

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）**

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次	2
略号一覧表	3
化合物一覧表	4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	5
2.7.1.1 背景及び概観	5
2.7.1.1.1 分析法	5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	17
2.7.1.4 参考文献	17
2.7.1.5 付録	17

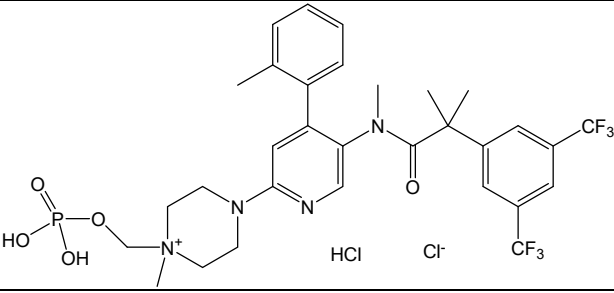
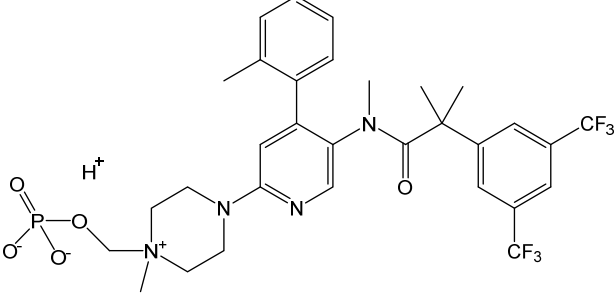
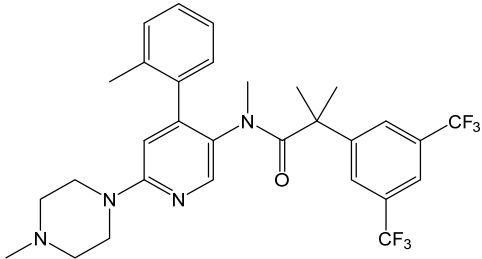
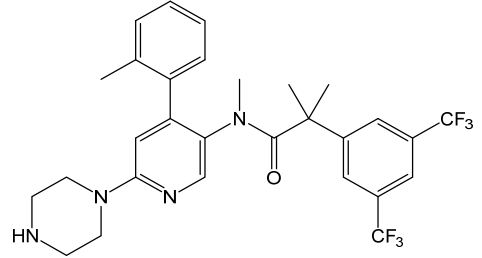
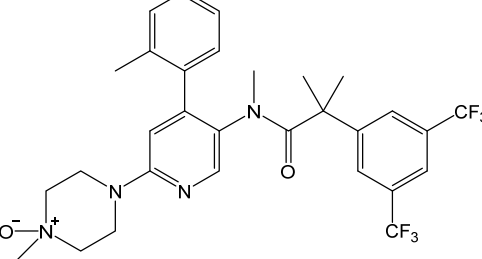
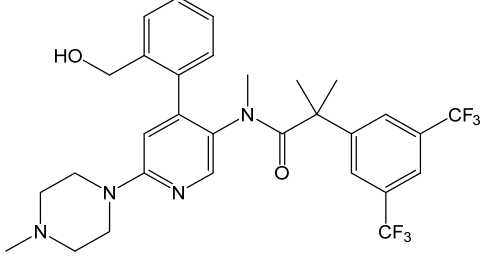
表一覧

表 2.7.1.1.1-1 臨床薬理試験における濃度測定試験及び分析法バリデーションの一覧	5
表 2.7.1.1.1.1-1 ホスネツピタントの血漿中分析法とバリデーション結果の概略	7
表 2.7.1.1.1.1-2 NETU の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略	9
表 2.7.1.1.1.1-3 代謝物 M1 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略 ...	10
表 2.7.1.1.1.1-4 代謝物 M2 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略 ...	11
表 2.7.1.1.1.1-5 代謝物 M3 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略 ...	12
表 2.7.1.1.1.2-1 併用薬の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略	15

略号一覧表

略号	内容
EDTA	Disodium edetate : エデト酸ナトリウム
IS	Internal standard : 内標準物質
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification : 定量下限
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
NETU	Netupitant : ネットピタント
NT	Not tested : 未テスト
Pro-NETU	Fosnetupitant chloride hydrochloride : ホスネットピタント塩化物塩酸塩
QC	Quality control : 品質管理
RT	Room temperature : 室温

化合物一覧表

名称又は略号	構造式	由来
ホスネツピタント塩化物塩酸塩 Pro-NETU		主薬
ホスネツピタント		主薬
ネツピタント (NETU) RO0673189		代謝物 (活性本体)
NETU の脱メチル体 (M1) RO0681133		代謝物
NETU の N-オキシド体 (M2) RO0713001		代謝物
NETU のヒドロキシメチル体 (M3) RO0731519		代謝物

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩、以下、本剤）は静脈内投与用製剤であり、生物薬剤学試験を実施していないことから、本項では本剤及びNETUの臨床薬理試験に使用された生体試料中薬物濃度測定の実験方法についてのみ記載した。

2.7.1.1.1 分析法

臨床薬理試験にて分析対象物質として生体試料中濃度測定が実施されたホスネツピタント、活性本体ネツピタント（NETU）、代謝物であるNETUの脱メチル体（M1）、NETUのN-オキシド体（M2）及びNETUのヒドロキシメチル体（M3）、並びに併用薬について、これらの生体試料中濃度測定試験とその分析法バリデーション試験を表2.7.1.1.1-1にまとめた。

表 2.7.1.1.1-1 臨床薬理試験における濃度測定試験及び分析法バリデーションの一覧

Method/ Facility	Analyte (Matrix)	Method Validation		Bioanalytical Study		Clinical Study No.
		Report No.	CTD location	Report No.	CTD location	
LC/MS/MS ████████	NETU, M1, M2, M3 (Plasma)	B-1010250	5.3.1.4.1	1012084-B2484	5.3.1.4.23	NP16599
				1014020-B2610	5.3.1.4.24	NP16601
				1009726-B2303	5.3.1.4.25	NP16602
LC/MS/MS ████████	NETU, M1, M2, M3 (Plasma)	073/06-05.NT	5.3.1.4.2	MA-005/07-05.NT	5.3.1.4.26	NETU-06-08
				071/06-05.NP	5.3.1.4.27	NETU-06-27
				MA-020/07-03.ND	5.3.1.4.20	NETU-07-01
				MA-052/07-041.NP	5.3.1.4.28	NETU-07-20
		078/08-05.NT	5.3.1.4.3	052/10-05.NE	5.3.1.4.5	NETU-09-21
				026/10-03.NP	5.3.1.4.29	NETU-10-08
				041/10-03.NP	5.3.1.4.30	NETU-10-10
				029/10-03.NP	5.3.1.4.31	NETU-10-11
	NETU, M1, M2, M3 (Urine)	073/06-05.NT	5.3.1.4.2	071/06-05.NP	5.3.1.4.27	NETU-06-27
		073/06-05.NT	5.3.1.4.2	052/10-05.NE	5.3.1.4.5	NETU-09-21
		052/10-05.NE	5.3.1.4.5			
	NETU, M1, M2, M3 (Plasma)	047/11-052.NP	5.3.1.4.6	096/10-05.OY	5.3.1.4.22	NETU-10-09
				120/09-05.NT	5.3.1.4.32	NETU-10-02
				197/13-05.NT	5.3.1.4.33	10057010
	Fosnetupitant (Plasma)	047/12-05.NT	5.3.1.4.7	038/12-032.NT	5.3.1.4.34	PNET-12-23
			5.3.1.4.7	230/13-03.NT	5.3.1.4.9	PNET-13-63
5.3.1.4.7			197/13-05.NT	5.3.1.4.33	10057010	
NETU, M1, M2, M3 (Plasma)	047/11-052.NP	5.3.1.4.6	038/12-032.NT	5.3.1.4.34	PNET-12-23	
	244/11-05.NT (M2)	5.3.1.4.8				
	230/13-03.NT	5.3.1.4.9				
LC/MS/MS ████████	Fosnetupitant (Plasma)	15150	5.3.1.4.10	15151	5.3.1.4.35	NEPA-15-19
				16158	5.3.1.4.36	10057020
				19249	5.3.1.4.37	10057050
	NETU, M1, M2, M3 (Plasma)	15056	5.3.1.4.11	15152	5.3.1.4.38	NEPA-15-19
				16159	5.3.1.4.39	10057020
				19250	5.3.1.4.40	10057050
				15057 (only NETU)	5.3.1.4.41	NEPA-14-39

表 2.7.1.1.1-1 臨床薬理試験における濃度測定試験及び分析法バリデーションの一覧
(続き)

Method/ Facility	Analyte (Matrix)	Method Validation		Bioanalytical Study		Clinical Study No.
		Report No.	CTD location	Report No.	CTD location	
LC/MS/MS [REDACTED]	Palonosetron (Plasma)	113/00-05.PE	5.3.1.4.12	071/06-05.NP	5.3.1.4.27	NETU-06-27
LC/MS/MS [REDACTED]	Palonosetron (Plasma)	15059	5.3.1.4.13	16160	5.3.1.4.42	10057020
LC/MS/MS [REDACTED]	Dexamethasone (Plasma)	230/13-03.NT	5.3.1.4.9	230/13-03.NT	5.3.1.4.9	PNET-13-63
LC/MS/MS [REDACTED]	Dexamethasone (Plasma)	15053	5.3.1.4.14	16161	5.3.1.4.43	10057020
				15054	5.3.1.4.44	NEPA-14-39
LC/MS/MS [REDACTED]	Granisetron (Plasma)	[REDACTED] 996-022	5.3.1.4.15	[REDACTED] 040-153	5.3.1.4.45	10057050
		[REDACTED] 996-026	5.3.1.4.16			
		[REDACTED] 998-291	5.3.1.4.17			
LC/MS/MS [REDACTED]	Midazolam (Plasma)	1012084-B2505	5.3.1.4.18	1012084-B2505	5.3.1.4.18	NP16599
	Erythromycin (Plasma)	1012084-B2504	5.3.1.4.19	1012084-B2504	5.3.1.4.19	
LC/MS/MS [REDACTED]	Digoxin (Plasma, Urine)	MA-020/07-03.ND	5.3.1.4.20	MA-020/07-03.ND	5.3.1.4.20	NETU-07-01
LC/MS/MS [REDACTED]	Ethinylestradiol (Plasma)	038/10-05.EE	5.3.1.4.21	026/10-03.NP	5.3.1.4.29	NETU-10-08
	Levonorgestrel (Plasma)					
LC/MS/MS [REDACTED]	Docetaxel (Plasma)	096/10-05.OY	5.3.1.4.22	096/10-05.OY	5.3.1.4.22	NETU-10-09
	Etoposide (Plasma)					
	Cyclophosphamide (Plasma)					

2.7.1.1.1.1 ホスネツピタント，NETU 及び代謝物 M1，M2，M3

(1) ホスネツピタント

ヒト血漿中のホスネツピタントの分析は，測定施設 [REDACTED] 及び [REDACTED] にて実施された。各分析法とバリデーション結果の概略を表 2.7.1.1.1.1-1 にまとめた。

測定施設 [REDACTED] では，血漿試料に内標準物質 (IS) ([REDACTED]) を添加後，有機溶媒で除蛋白した上清を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) で測定した。この分析法 (定量範囲：2.000～1000.000 ng/mL) の妥当性は 047/12-05.NT 試験により確認された。

測定施設 [REDACTED] では，血漿試料に IS (ホスネツピタントの安定同位体) を添加後，有機溶媒で除蛋白した上清を LC/MS/MS で測定した。この分析法 (定量範囲：2.00～1000 ng/mL) の妥当性は 15150 試験により確認された。

表 2.7.1.1.1.1-1 ホスネツピタントの血漿中分析法とバリデーション結果の概略

Facility		CRS	ABL
Report No.		047/12-05.NT	15150
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)
IS		████████	Pro-netupitant-d ₆
Sample preparation		Deproteinization	Deproteinization
Quantitation range		2.000~1000.000 ng/mL	2.00~1000 ng/mL
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS
Selectivity (Interfering peak)		Peak <20%	Peak <20%
Calibration curve (Accuracy)		99.0%~101.8%	95.6%~103.2%
Accuracy	Within-run	91.6%~108.5%	107.2%~111.8%
	Between-run	95.4%~100.6%	105.5%~110.2%
Precision	Within-run	0.8%~9.9%	2.0%~3.5%
	Between-run	3.1%~7.8%	2.7%~4.4%
Matrix effect (Precision)		11.9%~12.2%	1.8%~6.9%
Carry-over (% of LLOQ)		194%*	0%
Dilution integrity	Accuracy	103.3% (10-fold) 99.6% (15-fold)	107.6% (10-fold)
	Precision	2.8% (10-fold) 1.4% (15-fold)	3.7% (10-fold)
Stability	Long-term	182 days (-20°C) 297 days (-70°C)	187 days (-18°C) 914 days (-70°C)
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles
	Short-term	24 hr (RT)	18 hr (RT)
	Processed sample	182 hr (4°C)	61 hr (2~8°C)

* It was concluded that for sample measurement five blank samples need to be injected after a high concentrated sample and that study samples need to be sorted in an ascending order of fosnetupitant concentration.

(2) NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3

ヒト血漿中 NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の分析（同時分析）は測定施設 ██████████, ██████████, ██████████ 及び ██████████ にて実施された。各分析法とバリデーション結果の概略を表 2.7.1.1.1.1-2, 表 2.7.1.1.1.1-3, 表 2.7.1.1.1.1-4 及び表 2.7.1.1.1.1-5 にまとめた。

測定施設 ██████████ では、血漿試料に IS (NETU, M1, M2 及び M3 のそれぞれの安定同位体) を添加後、有機溶媒で除蛋白した上清を LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：NETU, M1 及び M2 : 2~500 ng/mL, M3 : 5~500 ng/mL）の妥当性は B-1010250 試験により確認された。

測定施設 ██████████ では、血漿試料に IS (NETU, M1, M2 及び M3 のそれぞれの安定同位体) を添加し、有機溶媒で液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：NETU : 1.993~998.316 ng/mL, M1 : 2.061~1032.455 ng/mL, M2 : 1.890~946.802 ng/mL, M3 : 2.249~1126.566 ng/mL）の妥当性は 073/06-05.NT にて確認され、078/08-05.NT 試験にて追加の長期保存安定性が確認された。同様の液液抽出による分析法に対して、再溶解溶液、分析カラム及び定量範囲を変更した分析法（定量範囲：NETU : 2.038~496.762

ng/mL, M1 : 2.036~496.396 ng/mL, M2 : 1.918~498.773 ng/mL, M3 : 1.927~501.074 ng/mL) の妥当性は 025/10-03.NP 試験にて確認された。

測定施設[]では、血漿試料に IS (NETU, M1, M2 及び M3 のそれぞれの安定同位体) を添加し、保持型液液抽出した後、抽出液を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法 (定量範囲 : NETU, M1, M2 及び M3 : 2.000~500.000 ng/mL) の妥当性は 047/11-052.NP 及び 230/13-03.NT 試験により確認された。代謝物 M2 に対して同様の保持型液液抽出にて、分析カラムを変更した分析法 (定量範囲 : M2 : 2.000~500.000 ng/mL) の妥当性は 244/11-05.NT 試験にて確認された。

測定施設[]では、血漿試料に IS (NETU, M1, M2 及び M3 のそれぞれの安定同位体) を添加し、液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法 (定量範囲 : NETU : 2.00~1000 ng/mL, M1, M2 及び M3 : 2.00~500 ng/mL) の妥当性は 15056 試験により確認された。

ヒト尿中の NETU, M1, M2 及び M3 の分析は測定施設[]にて実施された。各分析法とバリデーション結果の概略を表 2.7.1.1.1.1-2, 表 2.7.1.1.1.1-3, 表 2.7.1.1.1.1-4 及び表 2.7.1.1.1.1-5 にまとめた。尿試料に IS (NETU, M1, M2 及び M3, それぞれの安定同位体) を添加し、液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法 (定量範囲 : NETU : 0.091~18.112 µg/mL 及び 0.125~20.750 µg/mL, M1 : 0.117~23.456 µg/mL 及び 0.122~20.330 µg/mL, M2 : 0.126~25.188 µg/mL 及び 0.124~20.610 µg/mL, M3 : 0.085~16.976 µg/mL 及び 0.122~20.310 µg/mL) の妥当性は 073/06-05.NT 及び 052/10-05.NE 試験により確認された。

表 2.7.1.1.1-2 NETU の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略

Facility										
Validation study No.		B-1010250	073/06-05.NT	078/08-05.NT	025/10-03.NP	047/11-052.NP	230/13-03.NT	15056	073/06-05.NT	052/10-05.NE
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human urine	Human urine
IS		Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆	Netupitant-d ₆
Sample preparation		Deproteinization	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range		2 ~ 500 ng/mL	1.993 ~ 998.316 ng/mL	2.240 ~ 981.489 ng/mL	2.038 ~ 496.762 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.00 ~ 1000 ng/mL	0.091 ~ 18.112 µg/mL	0.125 ~ 20.750 µg/mL
Selectivity (Interfering peak)		Peak<20%	No peak	NT	Peak<20%	No peak	No peak	No peak	Peak<20%	Peak<20%
Calibration curve (Accuracy)		95.3% ~ 104.4%	95.04% ~ 103.63%	90.76% ~ 103.87%	94.70% ~ 102.64%	98.09% ~ 102.34%	93.3% ~ 101.7%	97.7% ~ 101.4%	89.46% ~ 105.65%	95.15% ~ 108.91%
Accuracy	Within-run	98.3% ~ 100.4%	NT	100.91% ~ 105.45%	93.5% ~ 104.85%	98.42% ~ 103.56%	98.6% ~ 106.0%	93.4% ~ 105.3%	NT	97.26% ~ 105.63%
	Between-run	96.1% ~ 99.6%	100.39% ~ 105.59%	NT	95.12% ~ 103.91%	100.41% ~ 101.92%	94.8% ~ 101.2%	98.6% ~ 99.5%	97.46% ~ 104.69%	96.34% ~ 103.06%
Precision	Within-run	1.7% ~ 2.3%	NT	2.61% ~ 3.43%	1.20% ~ 4.94%	1.45% ~ 4.88%	3.5% ~ 7.9%	2.3% ~ 5.9%	NT	3.17% ~ 4.66%
	Between-run	5.5% ~ 7.8%	2.99% ~ 4.91%	NT	2.11% ~ 3.85%	2.92% ~ 3.62%	2.9% ~ 13.2%	5.7% ~ 7.5%	8.09% ~ 9.31%	2.71% ~ 5.17%
Matrix effect (Precision)		NT	NT	NT	2.79%	NT	1.4% ~ 6.0%	1.9% ~ 2.0%	NT	NT
Carry-over (% of LLOQ)		Observed*	5%	NT	4%	6%	12%	0%	18%	10%
Dilution integrity	Accuracy	96.1% (10-fold) 99.6% (50-fold)	104.35% (10-fold)	NT	102.00% (10-fold)	102.62% (10-fold) 89.96% (4-fold)	NT	85.3% (5-fold)	NT	NT
	Precision	1.8% (10-fold) 4.1 % (50-fold)	2.81% (10-fold)	NT	12.37% (10-fold)	7.39% (10-fold) 6.69% (4-fold)	NT	3.0% (5-fold)	NT	NT
Stability	Long-term	59 days (-70°C)	8 months (-70°C)	34 moths (-70°C)	NT	NT	NT	737 days (-18°C) 920 days (-70°C)	4.5 months (-70°C)	NT
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles	NT	NT	3 cycles	NT	3 cycles	3 cycles	3 cycles
	Short-term	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT	24 hr (RT)	NT	19 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)
	Processed sample	6 days (RT)	120 hr (4°C)	NT	96 hr (4°C)	75 hr (4°C)	8 days (4°C)	52 hr (2°C ~ 8°C)	192 hr (4°C)**	8 days (4°C)

* To minimize chromatographic carryover, QC samples were analyzed in order of ascending concentrations and the addition of multiple control blanks after the high calibration standards and high QC samples ensured the integrity of the assay during validation.

