PALO FDC 群で 50 名に認められた．副作用と判断された事象は海外 NETU-07-07 試験の NETU 200 mg 群で発現した意識消失，海外 NETU-10-29 試験の NETU-PALO FDC 群で発現した心室性期外収縮及び急性精神病の 3 名であった．

2.5.5.7　　試験の中止に至った有害事象

(1)　国内 10057030 試験

単回投与パートにおいて，試験の中止に至った有害事象の発現割合はホスアプレピタント群で 0.8%（3/393 名）であり，Pro-NETU 群では認められなかった．

繰り返し投与パートおいて，試験の中止に至った有害事象の発現割合は 1 コースで 0.8%［(1/126 名)，悪心及び嘔吐］，2 コースで 1.0%［(1/101 名)，肺炎］であったが，副作用と判断された事象は認められなかった．

(2) 国内 10057040 試験

試験の中止に至った有害事象の発現割合はホスアプレピタント群で 2.0%（1/50 名）であり，Pro-NETU 群では認められなかった．

(3) 国内 10057020 試験

試験の中止に至った有害事象の発現割合は Pro-NETU 81 mg 群で 0.5%［(1/197 名)，アナフィラキシー反応］であり，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群では認められなかった．アナフィラキシー反応は副作用と判断された．

(4) 国内 10050010 試験

試験の中止に至った有害事象は認められなかった．

(5) 国内 10057050 試験

試験の中止に至った有害事象は認められなかった．

以上より，上述した国内評価試験において，国内 10057020 試験で認められたアナフィラキシー反応を除き，臨床的に問題となる試験の中止に至った副作用は認められなかった．

2.5.5.8 特に注目した有害事象（注射部位反応）

特に注目した有害事象として，ホスアプレピタントで発現することが報告[12-16]されている注射部位反応の発現状況を評価した．

(1) 健康成人男性を対象とした国内臨床試験（10057010 試験，10057050 試験）

注射部位反応に関連した有害事象及び副作用は認められなかった．

(2) CDDP 投与患者を対象とした国内臨床試験（10057020 試験，10057030 試験）及び海外臨床試験（NEPA-15-18 試験）

国内 10057020 試験及び 10057030 試験における注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5.8-1，表 2.5.5.8-2 及び表 2.5.5.8-3 に示した．

国内 10057020 試験において，本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与したときの注射部位反応の発現リスクは低いことが示唆された．また，国内 10057030 試験において本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与した結果，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合はホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で有意に低く，また，本剤を繰り返し点滴静脈内投与しても，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった．

表 2.5.5.8-1　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（10057020）

Lowest Level Term MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events			Treatment-related Adverse Events		
	Pro-NETU 81 mg (N=194) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=191) N (%)	Placebo (N=193) N (%)	Pro-NETU 81 mg (N=194) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=191) N (%)	Placebo (N=193) N (%)
Total ISRs	21 (10.8)	15 (7.9)	11 (5.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)
Injection site pain	14 (7.2)	11 (5.8)	8 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	3 (1.5)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site induration	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site thrombophlebitis	3 (1.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Injection site discomfort	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Injection site reaction	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As treated Population (non-Existing CVAD)
第 5.3.5.1.1 項　10057020 CSR 表 12.2.4-1，表 12.2.4-2 改変

表 2.5.5.8-2　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合
（単回投与パート）（10057030）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events			Treatment-related Adverse Events		
	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	P Value*	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	P Value*
Total ISRs	43 (11.0)	81 (20.6)	<.001	1 (0.3)	14 (3.6)	<.001
Injection site pain	22 (5.6)	52 (13.2)	<.001	1 (0.3)	11 (2.8)	0.006
Injection site erythema	10 (2.6)	19 (4.8)	0.129	0 (0.0)	3 (0.8)	0.249
Injection site induration	4 (1.0)	11 (2.8)	0.115	0 (0.0)	2 (0.5)	0.499
Injection site swelling	6 (1.5)	5 (1.3)	0.773	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Injection site vasculitis	5 (1.3)	5 (1.3)	1.000	0 (0.0)	1 (0.3)	1.000
Infusion site pain	0 (0.0)	2 (0.5)	0.499	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Injection site phlebitis	2 (0.5)	1 (0.3)	0.624	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Injection site thrombosis	1 (0.3)	1 (0.3)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Infusion site phlebitis	0 (0.0)	1 (0.3)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	—