** Only high QC sample

表 2.7.1.1.1.1-3 代謝物 M1 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略

Facility									
Validation study No.	B-1010250	073/06-05.NT	078/08-05.NT	025/10-03.NP	047/11-052.NP	230/13-03.NT	15056	073/06-05.NT	052/10-05.NE
Matrix (Anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human urine	Human urine
IS	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆	M1-d ₆
Sample preparation	Deproteinization	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range	2 ~ 500 ng/mL	2.061 ~ 1032.455 ng/mL	2.242 ~ 982.682 ng/mL	2.036 ~ 496.396 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.00 ~ 500 ng/mL	0.117 ~ 23.456 µg/mL	0.122 ~ 20.330 µg/mL
Selectivity (Interfering peak)	Peak<20%	Peak<20%	NT	No peak	No peak	No peak	No peak	No peak	Peak<20%
Calibration curve (Accuracy)	95.2% ~ 107.4%	96.31% ~ 104.93%	93.86% ~ 102.47%	90.96% ~ 103.11%	98.23% ~ 101.82%	95.9% ~ 103.2%	95.6% ~ 102.7%	90.06% ~ 105.34%	94.26% ~ 104.98%
Accuracy	Within-run	100.0% ~ 104.4%	NT	104.17% ~ 108.49%	91.50% ~ 102.35%	92.84% ~ 101.33%	97.8% ~ 108.7%	100.8% ~ 112.3%	94.66% ~ 108.29%
	Between-run	95.8% ~ 100.5%	104.19% ~ 109.51%	NT	92.46% ~ 100.80%	95.92% ~ 97.82%	92.8% ~ 99.9%	100.9% ~ 112.8%	94.65% ~ 103.98%
Precision	Within-run	3.3% ~ 4.5%	NT	2.39% ~ 4.98%	1.58% ~ 3.39%	1.51% ~ 3.86%	2.7% ~ 6.7%	2.3% ~ 7.7%	2.70% ~ 4.96%
	Between-run	5.9% ~ 8.4%	3.20% ~ 7.51%	NT	1.28% ~ 4.08%	3.07% ~ 3.18%	3.2% ~ 12.3%	1.7% ~ 6.6%	2.38% ~ 6.01%
Matrix effect (Precision)	NT	NT	NT	4.70%	NT	4.0% ~ 4.9%	1.7% ~ 6.0%	NT	NT
Carry-over (% of LLOQ)	Observed*	16%	NT	3%	6%	14%	0%	19%	7%
Dilution integrity	Accuracy	93.4% (10-fold) 97.5% (50-fold)	101.73% (10-fold)	NT	106.95% (10-fold)	95.58% (10-fold)	NT	91.8% (5-fold)	NT
	Precision	2.6% (10-fold) 5.2% (50-fold)	5.08% (10-fold)	NT	10.78% (10-fold)	6.47% (10-fold)	NT	6.7% (5-fold)	NT
Stability	Long-term	59 days (-70°C)	8 months (-70°C)	34 months (-70°C)	NT	NT	NT	224 days (-18°C) 920 days (-70°C)	4.5 months (-70°C)
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles	NT	NT	3 cycles	NT	3 cycles	3 cycles
	Short-term	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT	24 hr (RT)	NT	19 hr (RT)	24 hr (RT)
	Processed sample	6 days (RT)	120 hr (4°C)	NT	96 hr (4°C)	75 hr (4°C)	8 days (4°C)	125 hr (2°C ~ 8°C)	192 hr (4°C)

* To minimize chromatographic carryover, QC samples were analyzed in order of ascending concentrations and the addition of multiple control blanks after the high calibration standards and high QC samples ensured the integrity of the assay during validation.

表 2.7.1.1.1.1-4 代謝物 M2 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略

Facility											
Validation study No.		B-1010250	073/06-05.NT	078/08-05.NT	025/10-03.NP	047/11-052.NP	230/13-03.NT	244/11-05.NT	15056	073/06-05.NT	052/10-05.NE
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human urine	Human urine
IS		M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆	M2-d ₆
Sample preparation		Deproteinization	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range		2 ~ 500 ng/mL	1.890 ~ 946.802 ng/mL	2.151 ~ 942.726 ng/mL	1.918 ~ 498.773 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.00 ~ 500 ng/mL	0.126 ~ 25.188 µg/mL	0.124 ~ 20.610 µg/mL
Selectivity (Interfering peak)		Peak<20%	Peak<20%	NT	Peak<20%	No peak	No peak	Peak<20%	No peak	No peak	Peak<20%
Calibration curve (Accuracy)		95.5% ~ 102.8%	97.73% ~ 102.13%	93.86% ~ 102.47%	90.47% ~ 104.13%	99.22% ~ 100.75%	97.4% ~ 102.0%	95.3% ~ 103.7%	95.4% ~ 103.7%	91.76% ~ 107.40%	94.14% ~ 106.32%
Accuracy	Within-run	100.7% ~ 102.9%	NT	107.55% ~ 113.57%	90.25% ~ 101.81%	93.56% ~ 98.39%	96.8% ~ 102.4%	96.8% ~ 103.3%	101.2% ~ 111.5%	NT	89.15% ~ 102.55%
	Between-run	97.1% ~ 102.3%	85.84% ~ 107.53%	NT	89.47% ~ 99.97%	94.91% ~ 97.01%	94.1% ~ 100.9%	96.6% ~ 101.3%	102.8% ~ 112.6%	94.91% ~ 106.39%	92.77% ~ 102.45%
Precision	Within-run	2.5% ~ 5.3%	NT	2.40% ~ 7.96%	1.75% ~ 5.10%	1.29% ~ 4.75%	1.2% ~ 6.9%	1.5% ~ 7.9%	2.2% ~ 6.4%	NT	7.13% ~ 10.49%
	Between-run	5.5% ~ 8.5%	3.59% ~ 8.30%	NT	2.74% ~ 6.09%	3.06% ~ 3.70%	2.8% ~ 8.7%	1.5% ~ 8.0%	2.7% ~ 5.5%	6.10% ~ 12.99%	7.87% ~ 10.10%
Matrix effect (Precision)		NT	NT	NT	3.83%	NT	2.9% ~ 6.0%	NT	2.1% ~ 5.3%	NT	NT
Carry-over (% of LLOQ)		Observed*	8%	NT	2%	5%	8%	11%	0%	11%	4%
Dilution integrity	Accuracy	92.0% (10-fold) 95.7% (50-fold)	105.61% (10-fold)	NT	104.73% (10-fold)	97.75% (10-fold)	NT	NT	104.9% (5-fold)	NT	NT
	Precision	1.8% (10-fold) 3.9% (50-fold)	3.19% (10-fold)	NT	10.74% (10-fold)	2.72% (10-fold)	NT	NT	4.0% (5-fold)	NT	NT
Stability	Long-term	59 days (-70°C)	8 months (-70°C)	34 months (-70°C)	NT	NT	NT	NT	920 days (-18°C) 379 days (-70°C)	4.5 months (-70°C)	NT
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles	NT	NT	3 cycles	NT	NT	3 cycles	3 cycles	3 cycles
	Short-term	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT	24 hr (RT)	NT	NT	19 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)
	Processed sample	6 days (RT)	120 hr (4°C)	NT	96 hr (4°C)	75 hr (4°C)	10 days (4°C)	NT	52 hr (2°C ~ 8°C)**	192 hr (4°C)	8 days (4°C)

* To minimize chromatographic carryover, QC samples were analyzed in order of ascending concentrations and the addition of multiple control blanks after the high calibration standards and high QC samples ensured the integrity of the assay during validation.

** Only middle and low QC samples

表 2.7.1.1.1.1-5 代謝物 M3 の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略

Facility										
Validation study No.		B-1010250	073/06-05.NT	078/08-05.NT	025/10-03.NP	047/11-052.NP	230/13-03.NT	15056	073/06-05.NT	052/10-05.NE
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human urine	Human urine
IS		M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆	M3-d ₆
Sample preparation		Deproteinization	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range		5 ~ 500 ng/mL	2.249 ~ 1126.566 ng/mL	2.504 ~ 1097.175 ng/mL	1.927 ~ 501.074 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.000 ~ 500.000 ng/mL	2.00 ~ 500 ng/mL	0.085 ~ 16.976 µg/mL	0.122 ~ 20.310 µg/mL
Selectivity (Interfering peak)		Peak<20%	Peak<20%	NT	Peak<20%	No peak	No peak	No peak	No peak	Peak<20%
Calibration curve (Accuracy)		96.4% ~ 102.9%	96.07% ~ 102.46%	91.98% ~ 105.12%	92.75% ~ 102.24%	98.51% ~ 101.10%	97.4% ~ 102.6%	98.3% ~ 102.8%	95.60% ~ 104.09%	94.07% ~ 108.78%
Accuracy	Within-run	97.4% ~ 101.3%	NT	105.90% ~ 110.65%	93.30% ~ 105.21%	96.95% ~ 99.87%	94.4% ~ 108.8%	95.1% ~ 99.2%	NT	92.79% ~ 103.58%
	Between-run	92.6% ~ 96.4%	97.29% ~ 107.34%	NT	93.74% ~ 104.44%	97.48% ~ 99.03%	95.6% ~ 101.7%	96.6% ~ 99.7%	98.01% ~ 102.20%	93.51% ~ 102.00%
Precision	Within-run	2.0% ~ 4.0%	NT	2.20% ~ 3.91%	1.03% ~ 3.58%	1.54% ~ 5.00%	3.0% ~ 6.0%	0.9% ~ 4.4%	NT	5.54% ~ 10.29%
	Between-run	5.0% ~ 8.4%	2.63% ~ 8.11%	NT	1.97% ~ 4.06%	2.39% ~ 2.85%	3.1% ~ 9.0%	1.9% ~ 7.1%	6.18% ~ 8.28%	5.69% ~ 10.08%
Matrix effect (Precision)		NT	NT	NT	4.64%	NT	3.3% ~ 4.8%	1.7% ~ 4.7%	NT	NT
Carry-over (% of LLOQ)		Observed*	11%	NT	2%	4%	8%	0%	8%	5%
Dilution integrity	Accuracy	95.5% (10-fold) 97.7% (50-fold)	102.42% (10-fold)	NT	105.49% (10-fold)	99.87% (10-fold)	NT	90.0% (5-fold)	NT	NT
	Precision	2.8% (10-fold) 6.5% (50-fold)	3.50% (10-fold)	NT	13.52% (10-fold)	5.07% (10-fold)	NT	5.2% (5-fold)	NT	NT
Stability	Long-term	59 days (-70°C)	8 months (-70°C)	34 months (-70°C)	NT	NT	NT	920 days (-18°C, -70°C)	4.5 months (-70°C)	NT
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles	NT	NT	3 cycles	NT	3 cycles	3 cycles	3 cycles
	Short-term	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT	24 hr (RT)	NT	19 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)
	Processed sample	6 days (RT)	120 hr (4°C)	NT	96 hr (4°C)	75 hr (4°C)	8 days (4°C)	125 hr (2°C ~ 8°C)	192 hr (4°C)	8 days (4°C)

* To minimize chromatographic carryover, QC samples were analyzed in order of ascending concentrations and the addition of multiple control blanks after the high calibration standards and high QC samples ensured the integrity of the assay during validation.

2.7.1.1.1.2 併用薬

併用薬の分析法とバリデーション結果の概略を表 2.7.1.1.1.2-1 にまとめた。

(1) シトクロム P450 3A 基質薬

ヒト血漿中のミタゾラム及びエリスロマイシンの分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。ミタゾラムの分析法として、血漿試料に IS (midazolam-d₅) を添加し、液液抽出した後、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：0.100～100 ng/mL）の妥当性は 1012084-B2505 試験により確認された。ヒト血漿中のエリスロマイシンの分析は、測定施設 PBR にて実施された。エリスロマイシンの分析法として、血漿試料に IS ([REDACTED]) を添加し、液液抽出した後、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：20.0～2500 ng/mL）の妥当性は 1012084-B2504 試験により確認された。

(2) 経口避妊薬

ヒト血漿中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの同時分析法として、血漿試料に IS (ethinylestradiol-d₄ 及び norgestrel-d₆) を添加し、有機溶媒にて液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解した。この溶液を [REDACTED] 処理後に有機溶媒にて液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：エチニルエストラジオール：5.111～230.000 pg/mL，レボノルゲストレル：0.492～22.123 ng/mL）の妥当性は 038/10-05.EE 試験により確認された。

(3) 抗悪性腫瘍薬

ヒト血漿中のドセタキセル、エトポシド及びシクロホスファミドの分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。ドセタキセルの分析法として、血漿試料に IS (docetaxel-d₅) を添加し、固相抽出に供した後、溶出液を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：1.000～500.000 ng/mL）の妥当性は 096/10-05.OY 試験により確認された。エトポシドの分析法として、血漿試料に IS (etoposide-d₃) を添加し、有機溶媒で除蛋白した上清を LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：50.000～20000.000 ng/mL）の妥当性は 096/10-05.OY 試験により確認された。シクロホスファミドの分析法として、血漿試料に IS (cyclophosphamide-d₄) を添加し、有機溶媒にて除蛋白した上清を LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：0.100～50.000 µg/mL）の妥当性は 096/10-05.OY 試験により確認された。

(4) P-糖タンパク質基質薬

ヒト血漿及び尿中のジゴキシンの分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。血漿又は尿試料に IS (digoxin-d₃) を添加し、有機溶媒にて液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：血漿：0.200～4.965 ng/mL，尿：2.022～49.652 ng/mL）の妥当性は MA-020/07-03.ND 試験により確認された。

(5) 標準的な制吐療法剤

パロノセトロン[®]のヒト血漿中濃度の分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。測定施設 [REDACTED] では、血漿試料に IS ([REDACTED]) を添加し、固相抽出に供した後、溶出液を LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：43.34～2167.04 pg/mL）の妥当性は 113/00-05.PE 試験により確認された。測定施設 ABL では、血漿試料に IS (palonosetron-d₃) を添加し、固相抽出した後、溶出液を LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：50.0～2000 pg/mL）の妥当性は 15059 試験により確認された。

ヒト血漿中のデキサメタゾンの分析は、測定施設 [REDACTED] 及び [REDACTED] にて実施された。測定施設 [REDACTED] では、血漿試料に IS (dexamethasone-d₅) を添加し、固相抽出した後、溶出液を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：1.000～200.000 ng/mL）の妥当性は 230/13-03.NT 試験により確認された。測定施設 [REDACTED] では、ヒト血漿中デキサメタゾンは、血漿試料に IS (dexamethasone-d₅) を添加し、有機溶媒で液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：0.500～500 ng/mL）の妥当性は 15053 試験により確認された。

ヒト血漿中のグラニセトロンの分析は、測定施設 [REDACTED] にて実施された。ヒト血漿中グラニセトロンは、血漿試料に IS ([REDACTED]) を添加し、液液抽出した後、有機層を濃縮乾固・再溶解し、LC/MS/MS で測定した。この分析法（定量範囲：0.1～100 ng/mL）の妥当性は [REDACTED] 996-022, [REDACTED] 996-026 及び [REDACTED] 998-291 試験により確認された。

表 2.7.1.1.1.2-1 併用薬の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略

Analyte		Midazolam	Erythromycin	Ethinylestradiol	Levonorgestrel	Docetaxel	Etoposide	Cyclophosphamide	Digoxin	Digoxin
Facility										
Validation study No.		1012084-B2505	1012084-B2504	038/10-05.EE	038/10-05.EE	096/10-05.OY	096/10-05.OY	096/10-05.OY	MA-020/07-03.ND	MA-020/07-03.ND
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma (Heparin)	Human plasma (Heparin)	Human plasma (Heparin)	Human plasma (Heparin)	Human urine
IS		midazolam-d ₅		Ethinylestradiol-d ₄	Norgestrel-d ₆	Docetaxel-d ₅	Etoposide-d ₃	Cyclophosphamide-d ₄	Digoxin-d ₃	Digoxin-d ₃
Sample preparation		Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Solid phase extraction	Deproteinization	Deproteinization	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range		0.100 ~ 100 ng/mL	20.0 ~ 2500 ng/mL	5.111 ~ 230.000 pg/mL	0.492 ~ 22.123 ng/mL	1.000 ~ 500.000 ng/mL	50.000 ~ 20000.000 ng/mL	0.100 ~ 50.000 µg/mL	0.200 ~ 4.965 ng/mL	2.022 ~ 49.652 ng/mL
Selectivity (Interfering peak)		NT	NT	Peak<20%	Peak<20%	No peak	Peak<20%	Peak<20%	No peak	No peak
Calibration curve (Accuracy)		98.2% ~ 102.2%	94.1% ~ 105.1%	95.65% ~ 103.11%	98.52% ~ 102.77%	93.0% ~ 101.8%	97.0% ~ 102.0%	96.8% ~ 107.7%	95.43% ~ 104.13%	93.91% ~ 112.81%
Accuracy	Within-run	NT	NT	102.02% ~ 105.69%	102.33% ~ 104.58%	99.5% ~ 110.2%	98.6% ~ 107.7%	97.7% ~ 105.9%	NT	NT
	Between-run	95.3% ~ 99.3%	93.6% ~ 108.1%	95.66% ~ 102.72%	99.91% ~ 102.59%	101.6% ~ 105.2%	101.8% ~ 105.7%	98.5% ~ 105.2%	96.41% ~ 103.43%	100.70%~ 103.58%
Precision	Within-run	NT	NT	2.36% ~ 10.96%	2.96% ~ 3.64%	1.2% ~ 5.5%	1.7% ~ 6.2%	0.7% ~ 2.7%	NT	NT
	Between-run	2.4% ~ 3.8%	4.9% ~ 7.2%	3.76% ~ 9.97%	3.74% ~ 4.45%	3.1% ~ 4.9%	3.2% ~ 5.0%	1.3% ~ 2.1%	5.27% ~ 9.65%	6.53%~8.77%
Matrix effect (Precision)		NT	NT	7.25%	6.35%	3.9% ~ 4.6%	4.9% ~ 5.8%	3.7% ~ 5.9%	10.05%	5.29%
Carry-over (% of LLOQ)		NT	NT	4%	7%	5%	4.6%	9.1%	0%	0%
Dilution integrity	Accuracy	NT	NT	NT	NT	106.3% (1.4-fold) 102.9% (3.5-fold) 109.4% (8.75-fold)	101.3% (2-fold)	97.9% (20-fold)	NT	103.32% (10-fold)
	Precision	NT	NT	NT	NT	3.1% (1.4-fold) 1.4% (3.5-fold) 0.6% (8.75-fold)	2.7% (2-fold)	5.5% (20-fold)	NT	8.57% (10-fold)
Stability	Long-term	NT	NT	26 months (-20°C)	26 months (-20°C)	333 days (-20°C, -70°C)	300 days (-20°C, -70°C)	315 days (-70°C)	NT	NT
	Freeze/Thaw	NT	NT	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	NT	NT
	Short-term	NT	NT	24 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT
	Processed sample	NT	NT	10 days (4°C)	10 days (4°C)	79 hr (4°C)	56 hr (4°C)	61 hr (4°C)	72 hr (RT)	72 hr (RT)

表 2.7.1.1.1.2-1 併用薬の血漿及び尿中分析法とバリデーション結果の概略（続き）

Analyte		Dexamethasone	Dexamethasone	Palonosetron	Palonosetron	Granisetron	Granisetron	Granisetron
Facility								
Validation study No.		230/13-03.NT	15053	113/00-05.PE	15059	996-022	996-026	998-291
Matrix (Anticoagulant)		Human plasma (EDTA)	Human plasma (EDTA)	Human plasma	Human plasma (EDTA)	Human plasma (Heparin)	Human plasma (Heparin)	Human plasma (Heparin)
IS		Dexamethasone-d ₅	Dexamethasone-d ₅		Palonosetron-d ₃	Ondansetron		
Sample preparation		Solid phase extraction	Liquid-liquid extraction	Solid phase extraction	Solid phase extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Measurement		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Quantitation range		1.000 ~ 200.000 ng/mL	0.500 ~ 500 ng/mL	43.34 ~ 2167.04 pg/mL	50.0 ~ 2000 pg/mL	0.1 ~ 100 ng/mL	0.1 ~ 100 ng/mL	0.1 ~ 100 ng/mL
Selectivity (Interfering peak)		Peak<20%	No peak	No peak	No peak	No peak	NT	NT
Calibration curve (Accuracy)		92.0% ~ 109.3%	96.4% ~ 102.1%	81.75% ~ 104.55%	98.2% ~ 101.1%	93.0% ~ 104.0%	NT	NT
Accuracy	Within-run	90.6% ~ 99.6%	97.1% ~ 99.8%	90.04% ~ 100.87%	105.6% ~ 111.2%	95.0% ~ 109.1%	NT	NT
	Between-run	93.4% ~ 100.1%	98.3% ~ 102.0%	92.65% ~ 100.53%	105.3% ~ 111.7%	96.7% ~ 104.1%	NT	NT
Precision	Within-run	2.8% ~ 7.3%	0.8% ~ 4.0%	2.16% ~ 4.59%	1.9% ~ 5.3%	1.0% ~ 10.5%	NT	NT
	Between-run	3.7% ~ 14.0%	2.0% ~ 7.0%	4.66% ~ 6.09%	2.1% ~ 5.4%	3.9% ~ 8.0%	NT	NT
Matrix effect (Precision)		4.5% ~ 7.0%	1.1% ~ 2.5%	NT	2.1% ~ 5.0%	NT	NT	2.1%
Carry-over (% of LLOQ)		5%	0%	NT	0%	NT	NT	0%
Dilution integrity	Accuracy	89.0% (5-fold)	98.5% (10-fold)	NT	104.2% (5-fold)	107.5% (10-fold) 109.8% (100-fold)	NT	NT
	Precision	5.7% (5-fold)	2.2% (10-fold)	NT	3.3% (5-fold)	1.5% (10-fold) 1.2% (100-fold)	NT	NT
Stability	Long-term	173 days (-70°C)	142 days (-18°C, -70°C)	NT	929 days (-18°C) 924 days (-70°C)	28 days (-20°C)	185 days (-20°C)	NT
	Freeze/Thaw	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	NT	NT
	Short-term	24 hr (RT)	17 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)	24 hr (RT)	NT	NT
	Processed sample	188 hr (4°C)	101 hr (2°C ~ 8°C)	60 hr	55 hr (2°C ~ 8°C)	48 hr (10°C)	NT	NT

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし.

2.7.1.4 参考文献

該当なし.

2.7.1.5 付録

該当なし.

アロカリス点滴静注 235 mg

**第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）**

2.7.2 臨床薬理試験

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....	2
略号一覧表.....	8
化合物一覧表.....	11
2.7.2 臨床薬理試験.....	13
2.7.2.1 背景及び概観.....	13
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観.....	13
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観.....	14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	20
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態.....	20
2.7.2.2.2 患者における薬物動態.....	29
2.7.2.2.3 薬物相互作用試験.....	38
2.7.2.2.4 特別な患者集団における薬物動態.....	62
2.7.2.2.5 臨床薬力学.....	65
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	70
2.7.2.3.1 血中動態.....	70
2.7.2.3.2 分布.....	71
2.7.2.3.3 代謝.....	72
2.7.2.3.4 排泄.....	73
2.7.2.3.5 母集団薬物動態解析.....	74
2.7.2.3.6 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討.....	77
2.7.2.3.7 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討.....	85
2.7.2.3.8 薬物相互作用の検討（他剤による影響）.....	85
2.7.2.3.9 薬物相互作用の検討（他剤への影響）.....	86
2.7.2.3.10 薬物動態／薬力学の検討.....	89
2.7.2.3.11 本剤投与と NETU 投与の薬物動態の比較.....	95
2.7.2.4 特別な試験.....	96
2.7.2.5 参考文献.....	96
2.7.2.6 付録.....	96
2.7.2.6.1 薬物動態試験の要約（健康成人）.....	96
2.7.2.6.2 薬物動態試験の要約（患者）.....	115
2.7.2.6.3 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）.....	132
2.7.2.6.4 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）.....	175
2.7.2.6.5 薬物動態／薬力学試験の要約.....	182

図一覧

図 2.7.2.2.1.1-1 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中ホスネツピ タント濃度推移（10057010）.....	20
---	----

図 2.7.2.2.1.1-2 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中 NETU 濃度推移 (10057010)	21
図 2.7.2.2.1.1-3 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M1 濃度推移 (10057010)	21
図 2.7.2.2.1.1-4 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M2 濃度推移 (10057010)	22
図 2.7.2.2.1.1-5 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M3 濃度推移 (10057010)	22
図 2.7.2.2.1.3-1 [¹⁴ C]-NETU 300 mg 経口投与後の尿糞中総放射能の 累積排泄率 (外挿部分は含まない) (NETU-09-21)	28
図 2.7.2.2.2.1-1 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中ホスネツピタント濃度推移 (10057020)	30
図 2.7.2.2.2.1-2 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中 NETU 濃度推移 (10057020)	30
図 2.7.2.2.2.1-3 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M1 濃度推移 (10057020)	31
図 2.7.2.2.2.1-4 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M2 濃度推移 (10057020)	31
図 2.7.2.2.2.1-5 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M3 濃度推移 (10057020)	32
図 2.7.2.2.5.2-1 NETU 100, 300 及び 450 mg 経口投与後の脳内各領域における NETU の NK ₁ 受容体占有率 (NETU-06-08)	68
図 2.7.2.2.5.2-2 NETU 経口投与後の血漿中濃度と線条体における NETU の NK ₁ 受容体占有率との関係 (NETU-06-08)	69
図 2.7.2.2.5.3-1 直線混合効果モデルによる血漿中 NETU 濃度と QTcI との関係 (NETU-07-20)	70
図 2.7.2.3.3-1 ヒトにおける本剤の推定代謝経路	73
図 2.7.2.3.5.1-1 本剤の母集団薬物動態モデルの構造 (19DC13)	76
図 2.7.2.3.6.1-1 日本人及び外国人健康成人における本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の ホスネツピタントと NETU の血漿中濃度推移 (20DC10)	78
図 2.7.2.3.6.1-2 日本人男性患者に対する外国人男性患者のホスネツピタント及び NETU の C _{max} 及び AUC _{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)	80
図 2.7.2.3.6.2-1 日本人男性患者に対する男性健康成人のホスネツピタント及び NETU の C _{max} 及び AUC _{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)	81
図 2.7.2.3.6.3-1 日本人男性患者に対する女性患者のホスネツピタント及び NETU の C _{max} 及び AUC _{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)	82
図 2.7.2.3.6.4-1 日本人男性患者の体重 66.0 kg に対する 58.4 及び 71.9 kg の NETU の C _{max} 及び AUC _{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)	83
図 2.7.2.3.10.1.2-1 NETU の C _{max} と嘔吐完全抑制結果との関係 (NETU-10-02) ...	91
図 2.7.2.3.10.1.2-2 NETU の AUC _{inf} と嘔吐完全抑制結果との関係 (NETU-10-02)	92

図 2.7.2.3.10.1.3-1 CDDP の投与開始時間を基点としたときの異なる PALO 投与時間における血漿中パロノセトロン濃度推移の予測.....	93
図 2.7.2.3.10.2-1 NETU の C_{max} とトロポニンレベルのベースラインからの変化量の関係 (NETU-10-02)	94
図 2.7.2.3.10.2-2 NETU の AUC_{inf} とトロポニンレベルのベースラインからの変化量の関係 (NETU-10-02)	95
図 2.7.2.3.11-1 本剤 235 mg 静脈内投与及び NETU 300 mg 経口投与における NETU 血漿中濃度推移の比較 (PNET-12-23)	96

表一覧

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の一覧.....	13
表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧	15
表 2.7.2.2.1.1-1 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ (10057010)	23
表 2.7.2.2.1.1-2 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の NETU の 薬物速度論的パラメータ (10057010)	23
表 2.7.2.2.1.1-3 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M1 の 薬物速度論的パラメータ (10057010)	23
表 2.7.2.2.1.1-4 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M2 の 薬物速度論的パラメータ (10057010)	24
表 2.7.2.2.1.1-5 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M3 の 薬物速度論的パラメータ (10057010)	24
表 2.7.2.2.1.1-6 線形モデルによる用量比例性の評価 (10057010)	25
表 2.7.2.2.1.2-1 本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ (PNET-12-23)	26
表 2.7.2.2.1.2-2 NETU 300 mg 経口投与後の薬物速度論的パラメータ (PNET-12-23)	26
表 2.7.2.2.1.3-1 [^{14}C]-NETU 300 mg 経口投与後の血漿及び全血中放射能の 薬物速度論的パラメータ (NETU-09-21)	27
表 2.7.2.2.1.3-2 [^{14}C]-NETU 300 mg 経口投与後の薬物速度論的パラメータ (NETU-09-21)	27
表 2.7.2.2.1.4-1 NETU の 7 日間反復投与における NETU 及び代謝物 M1 の 薬物速度論的パラメータ (NP16601)	29
表 2.7.2.2.2.1-1 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後のホスネツピタント及び NETU の 薬物速度論的パラメータ (10057020)	33
表 2.7.2.2.2.1-2 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M1, M2 及び M3 の 薬物速度論的パラメータ (10057020)	34
表 2.7.2.2.2.1-3 Dunnett 多重比較検定による Pro-NETU プラセボ群と Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群におけるパロノセトロンの薬物速度論的パラメータの比較解析 (10057020)	35

表 2.7.2.2.2.1-4 Dunnett 多重比較検定によるプラセボ群と Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群における DEX の薬物速度論的パラメータの比較解析 (10057020)	36
表 2.7.2.2.2.2-1 Pro-NETU-PALO FDC (本剤 235 mg) 点滴静脈内投与後の ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ (NEPA-15-19)	37
表 2.7.2.2.2.2-2 Pro-NETU-PALO FDC (本剤 235 mg) 点滴静脈内投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ (NEPA-15-19)	37
表 2.7.2.2.2.2-3 Pro-NETU-PALO FDC (本剤 235 mg) 点滴静脈内投与後の 代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータ (NEPA-15-19)	38
表 2.7.2.2.3.1-1 GRA 40 µg/kg と本剤 235 mg の併用投与時及び GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの薬物速度論的パラメータ (10057050)	39
表 2.7.2.2.3.1-2 グラニセトロンの C_{max} 及び AUC における単独投与時に対する 本剤併用時の最小二乗幾何平均比 (10057050)	40
表 2.7.2.2.3.1-3 グラニセトロンの $T_{1/2}$ 及び V_{ss} における単独投与時に対する 本剤併用時の幾何平均比 (10057050)	40
表 2.7.2.2.3.1-4 本剤 235 mg と GRA の併用投与時におけるホスネツピタントの 薬物速度論的パラメータ (10057050)	40
表 2.7.2.2.3.1-5 本剤 235 mg と GRA の併用投与時における NETU の 薬物速度論的パラメータ (10057050)	41
表 2.7.2.2.3.2-1 PALO 0.75 mg と NETU 450 mg の併用投与時及び PALO 単独投与時におけるパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ (NETU-06-27)	42
表 2.7.2.2.3.2-2 パロノセトロンの AUC 及び C_{max} における単独投与時に対する NETU 併用時の最小二乗幾何平均比 (点推定値及び 90%信頼区間) (NETU-06-27)	42
表 2.7.2.2.3.2-3 NETU 450 mg と PALO 0.75 mg の併用投与時及び NETU 単独投与時 における NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-06-27)	43
表 2.7.2.2.3.2-4 NETU の AUC 及び C_{max} における単独投与時に対する PALO 併用時の 最小二乗幾何平均比 (点推定値及び 90%信頼区間) (NETU-06-27)	43
表 2.7.2.2.3.3-1 DEX 20 mg の単独投与時及び本剤併用投与時における投与 1 日目の DEX の薬物速度論的パラメータ (PNET-13-63)	44
表 2.7.2.2.3.3-2 DEX 8 mg (1 日 2 回投与) の単独投与時及び本剤併用投与時における 投与 4 日目 (最終投与) の DEX の薬物速度論的パラメータ (PNET-13-63)	45
表 2.7.2.2.3.3-3 DEX の AUC, C_{max} 及び C_{min} における単独投与時に対する本剤併用投与時の最小二乗幾何平均比 (PNET-13-63)	46
表 2.7.2.2.3.4-1 DEX (12 又は 8 mg) 単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における投与 1~10 日目の DEX の薬物速度論的パラメータ (NEPA-14-39)	47
表 2.7.2.2.3.4-2 投与 1~10 日目の DEX の AUC_{last} における単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NEPA-14-39)	47
表 2.7.2.2.3.5-1 ミダゾラム 7.5 mg 単独投与時及び NETU 300 mg 併用投与時における ミダゾラムの薬物速度論的パラメータ (NP16599)	48

表 2.7.2.2.3.5-2 ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する NETU 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)	48
表 2.7.2.2.3.5-3 NETU 300 mg 単独投与時及びミダゾラム 7.5 mg 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NP16599)	49
表 2.7.2.2.3.5-4 NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する ミダゾラム併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)	49
表 2.7.2.2.3.5-5 エリスロマイシン 500 mg 単独投与時及び NETU 300 mg 併用投与時におけるエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータ (NP16599)	50
表 2.7.2.2.3.5-6 エリスロマイシンの C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する NETU 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)	50
表 2.7.2.2.3.5-7 NETU 300 mg 単独投与時及びエリスロマイシン 500 mg 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NP16599)	50
表 2.7.2.2.3.5-8 NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対するエリスロマイシン併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)	51
表 2.7.2.2.3.6-1 Microgynon®単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるエチニルエストラジオールの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-08)	52
表 2.7.2.2.3.6-2 エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC における Microgynon®単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-08)	52
表 2.7.2.2.3.6-3 Microgynon®単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるレボノルゲストレルの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-08)	53
表 2.7.2.2.3.6-4 レボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC における Microgynon®単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-08)	53
表 2.7.2.2.3.7-1 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における ドセタキセルの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-09)	54
表 2.7.2.2.3.7-2 ドセタキセルの C_{max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-09)	54
表 2.7.2.2.3.7-3 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における エトポシドの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-09)	55
表 2.7.2.2.3.7-4 エトポシドの C_{max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-09)	55
表 2.7.2.2.3.7-5 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における シクロホスファミドの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-09)	56
表 2.7.2.2.3.7-6 シクロホスファミドの C_{max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-09)	57
表 2.7.2.2.3.8-1 ジゴキシシン 0.25 mg/day の単独投与期及び NETU 450 mg 併用投与期におけるジゴキシシンの薬物速度論的パラメータ (NETU-07-01)	58
表 2.7.2.2.3.8-2 ジゴキシシンの薬物速度論的パラメータにおける単独投与期に対する NETU 併用投与期の最小二乗幾何平均比 (NETU-07-01)	58

表 2.7.2.2.3.8-3 ジゴキシシン 0.25 mg/day の単独投与期及び NETU 450 mg 併用投与期におけるジゴキシシンの尿中排泄率 (NETU-07-01)	58
表 2.7.2.2.3.9-1 NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 単独投与時及びケトコナゾール 400 mg/day 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-11)	60
表 2.7.2.2.3.9-2 NETU の薬物速度論的パラメータにおける単独投与時に対する ケトコナゾール併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-11)	60
表 2.7.2.2.3.9-3 NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 単独投与時及びリファンピシン 600 mg/day 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-11)	61
表 2.7.2.2.3.9-4 NETU の薬物速度論的パラメータにおける単独投与時に対する リファンピシン併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-11)	62
表 2.7.2.2.4.1-1 軽度及び中等度肝機能障害患者における NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-10)	64
表 2.7.2.2.4.1-2 重度肝機能障害患者における NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-10)	65
表 2.7.2.2.4.1-3 NETU の薬物速度論的パラメータにおける健康成人群に対する 肝機能障害患者群の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-10)	65
表 2.7.2.2.5.1-1 血漿中 NETU 濃度とアポモルヒネによって誘発された 嘔吐発現頻度との関係 (NP16602)	66
表 2.7.2.2.5.1-2 血漿中 NETU 濃度とアポモルヒネによって誘発された悪心の程度との関係 (NP16602)	67
表 2.7.2.2.5.2-1 NETU 100, 300 及び 450 mg 経口投与後の NETU の 薬物速度論的パラメータ (NETU-06-08)	67
表 2.7.2.2.5.3-1 直線混合効果モデルによる血漿中 NETU 濃度と QTc との関係式の傾きと C _{max} 時の QTc 予測値 (NETU-07-20)	70
表 2.7.2.3.6.1-1 t 検定による日本人及び外国人健康成人における本剤 235 mg 投与後の 薬物速度論的パラメータの比較解析 (20DC10)	79
表 2.7.2.3.6.3-1 外国人健康成人の性別における本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ (ホスネツピタント及び NETU) の比較 (PNET-12-23)	82
表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約 (健康成人)	97
表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約 (患者)	115
表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約 (薬物相互作用)	132
表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約 (特別な患者集団)	175
表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約	182