Analysis Set:As treated Population
* Fisher's Exact Test
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR 表 12.2.3.3.1-1，表 12.2.3.3.1-2 改変

表 2.5.5.8-3　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合
（繰り返し投与パート）（10057030）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events			Treatment-related Adverse Events		
	Course 1 (N=126) N (%)	Course 2 (N=101) N (%)	Course 3 (N=83) N (%)	Course 1 (N=126) N (%)	Course 2 (N=101) N (%)	Course 3 (N=83) N (%)
Total ISRs	18 (14.3)	14 (13.9)	11 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Injection site pain	9 (7.1)	9 (8.9)	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Injection site induration	3 (2.4)	1 (1.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site phlebitis	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site thrombosis	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion site phlebitis	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reaction	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As treated Population-R
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR 表 12.2.3.3.2-1，表 12.2.3.3.2-2 改変

海外 NEPA-15-18 試験において，局所忍容性に関連する可能性がある有害事象の発現割合は低かった．いずれの事象も治験担当医師により治験薬及び DEX 投与との因果関係はなしと判定された（第 2.7.4.2.1.5.1 項）．

(3)　AC/EC 投与患者を対象とした国内臨床試験（10057040 試験）及び海外臨床試験（NEPA-17-05 試験）

国内 10057040 試験において，注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は，Pro-NETU 群で 5.8%，ホスアプレピタント群で 26.0%，副作用の発現割合は Pro-NETU 群で 0.0%，ホスアプレピタント群で 10.0%であり，Pro-NETU 群における点推定値はいずれもホスアプレピタント群より低かった（表 2.5.5.8-4）.

表 2.5.5.8-4　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（10057040）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events		Treatment-related Adverse Events	
	Pro-NETU (N=52) N (%)	Fosaprepitant（参考群） (N=50) N (%)	Pro-NETU (N=52) N (%)	Fosaprepitant（参考群） (N=50) N (%)
Total ISRs	3 (5.8)	13 (26.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
Injection site erythema	2 (3.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site induration	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	1 (1.9)	8 (16.0)	0 (0.0)	4 (8.0)
Injection site phlebitis	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.3 項　10057040 CSR 表 12.2.3.3-1，表 12.2.3.3-2 改変

海外 NEPA-17-05 試験において，局所忍容性に関連すると考えられる有害事象を特に注目すべき有害事象として評価したが，その発現割合は低かった．また，それらの有害事象のうち，治験薬との因果関係が「多分関係なし」と判定された「そう痒症」の 1 名を除き，治験担当医師より治験薬と関係なしと判定された（第 2.7.4.2.1.5.1 項）.

(4)　併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）

注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5.8-5 に示した.

注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 14.7%及び 0.4%であった.

表 2.5.5.8-5　注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events	Treatment-related Adverse Events
	Pro-NETU (N=505) N (%)	Pro-NETU (N=505) N (%)
Total ISRs	74 (14.7)	2 (0.4)
Infusion site phlebitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Injection site erythema	13 (2.6)	0 (0.0)
Injection site induration	10 (2.0)	0 (0.0)
Injection site pain	41 (8.1)	2 (0.4)
Injection site phlebitis	3 (0.6)	0 (0.0)
Injection site reaction	1 (0.2)	0 (0.0)
Injection site swelling	10 (2.0)	0 (0.0)
Injection site thrombosis	2 (0.4)	0 (0.0)
Injection site vasculitis	11 (2.2)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.3.1 項　安全性に関する併合解析 表 ISS-AE07-01 及び表 ISS-AE07-02 改変

以上より，CDDP 投与患者で本剤はホスアプレピタント群に比べ注射部位反応の有害事象及び副作用の発現割合は有意に低く，また，注射部位反応の発現リスクがより高いとされる AC/EC 投与女性患者[12]においても本剤の注射部位反応に関連した有害事象の発現リスクは低

く，副作用は認められなかった．更に，併合解析においても，注射部位反応に関連する副作用の発現割合は低かった．また，海外臨床試験においても局所忍容性に関連すると考えられる有害事象について，副作用は認められなかった．以上より，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いと考えた．

2.5.5.9　本剤の投与タイミングの差異が安全性に及ぼす影響（10057030 試験，10057040 試験）

第 2.5.4.3.5.3 項で記載したとおり，本剤の投与は抗悪性腫瘍薬の投与を起点として，国内 10057030 試験では HEC 投与の 60 分前から 30 分かけて，国内 10057040 試験では HEC 投与の 30 分前から 30 分かけて実施した．