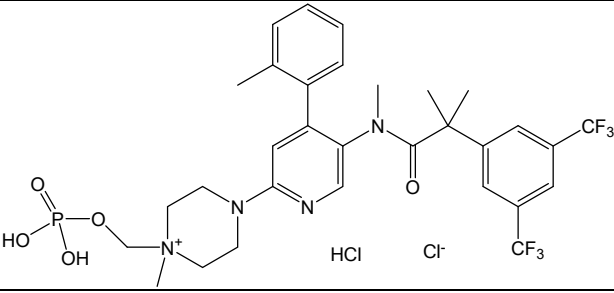
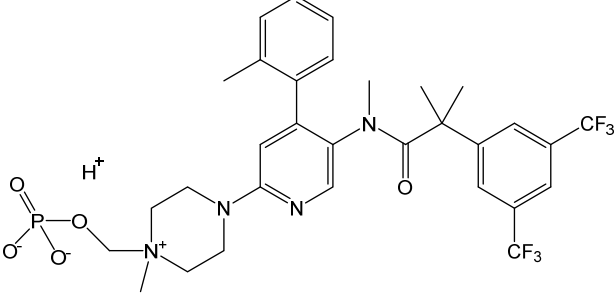
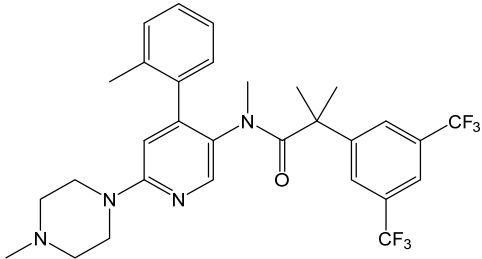
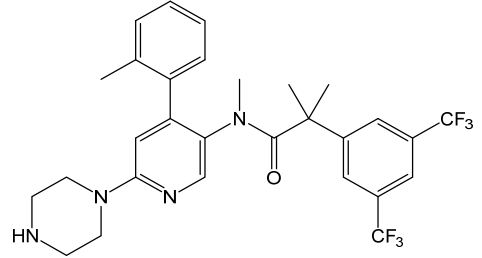
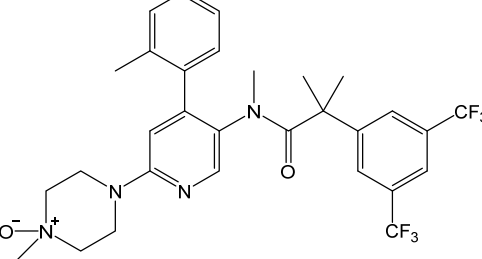
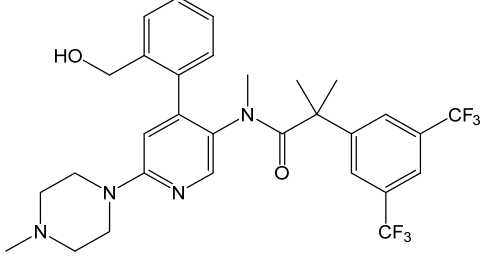
略号一覧表

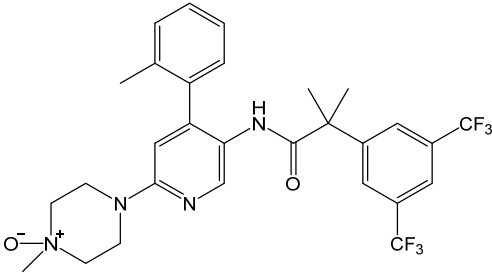
略号	内容
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine ₃
Ae _{0-t}	Cumulative amount excreted in urine from 0 to t hours : 投与 0 時間から t 時間までの尿中排泄量
ALAG1	Absorption lag time : 吸収ラグタイム
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance : 分散分析
AST	Aspartate aminotransferase : 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-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
Caco-2	ヒト結腸がん由来
C _{av}	Averaged plasma concentration : 平均血漿中濃度
CDDP	Cisplatin : シスプラチン
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL	Clearance of central compartment : 中心コンパートメントからのクリアランス
CL/F	Oral clearance : 経口クリアランス
CLNETU	Clearance of central compartment of netupitant : ネットピタントの中心コンパートメントからのクリアランス
CL _{tot}	Total body clearance : 全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration : 最低血漿中濃度
CR	Complete response : 嘔吐完全抑制 (嘔吐性事象なし, 制吐処置なし)
CV	Coefficient of variance : 変動係数
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E _{max}	Maximal effect : 最大効果
fe _{0-t}	Cumulative fraction excreted in urine from 0 to t hours : 投与 0 時間から t 時間までの尿中排泄率

略号	内容
$F_{rel,IV}$	Relative availability factor of NETU after intravenous Pro-NETU versus oral NETU administration : NETU 経口投与に対する Pro-NETU 静脈内投与時の NETU の相対的アベイラビリティ
gCV	Geometric coefficient of variance : 幾何変動係数
gMean:	Geometric mean : 幾何平均
GRA	Granisetron hydrochloride : グラニセトロン塩酸塩
gSD	Geometric standard deviation : 幾何標準偏差
HEC	Highly emetogenic chemotherapy : 高度催吐性抗悪性腫瘍薬
KA	Absorption rate constant : 吸収速度定数
LOF	Lack-of-fit : 不適合検定
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
M4	Metabolite M4; Desmethyl N-oxide derivative of NETU : 代謝物 M4 ; NETU の脱メチル N-オキシド体
MRT	Mean residence time : 平均滞留時間
MRT_{inf}	Mean residence time from 0 to time infinity : 投与 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間
NADPH	β -Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate reduced tetrasodium salt hydrate : β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2'-リン酸, 還元型四ナトリウム塩水和物
NC	Not calculable : 算出不能
NETU	Netupitant : ネットピタント
NETU-PALO FDC	Netupitant/palonosetron fix dose combination : NETU-PALO 用量固定配合剤
NK ₁	Neurokinin 1
NS	Not significant : 有意差なし
NS _{AUC}	The area under the degree of nausea versus time curve : 悪心の程度の時間曲線下面積
PALO	Palonosetron hydrochloride : パロノセトロン塩酸塩
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 : ホスネット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ット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
Q, Q3	Inter-compartmental clearance : コンパートメント間のクリアランス

略号	内容
QTc	Corrected QT interval : 補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate by Bazett's formula : Bazett's 法による補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula : Fridericia 法による補正 QT 間隔
QTcI	Individual-specific corrected QT interval : 被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔
R ²	Coefficient of determination : 決定係数
RAUC _{inf}	Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU : NETU に対する代謝物の AUC _{inf} の比
RAUC (Mi/NETU)	Ratio between AUC _{inf} of metabolite i (Mi) and that of NETU : NETU に対する代謝物 Mi の AUC _{inf} の比
RAUC (NETU/PNET)	Ratio between AUC _{inf} of NETU and that of fosnetupitant : ホスネツピタントに対する NETU の AUC _{inf} の比
SD	Standard deviation : 標準偏差
SE	Standard error : 標準誤差
T _{1/2}	Terminal elimination half-life : 消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferases : UDP-グルクロン酸転移酵素
V1	Distribution volume of central compartment : 中心コンパートメントの分布容積
V2	Distribution volume of peripheral compartment : 末梢コンパートメントの分布容積 (19DC13) Distribution volume of central compartment : 中心コンパートメントの分布容積 (NETU-10-02)
V3	Distribution volume of central compartment : 中心コンパートメントの分布容積 (19DC13) Distribution volume of central compartment : 末梢コンパートメントの分布容積 (NETU-10-02)
V4	Distribution volume of peripheral compartment : 末梢コンパートメントの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady-state : 定常状態の分布容積
V _z	Distribution volume in the terminal phase : 消失相における分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution : 消失相における見かけの分布容積

化合物一覧表

名称又は略号	構造式	由来
ホスネツピタント塩化物塩酸塩 Pro-NETU		主薬
ホスネツピタント		主薬
ネツピタント (NETU) RO0673189		代謝物 (活性本体)
NETU の脱メチル体 (M1) RO0681133		代謝物
NETU の N-オキシド体 (M2) RO0713001		代謝物
NETU のヒドロキシメチル体 (M3) RO0731519		代謝物

名称又は略号	構造式	由来
NETU の脱メチル N-オキシド体 (M4)		代謝物

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ヒトにおける Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩、以下、本剤．本剤の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載）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ネツピタント（NETU）を投与した臨床薬理試験、すなわち健康成人、悪性腫瘍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試験を実施した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

ホスネツピタント、活性本体 NETU、NETU の代謝物である脱メチル体（M1）、NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）を対象に、血漿タンパク結合、血球移行、*in vitro* 代謝、並びに薬物代謝酵素及びトランスポーターに関連する薬物相互作用を検討した。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

試験の種類	試験系	被験物質	試験番号	添付場所
分布（血漿タンパク結合）	ヒト血漿	ホスネツピタント	PNET-15-90	第 4.2.2.3.1 項
分布（血漿タンパク結合、血球移行）	ヒト血液、血漿、血漿タンパク種	ネツピタント	1006047	第 4.2.2.3.2 項
分布（血漿タンパク結合、血球移行）	ヒト血液、血漿	M1, M2, M3	1010388	第 4.2.2.3.3 項
分布（血球移行）	ヒト血液、血漿	ホスネツピタント	PNET-15-91	第 4.2.2.3.4 項
代謝（ <i>In vitro</i> ）	ヒト肝ミクロソーム	ホスネツピタント	NETU-10-03	第 4.2.2.4.1 項
代謝（ <i>In vitro</i> ）	ヒト肝、腎、肺、小腸 S9 フラクション	ホスネツピタント	PNET-14-04	第 4.2.2.4.2 項
代謝（ <i>In vitro</i> ）	ヒト肝細胞	ホスネツピタント	NETU-10-04	第 4.2.2.4.3 項
代謝（ <i>In vitro</i> 、代謝物同定）	ヒト肝細胞	ホスネツピタント	NETU-10-18	第 4.2.2.4.4 項
代謝（ <i>In vitro</i> 、代謝酵素同定）	ヒト肝ミクロソーム、肝細胞、組換えヒト CYP 酵素	ネツピタント	1003832	第 4.2.2.4.5 項
代謝（ <i>In vitro</i> 、代謝酵素同定）	組換えヒト CYP 酵素 ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント	NETU-13-21	第 4.2.2.4.6 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ホスネツピタント	PNET-15-49	第 4.2.2.6.1 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント、M1, M2	1003907	第 4.2.2.6.2 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント、M1, M2, M3	NETU-13-20	第 4.2.2.6.3 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 時間依存的阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ホスネツピタント	PNET-15-81	第 4.2.2.6.4 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 時間依存的阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント、M1, M2, M3	NETU-13-26	第 4.2.2.6.5 項
薬物動態学的薬物相互作用（CYP 時間依存的阻害）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント	NETU-15-16	第 4.2.2.6.6 項
薬物動態学的薬物相互作用（抗悪性腫瘍薬）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント	NETU-06-15	第 4.2.2.6.7 項
薬物動態学的薬物相互作用（抗悪性腫瘍薬）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント	NETU-09-10	第 4.2.2.6.8 項
薬物動態学的薬物相互作用（抗悪性腫瘍薬）	ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント	NETU-09-09	第 4.2.2.6.9 項
薬物動態学的薬物相互作用（UGT 阻害）	組換えヒト UGT 酵素、ヒト肝ミクロソーム	ネツピタント、M1, M2, M3	NETU-14-35	第 4.2.2.6.10 項

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	試験番号	添付場所
薬物動態学的薬物相互作用 (UGT 阻害)	ヒト肝ミクロソーム	ホスネツピタント	PNET-20-06	第 4.2.2.6.11 項
薬物動態学的薬物相互作用 (CYP 誘導)	ヒト肝細胞	ネツピタント, M1, M2, M3	NETU-10-27	第 4.2.2.6.12 項
薬物動態学的薬物相互作用 (CYP 誘導)	ヒト肝細胞	ネツピタント, M1, M2, M3	NETU-13-47	第 4.2.2.6.13 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 基質/阻害)	発現細胞, 発現ベシクル	ホスネツピタント	PNET-18-21	第 4.2.2.6.14 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 基質/阻害)	発現細胞, 発現ベシクル	ホスネツピタント	PNET-15-27	第 4.2.2.6.15 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 基質)	Caco-2 細胞	ネツピタント	NETU-14-30	第 4.2.2.6.16 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 基質)	発現ベシクル	ネツピタント, M1, M2, M3	NETU-14-34	第 4.2.2.6.17 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 基質/阻害)	発現細胞, 発現ベシクル	ネツピタント, M1, M2, M3	NETU-12-81	第 4.2.2.6.18 項
薬物動態学的薬物相互作用 (トランスポーター, 阻害)	発現細胞, 発現ベシクル	ネツピタント	NETU-06-13	第 4.2.2.6.19 項

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

本剤の薬物動態プロファイルを明らかにするために、本剤を国内及び海外健康成人並びに患者に単回点滴静脈内投与したときのホスネツピタント、NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態を検討した。また、NETU 経口投与後のマスバランス及び NETU の反復経口投与による蓄積性を検討した。NETU の体内からの消失が主に肝臓での代謝と考えられることから、特別な患者集団における薬物動態として、肝機能障害患者に NETU を経口投与したときの薬物動態を検討した。

In vitro の検討より NETU がシトクロム P450 (CYP) 3A 及び P-糖タンパク質 (P-gp) を阻害することが示唆されたことから、CYP3A 基質薬、CYP3A が代謝に関与する抗悪性腫瘍薬及び経口避妊薬、並びに P-gp 基質薬の薬物動態に及ぼす NETU (経口投与) の影響を検討した。また、NETU は主に CYP3A で代謝されることから、CYP3A 阻害薬及び誘導薬が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した。制吐治療において、Neurokinin 1 (NK₁) 受容体拮抗薬である本剤は、3 剤併用療法として 5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体拮抗薬及びデキサメタゾン (DEX) と併用されることから、本剤又は NETU とこれらの標準的な制吐療法剤との薬物相互作用を検討する試験を実施した。

本剤の至適用量又は有効血漿中濃度を推定するための薬物動態/薬力学検討として、NETU を経口投与したときの血漿中濃度とアポモルヒネ誘発嘔吐時における制吐効果及びヒト脳内 NK₁ 受容体占有率との関連性を検討した。また、Thorough QT 試験において、NETU 経口投与後の血漿中濃度と 12 誘導心電図 (ECG) 結果との関連性を検討した。

母集団解析として、国内及び海外健康成人並びに患者を対象とした本剤の母集団薬物動態解析を実施し、本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を検討した。また、NETU の海外臨床第 3 相試験を対象に実施した母集団薬物動態/薬力学解析にて、薬物速度論的パラメータ推定値と有効性及び安全性指標との関連性を検討した。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	1	Pro-NETU の安全性の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性	Day 1 : Pro-NETU 118 mg, プラセボ	点滴静脈内投与	12 名	安全性 薬物動態	単回投与	評価
					Day 1 : Pro-NETU 235 mg, プラセボ		12 名			
					Day 1 : Pro-NETU 353 mg, プラセボ		12 名			
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の安全性の検討	SAD/SAD-CO パート : 用量漸増 ランダム化 二重盲検 (用量コ ホート内) クロスオーバー (Pro-NETU 118 mg 以上) ダブルダミー	健康成人	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	80 名	安全性	単回投与/期	参考
					Day 1 : NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)	経口投与				
			P-CO パート : ランダム化 二重盲検 (用量コ ホート内) クロスオーバー ダブルダミー		Day 1 : Pro-NETU 176 mg, 235 mg	点滴静脈内投与	40 名			
					Day 1 : NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)	経口投与				
			F-CO パート : ランダム化 二重盲検 (用量コ ホート内) クロスオーバー ダブルダミー		Day 1 : Pro-NETU 212 mg, 259 mg	点滴静脈内投与	40 名			
					Day 1 : NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)	経口投与				
NETU (NETU-09-21) (海外) 第 5.3.3.1.3 項	1	NETU の放射標識体を用い たマスバランスの検討	非盲検	健康成人 男性	Day 1 : [¹⁴ C]-NETU 300 mg	経口投与	6 名	マスバランス 薬物動態	単回投与	参考
NETU (NEPA-14-39) (海外) 第 5.3.3.1.4 項	1	NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻害期間の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	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	24 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1 : DEX 12 mg Day 2～4, 6, 8, 10 : DEX 8 mg					

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
NETU (NP16601) (海外) 第 5.3.3.1.5 項	1	NETU 反復投与時の安全性及 び薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	Part 1, Day 1～7 : NETU 100 mg, プラセボ	経口投与	10 名	安全性 薬物動態	7 日間	参考
					Part 1, Day 1～7 : NETU 300 mg, プラセボ		10 名			
					Part 1, Day 1～7 : NETU 450 mg, プラセボ		10 名			
					Part 2, Day 1～7 : NETU 100 mg, プラセボ		3 名			
					Part 2, Day 1～7 : NETU 300 mg, プラセボ		0 名			
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセタ キセル, エトポシド, シク ロホスファミドの相互作用 の検討	多施設共同 ランダム化 非盲検 クロスオーバー	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)	17 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Group 1, Day 1 : PALO 0.5 mg + ドセタキセル 75～100 mg/m ²		16 名			
					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) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	多施設共同 非盲検	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)	36 名	薬物動態	単回投与	参考
					Day 2～4 : DEX 8 mg					
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物動 態の検討	非盲検	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	36 名	薬物動態	単回投与	参考
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と GRA の相互作 用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人 男性	Day 1 : Pro-NETU 235 mg + GRA 40 μg/kg	点滴静脈内投与	22 名	薬物動態	単回投与/期	評価
					Day 1 : GRA 40 μg/kg					

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	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)	30 名	薬物動態	単回投与/期	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				
NETU (NP16599) (海外) 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミダゾラム及びエリスロマイシンの相互作用の検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオーバー	健康成人	Day 1 : NETU 300 mg	経口投与	20 名	薬物動態	単回投与/期	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) 第 5.3.3.4.4 項	1	NETU と PALO の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	Day 1 : NETU 450 mg	経口投与	18 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1 : PALO 0.75 mg					
					Day 1 : NETU 450 mg + PALO 0.75 mg					
NETU (NETU-07-01) (海外) 第 5.3.3.4.5 項	1	NETU とジゴキシンの相互作用の検討	非盲検	健康成人	Day 1 : ジゴキシシン 1.5 mg Day 8 : NETU 450 mg Day 2~12 : ジゴキシシン 0.25 mg	経口投与	16 名	薬物動態	単回投与	参考

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
NETU (NETU-10-08) (海外) 第 5.3.3.4.6 項	1	NETU-PALO FDC と経口避 妊薬の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	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 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	経口投与	24 名	薬物動態	単回投与/期	参考
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケトコ ナゾール, リファンピシン の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	Group 1, Day 1 : NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)	経口投与	18 名	薬物動態	単回投与/期	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	18 名			
					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) 第 5.3.4.1.1 項	1	NETU 及び PALO の ECG へ の影響 (Thorough QT 試験)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 (非盲検実薬対 照) ダブルダミー 並行群間	健康成人	Day 1 : NETU プラセボ + PALO プラセボ	経口投与	50 名	心電図 評価 (QTcI)	単回投与	参考
					Day 1 : NETU 200 mg + PALO 0.5 mg		51 名			
					Day 1 : NETU 600 mg + PALO 1.5 mg		50 名			
					Day 1 : モキシフロキサシン 400 mg		49 名			
NETU (NETU-06-08) (海外) 第 5.3.4.1.2 項	1	血漿中 NETU 濃度と NK ₁ 受 容体占有率の関連の検討	ランダム化 非盲検	健康成人 男性	Day 1 : NETU 100 mg	経口投与	3 名	ヒト脳内 NK ₁ 受容体占有率	単回投与	参考
					Day 1 : NETU 300 mg		2 名			
					Day 1 : NETU 450 mg		3 名			
NETU (NP16602) (海外) 第 5.3.4.1.3 項	1	アボモルヒネ誘発嘔吐時の NETU の制吐作用の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	Day 1 : NETU 100 mg, プラセボ + アボモルヒネ 50 µg/kg (NETU 投与後 24 hr)	経口投与, 皮下 注射 (用量と同順)	8 名	薬力学 薬物動態	単回投与	参考
					Day 1 : NETU 300 mg, プラセボ + アボモルヒネ 50 µg/kg (NETU 投与後 12 hr)		8 名			
					Day 1 : NETU 450 mg, プラセボ + アボモルヒネ 50 µg/kg (NETU 投与後 12 hr)		8 名			
					Day 1 : NETU 100 mg, プラセボ + アボモルヒネ 50 µg/kg (NETU 投与後 8 hr)		8 名			

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の用量設定試験	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	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			
					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			
					Day 2～4 : DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、臨床薬理試験の結果を記載し、ヒト生体試料を用いた各種 *in vitro* 試験結果は第 2.6.4 項及び第 2.6.5 項に記載した。

2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態

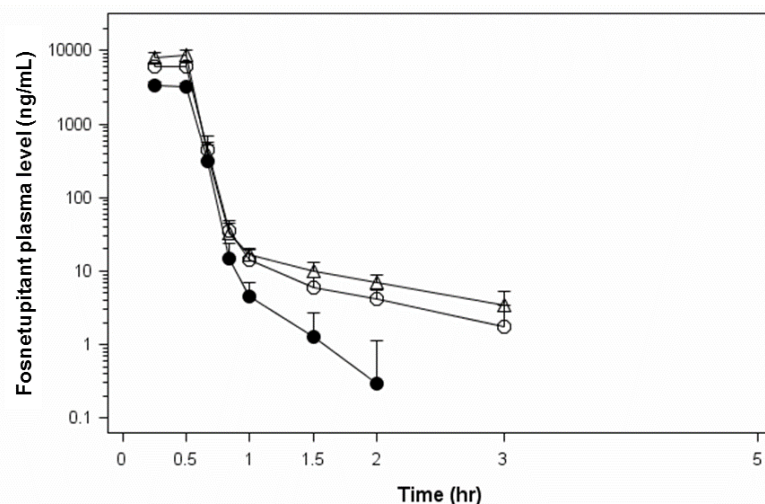
健康成人における薬物動態の結果の要約を表 2.7.2.6.1-1 にまとめた。

2.7.2.2.1.1 日本人健康成人（国内 10057010 試験）：本剤投与

日本人健康成人 24 名（各用量群 8 名）（内、薬物動態評価対象例 22 名）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ホスネツピタント、NETU、代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物動態を検討した。

本剤投与後のホスネツピタント、NETU、代謝物 M1, M2 及び M3 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.1.1-1、図 2.7.2.2.1.1-2、図 2.7.2.2.1.1-3、図 2.7.2.2.1.1-4 及び図 2.7.2.2.1.1-5 に示し、薬物速度論的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.1.1-1、表 2.7.2.2.1.1-2、表 2.7.2.2.1.1-3、表 2.7.2.2.1.1-4 及び表 2.7.2.2.1.1-5 に示した。また、用量比例性の評価結果を表 2.7.2.2.1.1-6 に示した。

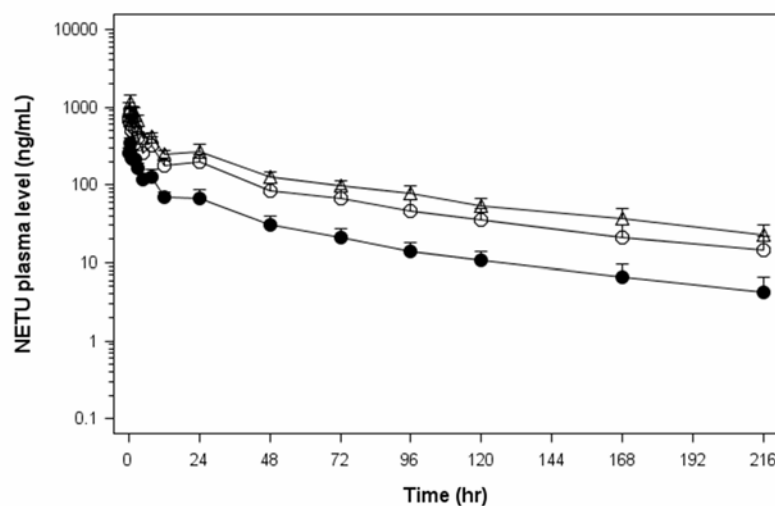
血漿中のホスネツピタントは投与開始 15 分から投与終了時に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達した後、0.26～0.97 hr（平均）の消失半減期（ $T_{1/2}$ ）で速やかに消失し、また、血漿中の NETU もほぼ投与終了時に最高濃度に達したことから、生体内でホスネツピタントは活性本体である NETU に速やかに変換されることが示唆された。変換後の NETU は 68.59～70.43 hr（平均）の $T_{1/2}$ で血漿から緩徐に消失した。代謝物 M1, M2 及び M3 も NETU 同様、緩徐な消失が認められた。



● : 118 mg (N=8), ○ : 235 mg (N=7), △ : 353 mg (N=7), 平均+標準偏差

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA14) 図 2.1 改変

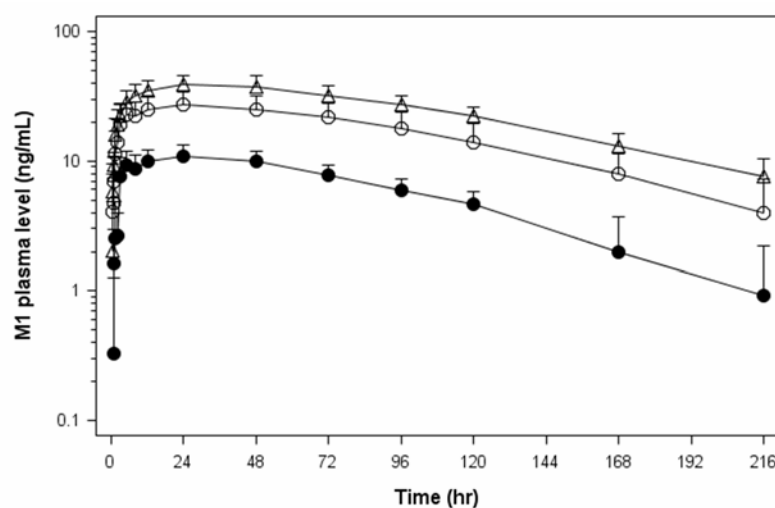
図 2.7.2.2.1.1-1 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中ホスネツピタント濃度推移 (10057010)



● : 118 mg (N=8), ○ : 235 mg (N=7), △ : 353 mg (N=7), 平均+標準偏差

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA14) 図 2.2 改変

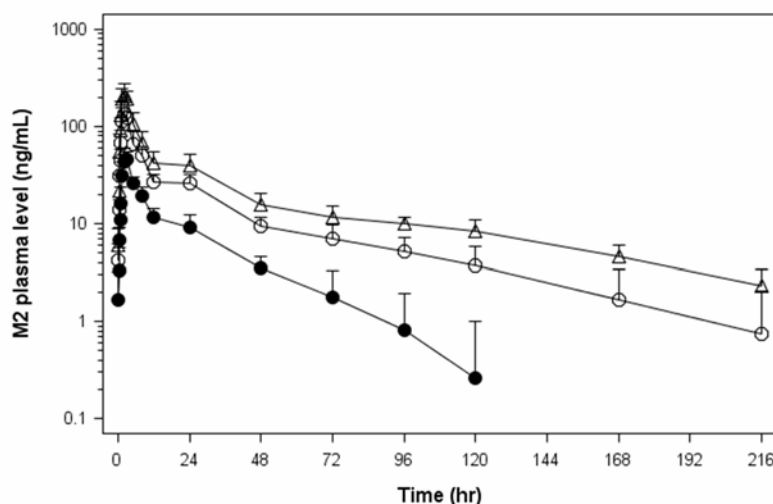
図 2.7.2.2.1.1-2 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中 NETU 濃度推移 (10057010)



● : 118 mg (N=8), ○ : 235 mg (N=7), △ : 353 mg (N=7), 平均+標準偏差

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA14) 図 2.3 改変

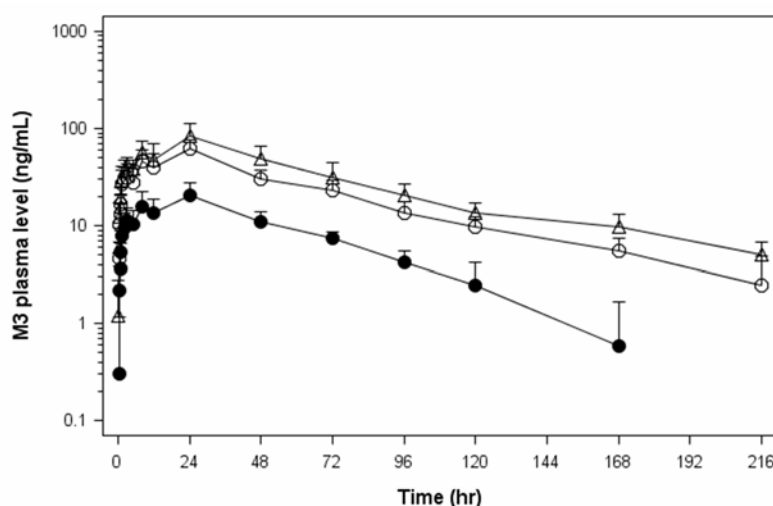
図 2.7.2.2.1.1-3 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M1 濃度推移 (10057010)



● : 118 mg (N=8), ○ : 235 mg (N=7), △ : 353 mg (N=7), 平均+標準偏差

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA22) 図 2 改変

図 2.7.2.2.1.1-4 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M2 濃度推移 (10057010)



● : 118 mg (N=8), ○ : 235 mg (N=7), △ : 353 mg (N=7), 平均+標準偏差

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA14) 図 2.4 改変

図 2.7.2.2.1.1-5 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M3 濃度推移 (10057010)

ホスネツピタントの全身クリアランス (CL_{tot}) は平均で 76.6~92.0 L/hr, 定常状態の分布容積 (V_{ss}) は 9.6~12.2 L であった. 投与量 118, 253 及び 353 mg に対応する NETU の曝露量 (平均) として, C_{max} はそれぞれ 344.2, 852.3 及び 1160.4 ng/mL, 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}) はそれぞれ 6196, 17718 及び 25944 ng•hr/mL であった. NETU に対するホスネツピタント, 代謝物 M1, M2 及び M3 の AUC_{inf} 比 (分子量補正あり) はそれぞれ 0.13~0.22, 0.22~0.24, 0.12~0.15 及び 0.23~0.24 であり, NETU の曝露量はホスネツピタント, 代謝物 M1, M2 及び M3 に比べて明らかに高いことが示された.

表 2.7.2.2.1.1-1 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の
ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ (10057010)

投与量		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)
118 mg	平均値	0.34	3429.6	0.26	1556	1557	76.6	9.6
	標準偏差	0.13	450.4	0.33	198	198	8.6	1.4
	CV (%)	37.6	13.1	125.9	12.8	12.7	11.2	15.1
	N	8	8	8	8	8	8	8
235 mg	平均値	0.36	6290.8	0.96	2892	2896	82.2	10.9
	標準偏差	0.13	680.9	0.45	320	320	8.7	1.6
	CV (%)	37.4	10.8	46.4	11.1	11.0	10.6	15.1
	N	7	7	7	7	7	7	7
353 mg	平均値	0.43	8742.4	0.97	3964	3970	92.0	12.2
	標準偏差	0.12	1665.7	0.27	743	744	18.6	2.6
	CV (%)	28.5	19.1	27.7	18.7	18.7	20.3	21.3
	N	7	7	7	7	7	7	7

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-1 改変

表 2.7.2.2.1.1-2 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の NETU の
薬物速度論的パラメータ (10057010)

投与量		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)
118 mg	平均値	0.52	344.2	68.63	5706	6196
	標準偏差	0.06	61.7	19.76	1271	1531
	CV (%)	11.5	17.9	28.8	22.3	24.7
	N	8	8	8	8	8
235 mg	平均値	0.52	852.3	70.43	16110	17718
	標準偏差	0.06	137.5	22.30	3196	4067
	CV (%)	12.3	16.1	31.7	19.8	23.0
	N	7	7	7	7	7
353 mg	平均値	0.64	1160.4	68.59	23623	25944
	標準偏差	0.38	288.6	14.69	3550	4562
	CV (%)	58.8	24.9	21.4	15.0	17.6
	N	7	7	7	7	7

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-2 改変

表 2.7.2.2.1.1-3 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M1 の
薬物速度論的パラメータ (10057010)

投与量		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)
118 mg	平均値	33.0	10.9	65.79	1146	1412
	標準偏差	12.4	2.4	15.21	317	312
	CV (%)	37.6	21.6	23.1	27.7	22.1
	N	8	8	8	8	8
235 mg	平均値	25.7	27.7	57.47	3383	3829
	標準偏差	10.8	7.1	13.23	1042	1249
	CV (%)	42.0	25.7	23.0	30.8	32.6
	N	7	7	7	7	7
353 mg	平均値	26.4	39.9	63.16	5162	5911
	標準偏差	16.4	7.8	19.02	777	982
	CV (%)	62.1	19.6	30.1	15.1	16.6
	N	7	7	7	7	7

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-3 改変

表 2.7.2.2.1.1-4 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M2 の
薬物速度論的パラメータ (10057010)

投与量		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)
118 mg	平均値	3.0	48.9	30.48	643	743
	標準偏差	0.9	13.0	16.78	192	221
	CV (%)	30.9	26.5	55.1	29.9	29.8
	N	8	8	8	8	8
235 mg	平均値	2.1	139.3	64.02	2103	2374
	標準偏差	0.4	47.1	16.57	466	487
	CV (%)	17.6	33.8	25.9	22.2	20.5
	N	7	7	7	7	7
353 mg	平均値	2.4	223.8	60.08	3621	3866
	標準偏差	0.6	55.7	14.72	825	804
	CV (%)	26.6	24.9	24.5	22.8	20.8
	N	7	7	7	7	7

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA22) 表 4 改変

表 2.7.2.2.1.1-5 本剤 118, 235 及び 353 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M3 の
薬物速度論的パラメータ (10057010)

投与量		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)
118 mg	平均値	20.0	21.3	37.49	1203	1440
	標準偏差	7.4	7.0	11.57	363	281
	CV (%)	37.0	32.7	30.9	30.2	19.5
	N	8	8	7	8	7
235 mg	平均値	22.3	63.0	54.06	4007	4321
	標準偏差	4.5	13.7	12.58	804	881
	CV (%)	20.4	21.8	23.3	20.1	20.4
	N	7	7	7	7	7
353 mg	平均値	24.0	82.5	58.92	5771	6211
	標準偏差	0.0	31.4	9.16	1875	1985
	CV (%)	0.0	38.0	15.5	32.5	32.0
	N	7	7	7	7	7

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-4 改変

線形モデル解析にて本剤 118~353 mg の用量範囲における用量比例性を検討した結果、ホス
ネツピタント、NETU、代謝物 M1 及び M3 において C_{max}、AUC とともに比例性の基準 [適合度検
定が有意 (P=0.05) でなく、切片の 95%信頼区間 (CI) が 0 を含む] を満たしたことから、こ
の用量範囲におけるこれらの血漿中曝露量の増加は用量比例的であることが示された。一方、代
謝物 M2 に関して、C_{max} は用量比例的と判定されたが、AUC は用量比例的でないと判定され
た。AUC の非線形性の程度としては、3 倍の用量増加 (118~353 mg) に対して AUC_{inf} の上昇が
5.2 倍と顕著な非線形ではないと考えられた。

表 2.7.2.2.1.1-6 線形モデルによる用量比例性の評価 (10057010)

1) ホスネツピタント

薬物速度論的			LOF	切片 α			傾き β		
パラメータ	N	R ²	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C _{max}	22	0.8342	0.6743	829.81	-344.09~2003.71	0.1559	20.47	16.21~24.72	<.0001
AUC _{last}	22	0.8357	0.5467	387.74	-141.89~917.37	0.1424	9.29	7.37~11.21	<.0001
AUC _{inf}	22	0.8359	0.5449	386.60	-143.72~916.92	0.1440	9.30	7.38~11.23	<.0001

2) NETU

薬物速度論的			LOF	切片 α			傾き β		
パラメータ	N	R ²	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C _{max}	22	0.7854	0.2487	-36.24	-248.39~175.91	0.7253	3.16	2.39~3.92	<.0001
AUC _{last}	22	0.8843	0.2727	-2852.85	-6070.75~365.04	0.0792	69.15	57.48~80.82	<.0001
AUC _{inf}	22	0.8528	0.3248	-3222.30	-7295.72~851.12	0.1145	76.22	61.45~91.00	<.0001

3) M1

薬物速度論的			LOF	切片 α			傾き β		
パラメータ	N	R ²	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C _{max}	22	0.8112	0.4308	-2.91	-9.83~4.02	0.3919	0.11	0.09~0.14	<.0001
AUC _{last}	22	0.8452	0.5157	-798.93	-1651.24~53.37	0.0647	15.49	12.39~18.58	<.0001
AUC _{inf}	22	0.8263	0.6936	-791.27	-1813.44~230.89	0.1220	17.33	13.63~21.04	<.0001