本剤の投与タイミングの差異が安全性に及ぼす影響を検討するため，国内 10057030 試験及び 10057040 試験の安全性について，主に副作用の発現割合及び重症度，並びに試験中止に至った有害事象を評価した（表 2.5.5.9-1）．個々の有害事象の発現割合に差異がみられたが，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，試験中止に至った有害事象も認められず，総じて特異的な傾向がみられなかったことから，本剤は投与タイミングが異なった場合でも，安全性に大きな影響は及ぼさないと考えた．

表 2.5.5.9-1　安全性の要約（10057030，10057040）

	国内 10057030 試験		国内 10057040 試験	
	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Pro-NETU (N=52) N (%)	（参考群） Fosaprepitant (N=50) N (%)
Adverse Events	390 (99.5)	389 (99.0)	52 (100.0)	49 (98.0)
>=Grade 3 Adverse Events	254 (64.8)	231 (58.8)	43 (82.7)	36 (72.0)
Treatment-Related Adverse Events	87 (22.2)	100 (25.4)	11 (21.2)	11 (22.0)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	10 (2.6)	12 (3.1)	5 (9.6)	0 (0.0)
Serious Adverse Events	46 (11.7)	37 (9.4)	2 (3.8)	0 (0.0)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.9)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.2 項　10057030 CSR 表 12.2.1.1-1 改変
第 5.3.5.1.3 項　10057040 CSR 表 12.2.1-1 改変

2.5.5.10　性別及び年齢区分別の安全性

国内併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）において，性別及び年齢区分別（65 歳未満，65 歳以上）に安全性の解析を実施し，主に副作用の発現割合及び重症度，並びに試験中止に至った有害事象を評価した（第 2.7.4.5.1 項）．

性別及び年齢区分別の安全性について，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かった．また，試験中止に至った有害事象は 2 名（63 歳男性，44 歳女性）に認められたが，いずれの事象も副作用とは判断されなかった．

以上より，総じて特異的な傾向は認められなかったことから，性別及び年齢区分は本剤の安全性に大きな影響を与えないと考えた．なお，小児等を対象とした臨床試験は実施していない．

2.5.5.11　特別な患者集団における安全性

腎機能障害患者

本剤の活性本体 NETU の主な消失経路は肝代謝であり，腎排泄の寄与は小さく，腎機能障害患者を対象とした臨床試験は国内外で実施していない．母集団薬物動態解析（NETU-10-02）の結果から，軽度及び中等度の腎機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（第 2.5.3.5 項）．しかし，重度腎機能障害患者又は末期腎臓病患者におけるデータは得られておらず，注意を喚起する必要がある．

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした海外 NETU-10-10 試験で，NETU の曝露量は健康成人より肝機能障害患者の方が高くなるものの，軽度及び中等度の肝機能障害患者では用量調整の必要はないことが示されている（第 2.5.3.5 項）．ただし，重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 9 を超える）のデータは限定的であり，本剤の影響について考察は困難であった．本剤の活性本体 NETU の主な消失経路は肝代謝であり，重度肝機能障害患者での使用には留意する必要があると考えられ，注意を喚起する必要がある．

2.5.5.12　QTc 間隔への影響の評価

海外で実施された Thorough QT 評価試験（海外 NETU-07-20 試験）の結果を第 2.7.4.4.1.6 項に示した．プラセボ及びベースラインで補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の 95% CI の上限は，すべての時点において 10 msec を下回った．また，QTc 間隔が新規に 480 msec を超えた被験者は認められなかった．QTc 間隔のベースラインからの変化が 60 msec を超える被験者が NETU（200 mg）＋PALO（0.5 mg）併用投与グループで 1 名に認められたが，これは自然発生的な QT 変動に起因するものであり，薬剤の作用を示したものではないと考えられた．

国内第 3 相試験において副作用として報告された心電図 QT 延長は，国内 10057030 試験で 0.4%（2/453 名），国内 10057040 試験で 1.9%（1/52 名）であり，いずれも重篤とは判断されなかった．

以上より，国内第 3 相試験において心電図 QT 延長の発現割合は低く，また，海外 Through QT 評価試験の結果を考慮すると，本剤は心室再分極に影響を及ぼさないと考える．