4) M2

薬物速度論的			LOF	切片 α			傾き β		
パラメータ	N	R ²	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C _{max}	22	0.7753	0.8778	-37.69	-84.30~8.92	0.1072	0.67	0.50~0.84	<.0001
AUC _{last}	22	0.8543	0.9096	-853.80	-1461.89~-245.71	0.0083	11.45	9.24~13.65	<.0001
AUC _{inf}	22	0.8657	0.7843	-798.91	-1407.98~-189.84	0.0127	12.02	9.81~14.23	<.0001

5) M3

薬物速度論的			LOF	切片 α			傾き β		
パラメータ	N	R ²	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C _{max}	22	0.6411	0.2310	-6.25	-29.09~16.58	0.5741	0.24	0.15~0.32	<.0001
AUC _{last}	22	0.7435	0.3433	-936.84	-2270.65~396.97	0.1584	17.65	12.82~22.49	<.0001
AUC _{inf}	21	0.7270	0.4083	-780.81	-2297.34~735.72	0.2947	18.35	12.95~23.75	<.0001

$Y = \alpha + \beta \cdot X$ (X: 投与量, Y: 薬物速度論的パラメータ)

R²: coefficient of determination, LOF: Lack-of-fit

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-1, 表 11.4.2.3.1-2, 表 11.4.2.3.1-3 及び表 11.4.2.3.1-4 並びに付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA22) 表 6 改変

2.7.2.2.1.2 海外健康成人 (海外 PNET-12-23 試験): 本剤投与

海外健康成人 158 名に本剤 17.6, 29.4, 59, 118, 176, 212, 235, 259, 294 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ホスネツピタント, NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物動態を検討した。また, 本剤点滴静脈内投与時の NETU 曝露量を NETU 300 mg 単回経口投与時の NETU の曝露量と比較した。

点滴静脈内投与 (17.6~353 mg) 後, ホスネツピタントは, 点滴終了付近で C_{max} に達した後, 0.05~1.24 時間の T_{1/2} で速やかに消失した。ホスネツピタントの CL_{tot} は 78.37~96.33 L/hr であり, 肝血流速度 (90 L/hr 程度) に近かった。NETU に対するホスネツピタントの AUC_{inf} 比は 0.323 (29.4 mg) ~0.192 (353 mg) と用量に応じて減少する傾向にあった。一方, NETU は, 点滴終了付近で C_{max} に達した後, 35~55 時間の T_{1/2} で緩徐に消失した。代謝物 M1, M2 及び M3 はそれぞれ投与後 1.25~96 時間, 0.5~5 時間及び 3~48 時間に C_{max} に達した後, それぞれ 58~194 時間, 33~45

時間及び 32～69 時間の $T_{1/2}$ で緩徐に消失した。NETU に対する代謝物 M1, M2 及び M3 の AUC_{inf} 比はそれぞれ 0.230～0.603, 0.0740～0.228 及び 0.279～0.407 であった。ホスネツピタントの C_{max} 及び投与 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}) は用量比例的であった。一方、NETU の C_{max} は用量比例的であったが、 AUC_{last} はやや用量比以上に増加した。

本剤 118～353 mg の点滴静脈内投与時の AUC_{inf} と対照に設定した NETU 300 mg 経口投与時の AUC_{inf} を分散分析にて解析した結果、NETU 経口投与に対する本剤静脈内投与時の NETU の相対的アベイラビリティ ($F_{rel,IV}$) は 1.17 と推定され、これより NETU の曝露量 (AUC_{inf}) が NETU 300 mg 経口投与と等しい本剤の用量は 232 mg と推定された。実際、表 2.7.2.2.1.2-1 及び表 2.7.2.2.1.2-2 に示されるように、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。また、代謝物 M1, M2 及び M3 の AUC_{inf} も両投与でほぼ類似した結果であった。

表 2.7.2.2.1.2-1 本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ (PNET-12-23)

Parameter	Statistics	Fosnetupitant N=30	NETU N=30	M1 N=30	M2 N=30	M3 N=30
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	6431 ± 911.3	840.8 ± 172.6	26.12 ± 4.617	172.0 ± 78.73	54.05 ± 12.06
	Min-Max	4060 - 7663	478.6 - 1189	16.90 - 35.27	68.75 - 405.2	35.36 - 78.69
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Mean ± SD	2934 ± 362.3	12014 ± 2340	2326 ± 352.9	2583 ± 1254	3454 ± 739.9
	Min-Max	1853 - 3455	7443 - 16537	1438 - 3018	956.0 - 5836	2017 - 5147
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Mean ± SD	2938 ± 362.1	13854 ± 2957	4070 ± 1667	2935 ± 1456	4313 ± 1183
	Min-Max	1855 - 3459	7947 - 20003	1999 - 10909	1015 - 6940	2141 - 7029
T_{max} (hr)	Median	0.5	0.5	12	3	24
	Min-Max	0.25 - 0.52	0.5 - 4	2 - 48.02	0.5 - 4	4 - 48
$T_{1/2}$ (hr)	Mean ± SD	0.956 ± 0.553	36.05 ± 6.812	89.34 ± 47.41	36.09 ± 24.77	47.32 ± 22.73
	Min-Max	0.212 - 3.250	26.82 - 52.40	42.65 - 302.7	19.79 - 158.8	20.51 - 119.8

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR Synopsis 表改変

表 2.7.2.2.1.2-2 NETU 300 mg 経口投与後の薬物速度論的パラメータ (PNET-12-23)

Parameter	Statistics	NETU N=129	M1 N=129	M2 N=129	M3 N=129
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	477.3 ± 231.6	39.32 ± 13.97	213.9 ± 108.1	65.96 ± 22.15
	Min-Max	84.78 - 1298	10.95 - 130.4	26.66 - 679.6	17.79 - 139.1
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Mean ± SD	11317 ± 4278	3057 ± 879.5	2640 ± 1541	3783 ± 1303
	Min-Max	3195 - 26564	997.2 - 4900	362.5 - 9228	1215 - 7701
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Mean ± SD	13899 ± 5549	4819 ± 1847	2993 ± 1766	4620 ± 1845
	Min-Max	3872 - 31789	1547 - 13422	436.0 - 10281	1467 - 11908
T_{max} (hr)	Median	4	8	4	12
	Min-Max	2 - 12	5 - 72	2 - 6.020	4 - 48.02
$T_{1/2}$ (hr)	Mean ± SD	51.59 ± 30.90	76.88 ± 27.62	43.16 ± 49.92	46.35 ± 16.29
	Min-Max	21.86 - 201.1	37.12 - 238.0	14.34 - 452.7	20.09 - 106.0

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR Synopsis 表改変

2.7.2.2.1.3 海外健康成人 (海外 NETU-09-21 試験) : NETU 投与

海外健康成人 6 名に [^{14}C]-NETU を 300 mg (2.22 MBq 以下) の用量で単回経口投与したときの、マスバランスを中心とした NETU の薬物動態及び代謝物プロファイルを検討した。

[^{14}C]-NETU 投与後の血漿及び全血中放射能の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.1.3-1 に、NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.1.3-2 に示した。

血漿中放射能は全血中放射能に比べ高い濃度を示した。各被験者の NETU の最高血漿中濃度到達時間 (T_{\max}) は 2～5.5 時間で、 C_{\max} は 99.2～517 ng/mL であった。血漿中総放射能濃度に占める NETU の比率は投与後 96 時間にわたり 0.13～0.49 の範囲にあり、その比は 24 時間以降徐々に減少する傾向にあった。代謝物 M1、M2 及び M3 の AUC_{last} はそれぞれ NETU の曝露量の 29%、14% 及び 33% (総放射能曝露量のそれぞれ 9.8%、4.8% 及び 11.3%) に相当し、これらの代謝物は未変化体曝露量の 10% を超える主代謝物であることが確認された。血漿中代謝物として新たに検討した NETU の脱メチル N-オキシド体 (M4) の曝露量は未変化体曝露の 7% 程度と 10% を下回っていた。

投与された放射能の尿糞中への回収は、120 時間までに投与量の半分程度、336 時間までに平均で 73% であり、そのうち糞への排泄は 69%、尿への排泄は 4% であった。この時点で十分な回収が得られなかったことから、追加で実施した 456～480 時間及び 672～696 時間の累積放射能データ及びそこからの外挿により、29 日目 (696 時間) までの回収率を見積もった結果、総排泄率は平均で投与量の 91% と算出され、そのうち糞への排泄は 86%、尿への排泄は 5% と算出された。これらの結果から、未変化体及び代謝物の体内からの消失経路として、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ることが示された。

表 2.7.2.2.1.3-1 [^{14}C]-NETU 300 mg 経口投与後の血漿及び全血中放射能の薬物速度論的パラメータ (NETU-09-21)

Parameter	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood
C_{\max} (ng/mL) ^a	672 (38.5%)	740 (30.2%)
T_{\max} (hr) ^b	4.50 (1.0 - 5.5)	5.50 (5.0 - 192.0)
AUC_{last} (ng·hr/mL) ^c	28800.2 (37.2%)	15049.6 (112.5%)

Geometric mean (geometric CV%), N=6

^a Units are ng equiv/mL in plasma and ng equiv/g in whole blood

^b Median and range for T_{\max} only

^c Units are ng equiv·hr/mL in plasma and ng equiv·hr/g in whole blood

第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Table 3 改変

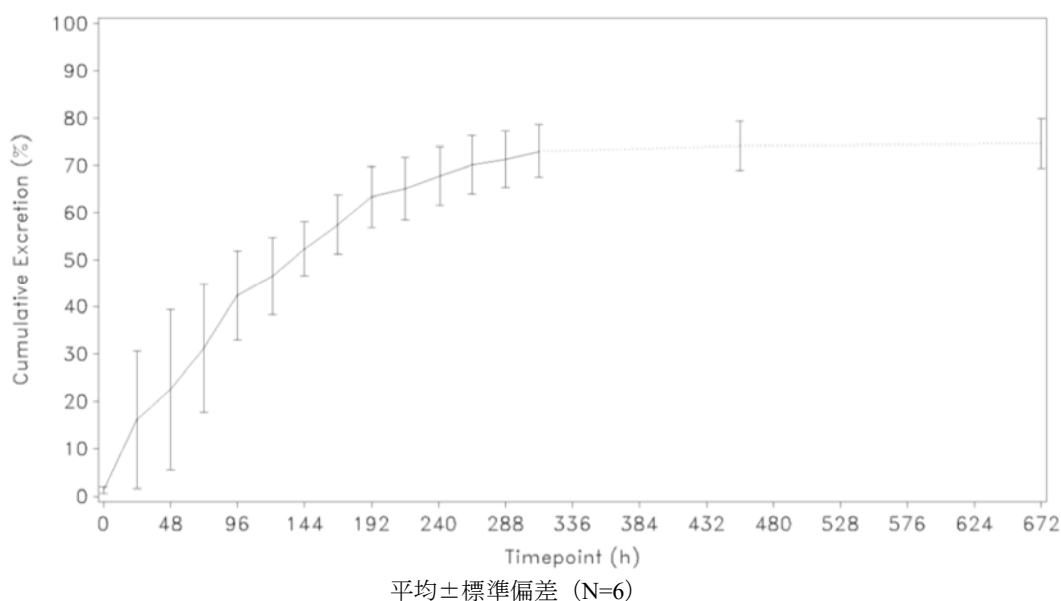
表 2.7.2.2.1.3-2 [^{14}C]-NETU 300 mg 経口投与後の薬物速度論的パラメータ (NETU-09-21)

Parameter	NETU	M1	M2	M3
C_{\max} (ng/mL)	275 (74.3%)	28.1 (40.5%)	133 (65.8%)	51.5 (35.8%)
T_{\max} (hr) ^a	3.25 (2.0 - 5.5)	10.00 (5.5 - 24.0)	2.00 (2.0 - 4.0)	24.00 (5.5 - 24.0)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	9798.61 (44.9%)	2814.7 (35.0%)	1371.5 (56.1%)	3249.4 (40.9%)
$T_{1/2}$ (hr)	NC	64.77 (27.5%)*	17.10 (32.9%)**	41.49 (22.3%)**

Geometric mean (geometric CV%), N=6 (*N=5, **N=4)

^a Median and range for T_{\max} only

第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Table 4 改変



第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Figure 14

図 2.7.2.2.1.3-1 $[^{14}\text{C}]$ -NETU 300 mg 経口投与後の尿糞中総放射能の
累積排泄率（外挿部分は含まない）（NETU-09-21）

$[^{14}\text{C}]$ -NETU 投与後の血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイリングにおいて、第 I 相反応として脱 N-メチル化及び二脱 N-メチル化、水酸化及び二水酸化、N-酸化、不飽和化、N-ホルミル化、ケト基への酸化及び還元、メチル基の酸化（トルエンのメチル基からカルボキシル基の生成も含む）並びに 1-メチルピペラジンの分解から更なる 6-アミノピリジニル体の酸化過程での中間体の生成が認められ、第 II 相反応として、グルクロン酸抱合化及びヘキソース抱合化が認められた。血漿では、代謝物 M1, M2, M3 及び M4 の他に、脱メチル水酸化体、N-脱メチル脱エチレン（ピペラジン環）体及び N-脱メチルピペラジン体が認められたが、これらの濃度は M1, M2 及び M3 に比べて明らかに低かった。尿では、主に代謝物 M3 のグルクロン酸抱合体が認められ、一方、未変化体（NETU）は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 海外健康成人（海外 NP16601 試験）：NETU 投与

健康成人 24 名（各用量群 8 名）に NETU 100, 300 及び 450 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの NETU 及び代謝物 M1 の薬物動態を検討した。

反復投与の投与 1 日目及び 7 日目における NETU 及び代謝物 M1 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.1.4-1 に示した。両投与日において NETU の曝露量は 100~450 mg の用量範囲で用量比を若干上回る増加を示した。7 日間反復投与により、NETU の曝露量は C_{\max} で 2 倍程度、 $\text{AUC}_{0-23.5}$ で 3 倍程度の蓄積が認められたが、これは NETU の長い $T_{1/2}$ と整合した妥当な結果と考えられた。代謝物 M1 においても $\text{AUC}_{0-23.5}$ に蓄積が認められ、反復投与後の曝露量としては未変化体の 30%程度であった。

表 2.7.2.2.1.4-1 NETU の 7 日間反復投与における NETU 及び代謝物 M1 の
薬物速度論的パラメータ (NP16601)

NETU Dose	Day 1		Day 7	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-23.5} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-23.5} (ng·hr/mL)
NETU : Mean ± SD				
100 mg	111 ± 25.6	1360 ± 294	269 ± 52.2	4160 ± 998
300 mg	599 ± 228	6400 ± 1700	1060 ± 202	17100 ± 2850
450 mg	720 ± 255	9670 ± 3380	1790 ± 770	28800 ± 13000
M1 : Mean ± SD				
100 mg	12.7 ± 2.25	220 ± 37.1	61.3 ± 13.8	1280 ± 308
300 mg	37.5 ± 10.9	618 ± 139	198 ± 27	4230 ± 590
450 mg	58.8 ± 13.8	1040 ± 207	328 ± 69.5	6770 ± 1580

N=8 (each dose)

第 5.3.3.1.5 項 NP16601 CSR Table 5 及び 6 並びに Page 80～83 の表改変

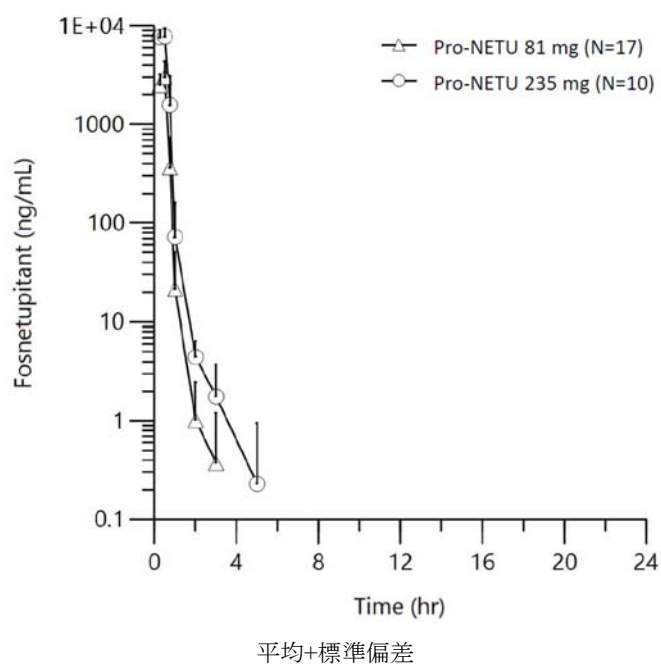
2.7.2.2.2 患者における薬物動態

患者における薬物動態の結果の要約を表 2.7.2.6.2-1 にまとめた。

2.7.2.2.2.1 日本人患者（国内 10057020 試験）：本剤投与

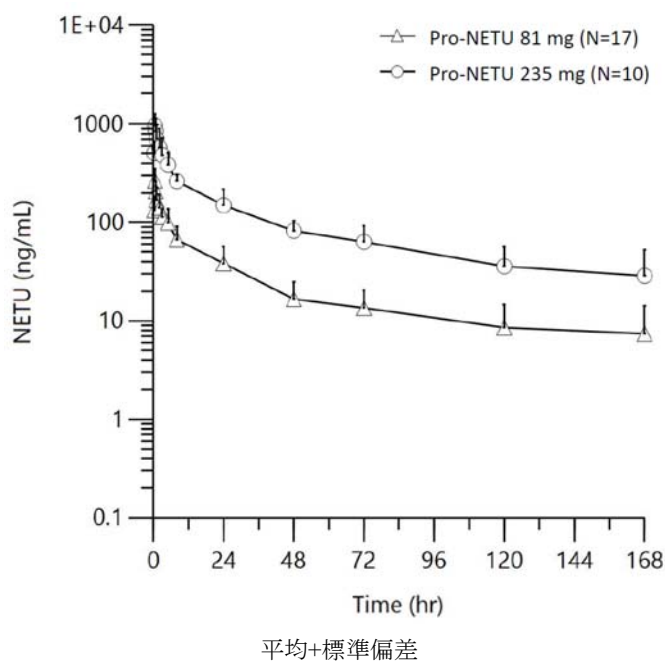
高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）投与患者に、パロノセトロン塩酸塩（PALO）及び DEX の併用下で本剤 81 又は 235 mg（又はプラセボ）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態評価対象例（Pro-NETU 81 mg 群：17 名，Pro-NETU 235 mg 群：10 名，プラセボ群：20 名）におけるホスネツピタント，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3，パロノセトロン及び DEX の薬物動態を検討した。

本剤投与後のホスネツピタント，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2.1-1，図 2.7.2.2.2.1-2，図 2.7.2.2.2.1-3，図 2.7.2.2.2.1-4 及び図 2.7.2.2.2.1-5 に，ホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.2.1-1 に，代謝物 M1，M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.2.1-2 に示した。



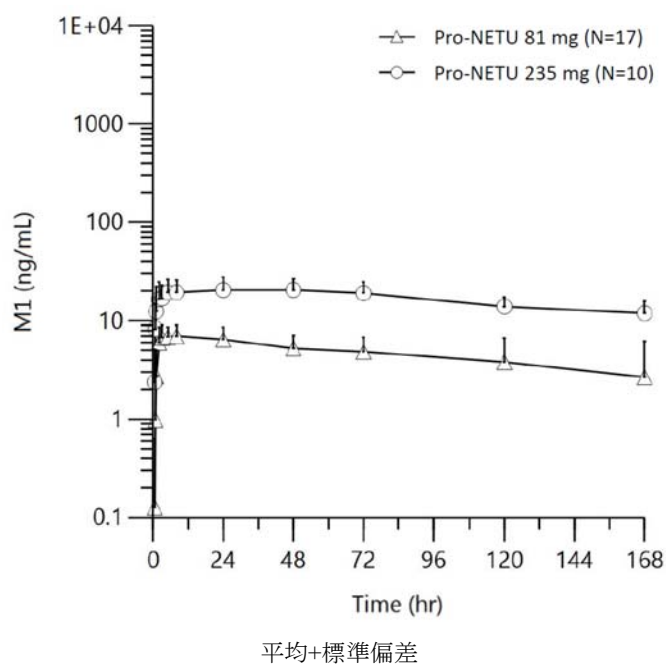
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-1 改変

図 2.7.2.2.1-1 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中ホスネツピタント濃度推移 (10057020)



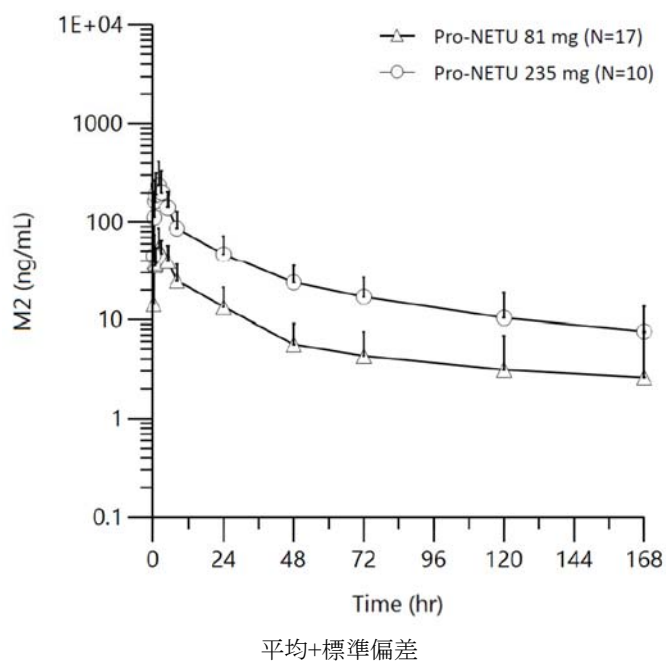
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-2 改変

図 2.7.2.2.1-2 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中 NETU 濃度推移 (10057020)



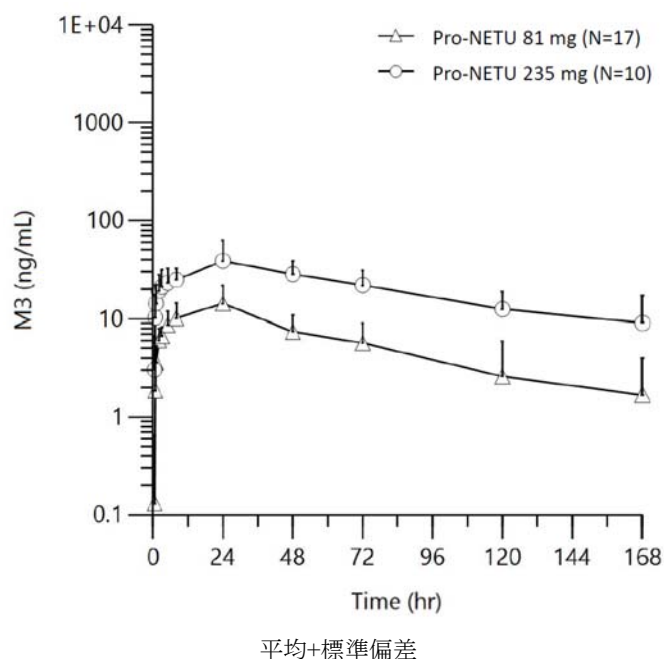
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-3 改変

図 2.7.2.2.1-3 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M1 濃度推移 (10057020)



第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-4 改変

図 2.7.2.2.1-4 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M2 濃度推移 (10057020)



第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-5 改変

図 2.7.2.2.1-5 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の血漿中代謝物 M3 濃度推移 (10057020)

ホスネツピタントの薬物動態について、81 及び 235 mg 投与後の血漿中濃度は、ほぼ点滴終了時に最高に達した後、それぞれ 0.51 及び 0.60 hr の $T_{1/2}$ で消失し、投与後 5 hr ではほぼ定量下限 (2.00 ng/mL) 未満となった。81 及び 235 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 3244 及び 8448 ng/mL, AUC_{last} は 1466 及び 4283 ng·hr/mL, CL_{tot} は 54.3 及び 53.8 L/hr, V_{ss} は 7.91 及び 8.88 L であった。 C_{max} 及び AUC_{last} に用量に比例した増加が認められた。

NETU の薬物動態について、81 及び 235 mg 投与後の血漿中濃度は、ほぼ点滴終了時に最高に達した後、それぞれ 82.7 及び 69.5 hr の $T_{1/2}$ で消失した。81 及び 235 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 267 及び 1009 ng/mL, AUC_{last} は 3359 及び 15259 ng·hr/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{last} に用量比 (2.9 倍) を上回る増加 (それぞれ 3.8 倍及び 4.6 倍) が認められた。

ホスネツピタント、M1、M2 及び M3 の AUC_{last} は NETU の AUC_{last} よりも低く、Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群における NETU に対するこれらの成分の AUC_{last} 比 (分子量補正あり) は、それぞれホスネツピタントで 0.33 及び 0.21, M1 で 0.20 及び 0.20, M2 で 0.30 及び 0.28, M3 で 0.22 及び 0.21 であった。

表 2.7.2.2.1-1 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後のホスネツピタント及び NETU の
薬物速度論的パラメータ (10057020)

Unchanged drug/metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)
Fosnetupitant	Pro-NETU 81mg	N	16	16	16	4	5	4	4
		Mean	0.44	3244	1466	1536	0.51	54.3	7.91
		SD	0.10	1289	368	277	0.42	9.8	2.28
		CV (%)	23.4	39.7	25.1	18.0	83.3	18.1	28.8
		gMean	0.43	3055	1422	1517	0.35	53.6	7.65
		gCV (%)	29.9	35.1	26.3	18.3	139.4	18.3	30.5
		Min	0.22	1900	818	1263	0.08	44.9	5.22
		Median	0.48	2815	1389	1534	0.29	54.0	7.83
		Max	0.53	6470	2266	1814	1.04	64.4	10.76
	Pro-NETU 235mg	N	10	10	10	6	6	6	6
		Mean	0.41	8448	4283	4445	0.60	53.8	8.88
		SD	0.12	1438	651	607	0.51	8.4	2.39
		CV (%)	28.7	17.0	15.2	13.7	85.2	15.5	26.9
		gMean	0.39	8340	4237	4408	0.43	53.3	8.63
		gCV (%)	34.2	17.0	15.7	14.6	124.0	14.6	26.4
		Min	0.23	6390	3382	3387	0.13	46.6	6.42
		Median	0.47	8335	4350	4479	0.56	52.5	7.98
		Max	0.52	10800	5057	5047	1.54	69.4	11.97
NETU	Pro-NETU 81mg	N	16	16	15	10	14		
		Mean	0.77	267	3359	3941	82.7		
		SD	1.11	84	918	983	29.2		
		CV (%)	144.6	31.6	27.3	24.9	35.3		
		gMean	0.56	255	3245	3847	77.8		
		gCV (%)	63.3	31.8	27.9	22.6	39.0		
		Min	0.42	147	2038	3078	33.0		
		Median	0.50	244	3259	3676	77.4		
		Max	4.92	452	5163	6148	139.0		
	Pro-NETU 235mg	N	10	10	10	5	8		
		Mean	0.68	1009	15259	15196	69.5		
		SD	0.48	341	4451	3609	30.6		
		CV (%)	69.9	33.8	29.2	23.8	44.1		
		gMean	0.60	961	14771	14904	63.7		
		gCV (%)	49.3	33.0	26.2	21.4	47.5		
		Min	0.43	666	11894	12910	30.7		
		Median	0.49	878	13014	14200	61.9		
		Max	2.00	1550	25065	21528	124.1		

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-1 改変

表 2.7.2.2.1-2 本剤 81 及び 235 mg 点滴静脈内投与後の代謝物 M1, M2 及び M3 の
薬物速度論的パラメータ (10057020)

Metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
M1	Pro-NETU 81mg	N	16	16	15	0	12
		Mean	8.43	7.9	668	NC	115.9
		SD	7.60	1.9	241	NC	54.4
		CV (%)	90.2	24.7	36.1	NC	46.9
		gMean	6.17	7.7	622	NC	106.7
		gCV (%)	91.7	24.6	43.6	NC	42.1
		Min	2.00	4.5	205	NC	74.3
		Median	4.96	7.8	665	NC	90.6
		Max	23.55	13.2	1072	NC	223.2
	Pro-NETU 235mg	N	10	10	10	1	6
		Mean	40.38	21.9	2780	2467	94.8
		SD	49.27	6.7	699	NC	32.0
		CV (%)	122.0	30.5	25.1	NC	33.8
		gMean	21.67	21.1	2707	2467	90.1
		gCV (%)	181.3	30.0	24.5	NC	37.3
		Min	4.97	13.4	1977	2467	52.9
		Median	23.57	20.2	2816	2467	97.8
		Max	165.70	35.7	4292	2467	141.8
M2	Pro-NETU 81mg	N	16	16	15	8	12
		Mean	2.21	59.0	1086	1101	64.4
		SD	1.23	31.7	476	572	32.8
		CV (%)	55.6	53.7	43.9	52.0	51.0
		gMean	1.79	53.0	969	942	51.8
		gCV (%)	86.3	48.3	58.8	72.9	96.6
		Min	0.50	21.7	229	275	8.5
		Median	2.01	52.8	1016	1163	74.9
		Max	4.92	157.0	2154	1904	110.9
	Pro-NETU 235mg	N	10	10	10	6	8
		Mean	2.00	259.1	4650	5733	71.2
		SD	1.39	170.9	2335	2435	39.7
		CV (%)	69.6	66.0	50.2	42.5	55.7
		gMean	1.56	214.9	4127	5294	63.0
		gCV (%)	93.3	74.0	56.2	46.6	55.9
		Min	0.47	58.7	1663	3062	33.8
		Median	2.03	204.0	3560	5481	66.3
		Max	4.97	632.0	8072	8960	153.7
M3	Pro-NETU 81mg	N	16	16	15	3	13
		Mean	16.95	14.0	804	1359	80.6
		SD	8.91	6.7	351	461	49.2
		CV (%)	52.6	47.6	43.6	33.9	61.1
		gMean	13.55	12.9	736	1303	68.2
		gCV (%)	94.7	42.2	46.2	37.8	65.8
		Min	2.00	7.3	400	875	29.5
		Median	23.22	12.9	730	1408	53.2
		Max	24.00	32.8	1602	1794	176.6
	Pro-NETU 235mg	N	10	10	10	6	8
		Mean	20.50	43.7	3381	3773	58.6
		SD	12.98	21.9	1224	1320	25.8
		CV (%)	63.3	50.2	36.2	35.0	44.0
		gMean	15.78	39.8	3204	3604	54.0
		gCV (%)	105.8	46.4	34.7	33.3	45.3
		Min	3.00	17.9	2201	2491	30.5
		Median	23.23	39.4	2905	3344	46.1
		Max	48.00	98.5	5860	6082	97.1

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-2 改変

プラセボ、本剤 81 及び 235 mg 併用投与におけるパロノセトロン[®]の薬物速度論的パラメータ（表 2.7.2.6.2-1）の比較解析結果を表 2.7.2.2.2.1-3 に示した。本剤 81 及び 235 mg のいずれにおいてもプラセボとパロノセトロン[®]の薬物速度論的パラメータに有意な差はなかったことから、本剤はいずれの投与量でもパロノセトロン[®]の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2.2.1-3 Dunnett 多重比較検定による Pro-NETU プラセボ群と Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群におけるパロノセトロン[®]の薬物速度論的パラメータの比較解析（10057020）

Palonosetron Parameter	Group	Palonosetron dose	N	Mean*	SE*	Result	Ratio to Pro-NETU Placebo group**
C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	19	0.7336	0.0362	-	-
	Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	16	0.7420	0.0347	NS	1.02
	Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	0.7378	0.0342	NS	1.01
AUC _{last}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	20	2.0278	0.0260	-	-
	Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	15	2.0694	0.0287	NS	1.10
	Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	2.0755	0.0342	NS	1.12
T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	20	1.7382	0.0287	-	-
	Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	16	1.7847	0.0223	NS	1.11
	Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	1.7318	0.0299	NS	0.99
CL _{tot}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	17	0.8311	0.0253	-	-
	Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	14	0.7451	0.0336	NS	0.82
	Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	0.7469	0.0377	NS	0.82
V _z	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	17	2.6885	0.0163	-	-
	Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	14	2.6696	0.0304	NS	0.96
	Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	2.6379	0.0296	NS	0.89

* Log-converted value

** Ratio of parameter (geometric mean) in Pro-NETU 81 mg or 235 mg group to that in Pro-NETU Placebo group

[#] Control group

-: Not applicable

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 17 改変

DEX [13.2 mg (Day 1), 6.6 mg (Day 2～4)：静脈内] をプラセボと併用投与したとき並びに DEX [9.9 mg (Day 1), 6.6 mg (Day 2～4)：静脈内] を本剤 81 mg 及び 235 mg と併用投与したときの DEX の薬物速度論的パラメータ（表 2.7.2.6.2-1）の比較解析結果を表 2.7.2.2.2.1-4 に示した。

Day 1 において、本剤 235 mg 併用時の DEX の CL_{tot} がプラセボ併用時と比較して有意（0.56 倍）に低かったが、本剤 81 及び 235 mg 併用時の DEX の投与量がプラセボ併用時の投与量の 0.75 倍に設定（Day 1 のみ）されていたため投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₂₄）には有意な差がみられなかった。一方、DEX が等用量に設定されている Day 4 においては、本剤 235 mg 併用時の DEX の AUC₀₋₂₄ がプラセボ併用時と比べて有意（1.61 倍）に高かった。これらの結果から、本剤 235 mg との併用で 4 日間連日投与したときの DEX の薬物動態は本剤の影響を受け、曝露量が上昇することが示された。

表 2.7.2.2.2.1-4 Dunnett 多重比較検定によるプラセボ群と Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群における DEX の薬物速度論的パラメータの比較解析 (10057020)

Dosing day	Dexamethasone Parameter	Group	Dexamethasone dose	N	Mean*	SE*	Result	Ratio to Pro-NETU Placebo group**
Day 1	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	2.4485	0.0166	-	-
		Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	2.3047	0.0210	p < 0.001	0.72
		Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	10	2.3157	0.0145	p < 0.001	0.74
	AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	3.1127	0.0395	-	-
		Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	3.0567	0.0226	NS	0.88
		Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	3.1933	0.0370	NS	1.20
	T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	0.6444	0.0353	-	-
		Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	17	0.7400	0.0193	p < 0.05	1.25
		Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.8408	0.0197	p < 0.001	1.57
	CL _{tot}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.0150	0.0391	-	-
		Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	0.9184	0.0245	NS	0.80
		Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.7621	0.0401	p < 0.001	0.56
	V _{ss}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.7025	0.0146	-	-
		Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	1.7348	0.0173	NS	1.08
		Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	1.7056	0.0253	NS	1.01
Day 4	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.2955	0.0196	-	-
		Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	17	2.2950	0.0351	NS	1.00
		Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	2.3378	0.0272	NS	1.10
	AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.8269	0.0424	-	-
		Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	2.9130	0.0425	NS	1.22
		Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	9	3.0333	0.0342	p < 0.01	1.61
	T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	0.6578	0.0340	-	-
		Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	0.6907	0.0207	NS	1.08
		Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	0.7708	0.0166	p < 0.05	1.30

* Log-converted value

** Ratio of parameter (geometric mean) in Pro-NETU 81 mg or 235 mg group to that in Pro-NETU Placebo group

[#] Control group

-: Not applicable

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 18 改変

2.7.2.2.2.2 海外患者（海外 NEPA-15-19 試験）：Pro-NETU-PALO FDC 投与

海外の HEC 投与患者 24 名に、DEX の併用下で Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）（Pro-NETU 235 mg/PALO 0.25 mg）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときのホスネツピタント、NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態を検討した。

Pro-NETU-PALO FDC 点滴静脈内投与後のホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2.2-1 及び表 2.7.2.2.2.2-2 に、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.2.2-3 に示した。

すべての患者でホスネツピタントの血漿中濃度は点滴終了時に最大に達し、そのときの C_{max} は 3478.33 ng/mL であった。点滴終了以降、ホスネツピタントは全身循環血から速やかに消失し、点滴終了 30 分後の血漿中濃度が 26.23 ng/mL と C_{max} の 1%未満の濃度であった。T_{1/2} は 1 時間未満であった。AUC_{inf} は 1400.98 ng・hr/mL であり、また、CL_{tot} は 249.08 L/hr と肝血流速度（90 L/hr 程度）を上回っていた。

ほとんどの患者で NETU の血漿中濃度は点滴終了時に最大に達したことから（T_{max} の中央値で 0.56 hr）、ホスネツピタントから NETU への速やかな変換が示唆された。この高い血漿中濃度は投与後 3～6 時間ほど維持され、その後、143.73 hr の長い T_{1/2} で血漿から消失した。NETU の

全身曝露量として AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 10724.07 及び 15588.49 ng·hr/mL であり、この結果は海外健康成人を対象に本剤 235 mg を単回点滴静脈内持続投与したときの曝露量の結果（表 2.7.2.2.1.2-1）と類似していた。

すべての患者で NETU の代謝物 M1、M2 及び M3 は投与開始から 2 時間以内に検出された。これらの代謝物の全身曝露量として M1、M2 及び M3 の AUC_{inf} はそれぞれ 4730.18、3407.50 及び 4298.02 ng·hr/mL であり、これらの結果は海外健康成人を対象とした曝露量の結果（海外 PNET-12-23 試験）と類似していた。また、NETU に対する各代謝物の AUC_{inf} 比は 0.2～0.3 であった。