2.5.5.13　薬物相互作用

本剤の活性本体 NETU は，CYP3A の基質である一方，CYP3A を競合的に阻害することが示されており，CYP3A で主に代謝される薬剤と併用する場合，薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられる．個々の薬物相互作用試験の詳細は第 2.7.2.2.3 項及び第 2.7.4.5.3 項に記載した．

(1)　5-HT_3 受容体拮抗薬との相互作用

健康成人を対象とした海外 NETU-06-27 試験で NETU と PALO，国内 10057050 試験で本剤と GRA の薬物相互作用が検討された．いずれの試験においても，安全性は良好であり，NETU 及

び本剤は PALO 及び GRA と併用しても臨床上問題となるほどの影響を及ぼさないことが示唆された．

(2)　CYP3A 阻害薬及び誘導薬との相互作用

本剤と CYP3A 阻害薬又は誘導薬を併用したときに，本剤の血中濃度が上昇又は低下する可能性がある．海外 NETU-10-11 試験において，健康成人を対象に NETU-PALO FDC 及び強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール又は強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンを併用し，これらの併用薬剤が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，NETU の曝露量についてケトコナゾールとの併用では上昇し，リファンピシンとの併用では低下することが示唆された．

試験全体として，NETU-PALO FDC 単独投与又は NETU-PALO FDC とケトコナゾール又はリファンピシン併用投与の忍容性は良好であり，また，安全性の結果は治験薬の安全性及び薬理学的プロファイルとして今までに得られている知見と一致するものであった．しかしながら，本剤と強い CYP3A 阻害薬又は誘導薬を併用する際は注意が必要と考えられ，注意を喚起する必要がある．

(3)　DEX との相互作用

標準治療として，本剤は 5-HT_3 受容体拮抗薬及び DEX との 3 剤併用療法での使用が想定され，本剤は CYP3A の阻害作用を有することから，DEX の曝露量を上昇させる可能性がある．

海外 PNET-13-63 試験において，健康成人を対象に本剤と DEX を併用し，本剤が DEX の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，本剤 235 mg の併用において，DEX の $AUC_{0\text{-}24}$（1 日目）は単独投与時と比べ 1.50 倍，$AUC_{84\text{-}108}$（4 日目）は 2.42 倍であった．本試験の結果は，これまでに知られている本剤の安全性プロファイルと一致するものであった．また，海外 NEPA-14-39 試験において，健康成人を対象に DEX をプローブ基質として使用し，NETU-PALO FDC を単回経口投与したときの CYP3A の酵素活性に対する阻害作用の持続性を評価した結果，投与 6 日目までは明らかな相互作用が認められたが，投与 8 日目には明らかに減弱し，投与 10 日目で相互作用はほぼ認められなくなった．試験期間を通じて予測できない副作用はみられず，これまでの試験で確認された NETU-PALO FDC と同様の安全性プロファイルが確認された．しかしながら，本剤と DEX を併用する際は，DEX の用量を減量する必要があると考えられ，注意を喚起する必要がある．なお，CYP3A の阻害の程度はアプレピタント（ホスアプレピタント）と同様と考えられることから，現行の国内ガイドラインで規定される DEX 用量での投与が本剤にも適応されると考えた．

(4)　ミダゾラム及びエリスロマイシンとの相互作用

本剤と CYP3A の基質となる薬剤を併用したときに，併用した薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある．海外 NP16599 試験において，健康成人を対象に NETU 及び CYP3A の基質であるミダゾラム又はエリスロマイシンを併用し，NETU がミダゾラム又はエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，ミダゾラム及びエリスロマイシンの AUC_{inf} は単独投与時と比べそれぞれ 2.26 倍及び 1.56 倍であった．NETU，ミダゾラム及びエリスロマイシン投与時の忍容性はおおむね良好であった．しかしながら，本剤と CYP3A の基質となる薬剤を併用する際は，副作用の発現に注意する必要があると考えられ，注意を喚起する必要がある．

(5)　ジゴキシンとの相互作用

本剤の P-gp を介した薬物相互作用を検討するため，海外 NETU-07-01 試験において，健康成人を対象に NETU 及び P-gp の基質であるジゴキシンを併用し，NETU がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，ジゴキシンの薬物動態が NETU の併用により影響を受けないことが示されたことから，P-gp 基質と考えられる薬剤の薬物動態に対して NETU が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．また，すべての被験者で，全般的な忍容性は良好であると評価した．

(6)　経口避妊薬との相互作用

エチニルエストラジオールが CYP3A で代謝されることから，NETU と経口避妊薬との薬物相互作用試験が実施された．海外 NETU-10-08 試験において，健康成人女性を対象に NETU-PALO FDC 及び経口避妊薬であるエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルを併用し，NETU がエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，エチニルエストラジオールの AUC_{inf} は単独投与時と比べ 1.12 倍，レボノルゲストレルの AUC_{inf} は 1.40 倍であった．エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの曝露量は NETU-PALO FDC を併用投与した場合も減少しなかったため，避妊作用には影響しないと考えられた．
NETU-PALO FDC をエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルと併用投与した場合の安全性に，新たなリスクを示す所見はなかった．

(7)　抗悪性腫瘍薬との相互作用

本剤は抗悪性腫瘍薬と併用されることから，CYP3A により代謝されるドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドとの薬物相互作用試験が実施された．海外 NETU-10-09 試験において，癌患者を対象に NETU-PALO FDC 及びドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドをそれぞれ併用し，NETU がこれらの抗悪性腫瘍薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，ドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドの曝露量は若干上昇することが示唆された．ドセタキセル，エトポシド又はシクロホスファミドと NETU-PALO FDC の併用投与は，PALO 併用投与と比較して，さらなる安全性の懸念はないと考えられた．本剤は抗悪性腫瘍薬が投与される患者に使用されるため，血漿中濃度の上昇には十分留意することが必要であり，注意を喚起する必要がある．

2.5.5.14　投与禁忌

(1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤は重篤な過敏症が発現する可能性があること，医薬品の一般的な注意事項であることから，禁忌とした．

(2)　妊婦又は妊娠している可能性のある女性

本剤は動物実験（ラット及びウサギ）において，胎児への影響が報告されており，また，ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されていることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌とした．

2.5.5.15　妊婦及び授乳婦への使用

第 2.5.5.14 項で記載したとおり，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないことが適切であると考えた．

授乳婦への使用について，本剤はラットで乳汁への移行が確認されているが，臨床試験で授乳婦への投与経験がないこと，哺乳中の児における影響は不明であることから，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討することが適切であると考えた．

2.5.5.16　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並びに精神機能の障害を検討する試験は実施していない．国内併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）において，倦怠感，浮動性めまい，回転性めまい，疲労が認められたことから，これらの事象及び集中や反応能力に影響ある症状が発現した場合，自動車運転及び機械操作を控えることが適切であると考えた．

2.5.5.17　海外における製造販売後使用経験

海外では，NETU-PALO FDC（AKYNZEO® capsules）及び Pro-NETU-PALO FDC（AKYNZEO® for injection）が販売されている．

AKYNZEO® capsules/AKYNZEO® for injection の第 11 回定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：2019 年 10 月 11 日～2020 年 10 月 10 日）によると，2020 年 10 月 10 日の時点で，AKYNZEO® capsules/AKYNZEO® for injection は約 562500 名の患者に投与された．

AKYNZEO® capsules/AKYNZEO® for injection で，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）で 10 件以上報告された副作用は，悪心：68 件（重篤 10 件，非重篤 58 件），嘔吐：43 件（重篤 10 件，非重篤 33 件），薬効欠如：37 件（重篤 6 件，非重篤 31 件），便秘：31 件（重篤 10 件，非重篤 21 件），頭痛：21 件（重篤 1 件，非重篤 20 件），しゃっくり：13 件（重篤 2 件，非重篤 11 件），企図的製品誤用：12 件（非重篤 12 件），適応外使用：12 件（非重篤 12 件）であった（第 5.3.6.1 項）．

本調査単位期間内に実施された，安全性上の理由による重要な措置は，Helsinn 社が実施していた Pro-NETU-PALO FDC の海外第 1 相試験（海外 NEPA-19-13 試験）の早期中止のみあった．本試験は，Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて点滴静脈内投与する方法に比べて，ボーラスでの静脈内投与での安全性及び薬物動態を評価することを目的とした健康成人男女を対象とした試験である．中止理由は，15 分以内の静脈内ボーラス投与を受けた被験者において，重篤な副作用（アナフィラキシーショック）が 1 件認められたことによって，試験中止基準に適合したためである（第 5.3.6.1 項）．しかし，Helsinn 社は，当該アナフィラキシーショック 1 件について，プロダクトの全体的なベネフィット・リスクバランスに影響はないと判断した．

結論として，本調査単位期間内において，報告されたすべての事象を評価した結果，AKYNZEO® capsules/AKYNZEO® for injection の副作用の発現パターンに変化はなく，新たな重要なリスク及び新たな重要な安全性の懸念はないと Helsinn 社は判断した．

2.5.5.18　安全性のまとめ

- 国内 10057030 試験において，PALO 及び DEX 併用下，本剤 235 mg を 30 分かけて単回点滴静脈内投与したときの安全性は良好であり，注射部位反応に関連した事象を除き，安全性プロファイルはホスアプレピタント群と類似していた．また，本剤を繰り返し点滴静脈内投与したときの安全性も良好であった．
- 特に注目した事象として，注射部位反応を評価した．国内 10057030 試験において，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合はホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で有意に低かった．また，本剤を繰り返し点滴静脈内投与しても注射部位反応に関連した

有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった．注射部位反応の発現リスクがより高いとされる AC/EC 投与女性患者を対象とした国内 10057040 試験において，本剤を単回点滴静脈内投与したときの注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は低く，副作用は認められなかった．また，国内併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）においても，注射部位反応に関連した副作用の発現割合は低くかった．更に，海外臨床試験においても局所忍容性に関連すると考えられる有害事象について，副作用は認められなかった．以上より，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いと考えた．

- 国内 10057030 試験及び 10057040 試験における，主に副作用の発現割合及び重症度，並びに試験中止に至った有害事象の比較結果を踏まえると，本剤の投与タイミングの差異は安全性に大きな影響を及ぼさないと考えた．
- 国内併合解析（10057030 試験及び 10057040 試験）において，性別及び年齢区分別の安全性を評価した．性別及び年齢区分別の安全性について，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，試験中止に至った副作用も認められず，総じて特異的な傾向は認められなかったことから，本剤の安全性に性別及び年齢区分は大きな影響を与えないと考えた．
- 国内 10057050 試験において，本剤と GRA を併用したときの安全性は良好であった（第 2.7.4.5.3 項）．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

CINV は，悪性腫瘍に対する化学療法施行に伴い高い頻度で発現する非血液学的毒性の一つである．CINV が適切にコントロールできない場合，患者は化学療法を受けることに対して消極的となり，化学療法の拒否やコンプライアンスの低下から [1,2]，化学療法による延命という恩恵を享受できなくなるおそれがあることから，QOL を維持しながら化学療法を継続するためには，CINV のコントロール，特にその予防の必要性は極めて高い．

2.5.6.1.2　現行の治療

CINV を適切にコントロールするために，国内制吐薬適正使用ガイドライン [8] において，HEC 投与患者に対し NK_1 受容体拮抗薬，5-HT_3 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用療法が推奨されており，MEC 投与患者に対しては，5-HT_3 受容体拮抗薬及び DEX の 2 剤併用療法が基本とされ，催吐性リスクに応じて NK_1 受容体拮抗薬が追加投与されている．本邦で実施された CINV に関する観察研究結果では HEC 投与患者の 70%以上に，MEC 投与患者の約 30%に NK_1 受容体拮抗薬を含めた 3 剤併用療法が施行されていると報告 [11] されており，本邦の臨床現場で実施されている制吐療法は，おおむね国内ガイドラインに沿って行われているものと推測される．

現在，NK_1 受容体拮抗薬として本邦で使用可能な注射剤はホスアプレピタントのみであり，治療の選択肢が限られている．ホスアプレピタントは，抗悪性腫瘍薬投与に伴う注射部位反応の発現頻度増加が報告され [12-16]，また，添付文書上の使用上の注意で抗悪性腫瘍薬の投与 1 時間前から投与を開始しなければならない [17]．そのため，臨床現場でしばしば生じるスケジュール変更に柔軟に対応できない可能性や患者を長時間拘束する可能性がある．更に，ホスアプレピタント

は 5-HT_3 受容体拮抗薬の PALO と混合した場合の配合変化が報告されており [18]，両薬剤は混合して投与せず，異なるタイミングで投与されることが多い．

以上より，今般の外来化学療法を主体とする医療環境においては，患者及び医療従事者にとって利便性が高く，良好な安全性とともに十分な制吐効果が得られる薬剤の開発が期待されている．

2.5.6.2　ベネフィット

国内 10057030 試験において HEC 投与患者を対象に PALO 及び DEX 併用下で本剤を単回点滴静脈内投与した結果，主要評価項目である調整した全期間 CR 率は，Pro-NETU 群で 75.2%，ホスアプレピタント群で 71.0%であった．調整した全期間 CR 率の群間差（95% CI）は 4.1%（−2.1% - 10.3%）であり，群間差の 95% CI の下限値が非劣性マージン（−10%）を上回ったことから，Pro-NETU 群のホスアプレピタント群に対する非劣性が検証された．遅発期悪心を含めたその他の有効性評価項目は，NK_1 受容体拮抗薬の寄与が大きい遅発期及び全期間において，ホスアプレピタント群と比較し，Pro-NETU 群で高い傾向が認められた．また，本剤を繰り返し投与しても有効性は減弱することなく維持されていると考えた．

国内 10057030 試験において本剤を単回点滴静脈内投与したときの安全性は良好であり，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合は，ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で有意に低く，その他の安全性プロファイルは両群で類似していた．また，本剤を繰り返し点滴静脈内投与したときの安全性も良好であり，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった．また，国内 10057040 試験において注射部位反応の発現リスクがより高いとされる AC/EC 投与女性患者 [12] においても注射部位反応に関連した副作用は認められなかったことから，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いと考えた．ホスアプレピタントの注射部位反応により，ホスアプレピタントの投与中断や投与穿刺部位の変更，経口剤のアプレピタントに変更されるとの報告があるが [21,22]，本剤にはこのリスクが極めて低いことが確認され，臨床的に意義があると考えた．

国内 10057030 試験及び 10057040 試験の有効性及び安全性の結果から，本剤は 30 分間かけて点滴静脈内投与し，抗悪性腫瘍薬投与までに投与を終了することで，薬効が期待できると考える．また，本剤は HEC 投与患者を対象とした国内臨床試験で実施したように，国内ガイドラインで推奨される NK_1 受容体拮抗薬（本剤），5-HT_3 受容体拮抗薬（PALO）及び DEX の 3 剤を混注で投与可能である．これらは，臨床現場でしばしば生じるスケジュール変更に柔軟に対応できる可能性があり，患者の拘束時間の短縮に繋がる場合がある．また，注射剤の凍結乾燥製剤の液剤化は，明らかに利便性が向上する剤型上の改善との報告がある [23]．本承認申請で申請する製剤は液剤であるため，溶解する必要性がなく，薬剤調製時間の短縮や細菌汚染リスク低減 [24] 等に繋がると考えられる．

以上より，本剤はホスアプレピタントとの非劣性が検証されたことから CINV 抑制効果が期待でき，注射部位反応の発現リスクが極めて低く，更に制吐療法施行時の利便性が高いと考えられることから，患者及び医療従事者双方に対し，臨床的ベネフィットを提供できると考えた．

2.5.6.3 リスク

本邦で実施した臨床試験において，本剤の安全性を分析した結果，本剤のリスクは以下のとおりであると考える．これらのリスクを最小化するために，医薬品リスク管理計画を策定する（第 1.11 項）．

2.5.6.3.1 重大な副作用

国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）において，重篤な副作用としてアナフィラキシー反応が Pro-NETU 81 mg 群で 0.5%（1/197 名）に認められた．本事象の性質から本剤との関連性が疑わしい事象であり，また，発現した場合，致命的転帰を辿る可能性がある事象であることを踏まえ，本剤の添付文書案において重大な副作用としてアナフィラキシーを記載する．

2.5.6.3.2 重要な特定されたリスク

アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとした．

アナフィラキシーが発現した場合，重篤化又は致命的転帰を辿る可能性がある．国内第 3 相試験（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）では，副作用としてアナフィラキシーの報告はなかった．しかしながら，国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）では，アナフィラキシーの発現は，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群の各 195 名では認めず，Pro-NETU 81 mg 群で副作用として 0.5%（1/197 名，アナフィラキシー反応）に認められた．

以上より，本剤の使用によってアナフィラキシーが低頻度で発現する可能性があり，また，アナフィラキシーの事象の性質から本剤との関連性が疑わしい事象と考えられることから，重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定した．

2.5.6.3.3 重要な潜在的リスク

現時点では，重要な潜在的リスクは確認されていない．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は，国内 10057030 試験において，NK_1 受容体拮抗薬（注射剤）として本邦で唯一承認されているホスアプレピタントに対し，CINV の標準的な評価指標（全期間 CR 率）について非劣性が検証されたことから，遅発期を含めた CINV に対し有効であることが確認された．また，安全性について，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低く，その他の安全性プロファイルは類似していた．以上より，本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える．

本剤は，ホスアプレピタントを対照とした国内 10057030 試験成績を踏まえ，国内ガイドラインで推奨されている NK_1 受容体拮抗薬と同様の位置付けとなり，新たな治療選択肢として主に $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX と併用されると考える．なお，本剤とホスアプレピタントは，臨床現場において，注射部位反応の発現リスクや制吐療法施行時の利便性（投与開始時間の制限がないこと，3 剤混注が可能であること）等を踏まえ，選択されると考える．

		国内 10057030 試験	
		Pro-NETU 群 （N=392）	Fosaprepitant 群 （N=393）
ベネフィット	全期間 CR 率* （1 コース）	75.2%	71.0%
	注射部位反応（副作用）	0.3%	3.6%
リスク	アナフィラキシー（副作用）	頻度不明	頻度不明

*割付調整因子で調整

2.5.7　参考文献

1. 嶋田 顕，田口 進．新しい有害反応対策　悪心・嘔吐，食欲不振．癌と化学療法．2003;30:760-764.
2. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358:2482-2494.
3. Morita S, Kobayashi K, Eguchi K, Matsumoto T, Shibuya M, Yamaji Y, et al. Influence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: application of a general linear model. Jpn J Clin Oncol. 2003;33:470-476.
4. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. J Clin Oncol. 2006;24:4472-4478.
5. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.2.1.pdf. Updated Mar 2016. Accessed 07 Sep 2018.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. 2018; Ver.3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Updated 11 Jun 2018. Accessed 07 Sep 2018.
7. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35:3240-3261.
8. 日本癌治療学会編．制吐薬適正使用ガイドライン（第 2 版）．東京：金原出版；2015．p. 1-115.
9. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Manques MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. Support Care Cancer. 2011;19:1983-1990.
10. 第 4 回 NDB オープンデータ．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html. Updated Aug 2019. Accessed 29 Jan 2021.
11. Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2015;20:855-865.
12. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®点滴静注用 150 mg－市販直後調査の結果報告（2012 年 10 月）－．2012 年．p. 1-7.
13. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, et al. Efficacy and

safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Ann Oncol. 2013;24:1067-1073.

14. Fujii T, Nishimura N, Urayama KY, Kanai H, Ishimaru H, Kawano J, et al. Differential impact of fosaprepitant on infusion site adverse events between cisplatin- and anthracycline-based chemotherapy regimens. Anticancer Res. 2015;35:379-383.
15. Hegerova LT, Leal AD, Grendahl DC, Seisler DK, Sorgatz KM, Anderson KJ, et al. An analysis of fosaprepitant-induced venous toxicity in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2015;23:55-59.
16. Matsumoto K, Takahashi M, Sato K, Osaki A, Takano T, Naito Y, et al. A double-blind,randomized, multicenter phase 3 study of palonosetron vs granisetron combined with dexamethasone and fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline and cyclophosphamide. Cancer Med. 2020;9:3319–3327.
17. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®点滴静注用 150 mg　添付文書（第 1 版）．2020 年 4 月改訂．
18. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®点滴静注用 150 mg　配合変化表．2020 年 10 月作成．
19. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. J Clin Oncol. 2011;29:1495-1501.
20. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16:1079-1089.
21. Sato Y, Kondo M, Inagaki A, Komatsu H, Okada C, Naruse K, et al. Highly frequent and enhanced injection site reaction induced by peripheral venous injection of fosaprepitant in anthracycline-treated patients. J Cancer. 2014; 5: 390-397.
22. Leal AD, Kadakia KC, Looker S, Hilger C, Sorgatz K, Anderson K, et al. Fosaprepitant-induced phlebitis: a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. Support Care Cancer. 2014;22:1313-1317.
23. 中村久美，鬼窪利英，高木洋明，篠原章能，白澤吉哲．抗がん剤の剤型変更（液剤化）による有用性の検討．癌と化学療法．2013;40:337-341.
24. 勝田優，小阪直史，村田龍宣，船越真理，井上敬之，山下美智子，他．病棟における輸液調製環境と輸液処方に関する多施設間実態調査．環境感染誌．2015;30:354-361.