表 2.7.2.2.2-1 Pro-NETU-PALO FDC（本剤 235 mg）点滴静脈内投与後の
ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ（NEPA-15-19）

Summary Statistics	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)
N	24	23	24	24	23	23	23
Mean	1398.39	1400.98	3478.33	0.55	0.75	249.08	169.98
SD	634.91	649.04	1558.23	0.03	0.4	269.74	271.7
Min	156.41	167.26	340	0.52	0.25	91.04	57.74
Median	1395.65	1385.82	3480	0.53	0.73	169.57	97.84
Max	2578.13	2581.19	6400	0.62	1.77	1405.04	1390.33
gMean	1215.53	1213.75	3017.71	0.55	0.65	193.61	115.82
CV (%)	45.4	46.33	44.8	4.67	53.5	108.3	159.84

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-1 改変

表 2.7.2.2.2-2 Pro-NETU-PALO FDC（本剤 235 mg）点滴静脈内投与後の
NETU の薬物速度論的パラメータ（NEPA-15-19）

Summary Statistics	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	RAUC (NETU/PNET)
N	24	24	24	24	24	23
Mean	10724.07	15588.49	589.54	1.05	143.73	17.26
SD	2491.42	5022.77	164.91	1.03	72.57	11.82
Min	5934.3	6150.79	310	0.52	57.27	4.75
Median	10563.92	15578.92	556.5	0.56	136.05	14.05
Max	15494.75	26238.86	977	4	385.55	47.98
gMean	10428.6	14796.61	568.41	0.8	129.61	14.37
CV (%)	23.23	32.22	27.97	97.81	50.49	68.51

RAUC (NETU/PNET): Ratio between AUC_{inf} of NETU and that of fosnetupitant

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-2 改変

表 2.7.2.2.2-3 Pro-NETU-PALO FDC（本剤 235 mg）点滴静脈内投与後の
代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータ（NEPA-15-19）

1) 代謝物 M1

Summary Statistics	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	RAUC (M1/NETU)
N	24	22	24	24	22	22
Mean	2566.78	4730.18	23.31	28.14	159.54	0.32
SD	726.9	1900.19	9.26	46.56	72.62	0.07
Min	1249.77	1737.71	7.53	2	37.42	0.23
Median	2475.95	4186.72	22.6	12	152.11	0.28
Max	4596.11	10283.09	48.4	192	318.76	0.46
gMean	2475.13	4398.06	21.58	11.97	142.66	0.31
CV (%)	28.32	40.17	39.74	165.5	45.52	22.72

2) 代謝物 M2

Summary Statistics	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	RAUC (M2/NETU)
N	24	24	24	24	24	24
Mean	2461.4	3407.50	178.74	2.38	136.4	0.21
SD	902.54	1688.69	84.52	0.58	107.06	0.06
Min	1281.55	1539.78	61	2	19.97	0.09
Median	2490.68	2974.18	152.5	2	92.26	0.21
Max	4654.87	7897.86	379	4	397.03	0.34
gMean	2311.33	3069.76	161.44	2.32	103.16	0.2
CV (%)	36.67	49.56	47.28	24.38	78.49	29.58

3) 代謝物 M3

Summary Statistics	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	RAUC (M3/NETU)
N	24	24	24	24	24	24
Mean	3172.11	4298.02	46.49	14.67	111.4	0.28
SD	782.11	1174.28	16.86	8.66	54.13	0.08
Min	1582.28	2569.59	14.7	2	48.12	0.17
Median	3179.02	4211.14	43.05	12	97.87	0.27
Max	5056.55	6453.79	94.8	24.1	261.59	0.49
gMean	3079.13	4144.75	43.56	11.48	100.17	0.27
CV (%)	24.66	27.32	36.27	59.01	48.59	27.96

RAUC (Mi/NETU): Ratio between AUC_{inf} of metabolite i (Mi) and that of NETU

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-3, Table 11.5.2-4 及び Table 11.5.2-5 改変

2.7.2.2.3 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験における薬物動態の結果は表 2.7.2.6.3-1 にまとめた。

2.7.2.2.3.1 グラニセトロンとの薬物相互作用（国内 10057050 試験）：本剤投与

グラニセトロンの薬物動態に及ぼす本剤の影響を評価するため、日本人健康成人 22 名を対象に本剤 235 mg とグラニセトロン塩酸塩（GRA）40 µg/kg との併用投与及び GRA 40 µg/kg の単独投与（30 分間単回点滴静脈内投与）を 2 期クロスオーバー法（21～28 日間休薬）で実施したときのグラニセトロンの薬物動態を検討した。

表 2.7.2.2.3.1-1 に示されるように、本剤併用投与時と GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの薬物速度論的パラメータ（平均値）は、 C_{\max} がそれぞれ 30.5 及び 33.0 ng/mL, AUC_{0-t} が 211.0 及び 195.6 ng·hr/mL, AUC_{inf} が 216.9 及び 199.9 ng·hr/mL となり、両投与時で明らかな差異はみられなかった。その他のパラメータに関しても、明らかな違いはみられなかった。分散分析による薬物相互作用の統計学的評価において、グラニセトロンの C_{\max} , AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する併用投与時の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.929（0.841～1.026）、1.067（1.012～1.125）及び 1.072（1.015～1.131）であり（表 2.7.2.2.3.1-2）、いずれもその 90% CI が薬物動態学的な薬物相互作用がないとの判断基準として設定した 0.80～1.25 の範囲内であった。また、 $T_{1/2}$ 及び V_{ss} における単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.054（0.832～1.335）及び 1.009（0.938～1.085）であり（表 2.7.2.2.3.1-3）、両投与で明らかな差はなかった。以上の結果から、本剤のグラニセロンに対する薬物動態学的な薬物相互作用はないと判断した。

表 2.7.2.2.3.1-1 GRA 40 µg/kg と本剤 235 mg の併用投与時及び GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの薬物速度論的パラメータ（10057050）

Treatment	Summary	T_{\max} (hr)	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
Pro-NETU + GRA	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean	0.49	30.5	211.0	216.9	7.64	0.2513	1.909
	SD	0.08	7.2	91.6	98.0	2.87	0.1935	0.297
	Min	0.25	19.2	46.8	45.9	2.20	0.0977	1.406
	Median	0.51	30.4	215.7	220.4	8.32	0.1815	1.819
	Max	0.53	47.9	388.2	409.3	12.34	0.8707	2.658
	CV (%)	16.1	23.5	43.4	45.2	37.5	77.0	15.6
	gMean	0.48	29.7	187.5	191.2	6.94	0.2092	1.888
	gCV (%)	21.4	24.4	59.0	61.4	53.1	61.4	15.2
GRA	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean	0.49	33.0	195.6	199.9	7.13	0.2602	1.887
	SD	0.08	8.3	83.9	88.9	2.61	0.1708	0.249
	Min	0.25	17.9	51.2	50.4	2.36	0.1004	1.454
	Median	0.52	32.6	188.0	189.6	7.54	0.2110	1.873
	Max	0.55	49.3	378.2	398.5	12.17	0.7944	2.290
	CV (%)	16.2	25.3	42.9	44.5	36.6	65.6	13.2
	gMean	0.48	31.9	175.7	178.4	6.59	0.2242	1.871
	gCV (%)	21.6	26.7	54.4	56.2	45.2	56.2	13.6

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.1-1 改変

表 2.7.2.2.3.1-2 グラニセトロンの C_{\max} 及び AUC における単独投与時に対する
本剤併用時の最小二乗幾何平均比 (10057050)

Pharmacokinetic Parameter	Least squares geometric mean*		Ratio of least squares geometric mean**	90% CI
	GRA (combined Pro-NETU)	GRA (single)		
C_{\max} (ng/mL)	29.7	31.9	0.929	0.841 - 1.026
AUC_{0-4} (ng·hr/mL)	187.5	175.7	1.067	1.012 - 1.125
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	191.2	178.4	1.072	1.015 - 1.131

* Natural logarithm; ** GRA (combined Pro-NETU) / GRA (single)

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.5-1 改変

表 2.7.2.2.3.1-3 グラニセトロンの $T_{1/2}$ 及び V_{ss} における単独投与時に対する
本剤併用時の幾何平均比 (10057050)

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean		Ratio of Geometric Mean*	90% CI
	GRA (combined Pro-NETU)	GRA (single)		
$T_{1/2}$ (hr)	6.94	6.59	1.054	0.832 - 1.335
V_{ss} (L/kg)	1.888	1.871	1.009	0.938 - 1.085

* GRA (combined Pro-NETU) / GRA (single)

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.5-2 改変

GRA 併用投与時のホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.3.1-4 及び表 2.7.2.2.3.1-5 に示し、代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.6.3-1 に示した。血漿中ホスネツピタントは、平均値として、本剤投与後 0.32 hr で C_{\max} (7250 ng/mL) に達した後、0.98 hr の $T_{1/2}$ で速やかに消失した。一方、血漿中 NETU は、平均値として、本剤投与後 0.52 hr で速やかに C_{\max} (1145 ng/mL) に達した後、103.3 hr の $T_{1/2}$ で緩徐に消失した。血漿中代謝物 M1, M2 及び M3 は、NETU よりも明らかに低い濃度で推移し、その消失は NETU 同様緩徐であった。ホスネツピタント及び NETU の AUC_{inf} は平均値でそれぞれ 3411 及び 15032 ng·hr/mL であった。GRA 併用投与時のこれらの結果は、本剤 235 mg 単独投与時の薬物動態結果 (第 2.7.2.2.1.1 項) と明らかな違いはみられなかったことから、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。

表 2.7.2.2.3.1-4 本剤 235 mg と GRA の併用投与時におけるホスネツピタントの
薬物速度論的パラメータ (10057050)

Summary	T_{\max} (hr)	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)
N	22	22	22	22	22	22	22
Mean	0.32	7250	3407	3411	0.98	69.9	8.21
SD	0.12	847	411	411	0.20	8.9	1.28
Min	0.22	5700	2629	2636	0.58	55.1	6.15
Median	0.25	7355	3446	3451	0.99	68.1	8.14
Max	0.53	8840	4259	4264	1.40	89.2	12.01
CV (%)	37.6	11.7	12.1	12.1	20.4	12.7	15.6
gMean	0.30	7203	3382	3387	0.96	69.4	8.12
gCV (%)	34.1	11.8	12.4	12.4	21.6	12.4	14.9

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-1 改変

表 2.7.2.2.3.1-5 本剤 235 mg と GRA の併用投与時における NETU の
薬物速度論的パラメータ (10057050)

Summary	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
N	22	22	22	18	22
Mean	0.52	1145	13581	15032	103.3
SD	0.05	324	2949	3469	57.8
Min	0.48	628	9925	11582	44.1
Median	0.51	1075	12720	14036	98.8
Max	0.72	1950	20758	23688	296.8
CV (%)	9.4	28.3	21.7	23.1	55.9
gMean	0.52	1105	13307	14700	91.3
gCV (%)	8.2	27.5	20.4	21.4	53.2

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-2 改変

2.7.2.2.3.2 PALO との薬物相互作用 (海外 NETU-06-27 試験) : NETU 投与

NETU が PALO の薬物動態に及ぼす影響及び PALO が NETU の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、海外健康成人 18 名を対象に、NETU の単独投与 (450 mg : 単回経口)、PALO の単独投与 (0.75 mg : 単回経口) 及び NETU と PALO との併用投与 (単回経口) を 3 期クロスオーバー法 (14 日間以上休薬) で実施したときのパロノセトロン及び NETU の薬物動態を検討した。

NETU が PALO の薬物動態に及ぼす影響の検討において、表 2.7.2.2.3.2-1 に示されるように、PALO 単独投与時と NETU 併用投与時におけるパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ (平均値) は、C_{max} がそれぞれ 1638.4 及び 1863.1 pg/mL、AUC_{last} が 67415 及び 74230 pg·hr/mL、AUC_{inf} が 70813 及び 77254 pg·hr/mL となり、両投与時で明らかな差異はみられなかった。その他のパラメータに関しても、明らかな違いはみられなかった。薬物相互作用を分散分析により統計学的に評価した結果、パロノセトロンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する併用投与時の最小二乗幾何平均比の点推定値 (90% CI) は、それぞれ 115% (106%~126%)、111%

(101%~122%) 及び 110% (100%~121%) であった (表 2.7.2.2.3.2-2)。AUC における点推定値の 90% CI は生物学的同等性基準 (80%~125%) の範囲内であり、C_{max} については、その 90% CI の上限値がわずかに基準を超えた。最小二乗幾何平均比の点推定値から、NETU 併用投与時のパロノセトロンの曝露量は、単独投与時の曝露と比べてわずかに高いことが示唆された。しかし、生物学的同等性基準範囲を考慮すると、この差の臨床的意義は低く、NETU が PALO の薬物動態に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2.3.2-1 PALO 0.75 mg と NETU 450 mg の併用投与時及び PALO 単独投与時におけるパロノセトロン[®]の薬物速度論的パラメータ (NETU-06-27)

Parameter	PALO 0.75 mg	PALO 0.75 mg + NETU 450 mg
N	17	18
C _{max} (pg/mL)	1638.4 ± 415.5	1863.1 ± 487.1
AUC _{last} (pg·hr/mL)	67415 ± 19554	74230 ± 24866
AUC _{inf} (pg·hr/mL)	70813 ± 20415	77254 ± 25402
T _{max} (hr)	5.02 (4.00 - 8.00)	4.50 (3.00 - 6.02)
T _{1/2} (hr)	34.73 (19.61 - 70.46)	36.91 (20.23 - 56.08)

Mean ± SD (except for T_{max} and T_{1/2}, showing median and range)

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 12 改変

表 2.7.2.2.3.2-2 パロノセトロン[®]の AUC 及び C_{max} における単独投与時に対する NETU 併用時の最小二乗幾何平均比 (点推定値及び 90%信頼区間) (NETU-06-27)

Comparison	Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence Interval* (%)	
			Lower	Upper
PALO 0.75 mg + NETU 450 mg vs PALO 0.75 mg	C _{max} (pg/mL)	115.44	105.52	126.28
	AUC _{last} (pg·hr/mL)	110.92	100.64	122.25
	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	110.13	100.09	121.18

* Least squares geometric mean ratio for combination therapy/single dose using ANOVA model with sequence, period, treatment and gender as fixed factors and subject within sequence as a random factor

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 11 改変

PALO が NETU の薬物動態に及ぼす影響の検討において、表 2.7.2.2.3.2-3 に示されるように、NETU 単独投与時と PALO 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (平均値) は、C_{max} がそれぞれ 650.2 及び 659.7 ng/mL, AUC_{last} が 22808 及び 22775 ng·hr/mL, AUC_{inf} が 25927 及び 26241 ng·hr/mL となり、両投与時で差異はみられなかった。その他のパラメータに関しても、明らかな違いはみられなかった。薬物相互作用を分散分析により統計学的に評価した結果、NETU の C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する併用投与時の最小二乗幾何平均比の点推定値 (90% CI) は、それぞれ 97% (82%~116%), 95% (85%~108%) 及び 92% (82%~104%) であった (表 2.7.2.2.3.2-4)。これより C_{max} 及び AUC の 90% CI はいずれも生物学的同等性基準 (80%~125%) の範囲内であったことから、PALO は NETU に対する薬物相互作用はないと考えられた。

表 2.7.2.2.3.2-3 NETU 450 mg と PALO 0.75 mg の併用投与時及び NETU 単独投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-06-27)

Parameter	NETU 450 mg	NETU 450 mg + PALO 0.75 mg
N	18	18
C _{max} (ng/mL)	650.2 ± 257.8	659.7 ± 325.7
AUC _{last} (ng·hr/mL)	22808 ± 7270	22775 ± 10064
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	25927 ± 10156	26241 ± 13219
T _{max} (hr)	4.50 (3.00 - 24.00)	4.50 (3.00 - 23.95)
T _{1/2} (hr)	71.81 (37.10 - 261.61)	78.31 (50.17 - 196.13)

Mean ± SD (except for T_{max} and T_{1/2}, showing median and range)

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 9 改変

表 2.7.2.2.3.2-4 NETU の AUC 及び C_{max} における単独投与時に対する PALO 併用時の最小二乗幾何平均比 (点推定値及び 90%信頼区間) (NETU-06-27)

Comparison	Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence Interval* (%)	
			Lower	Upper
NETU 450 mg + PALO 0.75 mg vs NETU 450 mg	C _{max} (ng/mL)	97.37	81.89	115.77
	AUC _{last} (ng·hr/mL)	95.41	84.68	107.50
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	92.18	81.97	103.66

* Least squares geometric mean ratio for combination therapy/single dose using ANOVA model with sequence, period, treatment and gender as fixed factors and subject within sequence as a random factor

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 8 改変

2.7.2.2.3.3 DEX との薬物相互作用 (海外 PNET-13-63 試験): 本剤投与

本剤が DEX の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、海外健康成人 28 名を対象に、DEX の単独投与 (投与 1 日目: 朝 20 mg, 2~4 日目: 朝夕 8 mg: 経口) 及び DEX (経口) と本剤 (118, 176 又は 235 mg: 30 分間単回点滴静脈内投与) の併用投与を 3 期クロスオーバー法 (28 日間以上休薬) で実施したときの DEX の薬物動態を検討した。

DEX 単独投与時及び本剤併用投与時における投与 1 日目及び 4 日目の薬物速度論的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.3.3-1 及び表 2.7.2.2.3.3-2 に示した。また、DEX の曝露量関連パラメータにおける単独投与時に対する本剤併用投与時の最小二乗幾何平均比を表 2.7.2.2.3.3-3 に示した。

投与 1 日目の DEX の薬物動態において、すべての投与群で T_{max} は 0.75~1 時間 (中央値)、C_{max} は 250.59~258.71 ng/mL の範囲にあった。本剤 (118, 176 及び 235 mg) 併用投与時における AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 1556.37, 1950.27 及び 2037.26 ng·hr/mL (平均) と、いずれも単独投与時 (1319.38 ng·hr/mL) に比べて高値を示し、その値は本剤の用量に応じて上昇した。単独投与時に対する併用投与時のパラメータの最小二乗幾何平均比 (点推定値) から、DEX の C_{max} はほとんど変化しなかったが、AUC₀₋₂₄ は、118, 176 及び 235 mg の本剤併用投与により、それぞれ 1.27, 1.49 及び 1.50 倍に上昇した。

表 2.7.2.2.3.3-1 DEX 20 mg の単独投与時及び本剤併用投与時における投与 1 日目の
DEX の薬物速度論的パラメータ (PNET-13-63)

Parameter	Statistics	Treatment			
		A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	N	28	18	19	17
	Mean	1319.38	1556.37	1950.27	2037.26
	SD	413.09	422.29	585.68	451.31
	CV (%)	31.31	27.13	30.03	22.15
	gMean	1256.95	1503.15	1870.39	1992.34
C _{max} (ng/mL)	N	28	18	19	17
	Mean	250.59	258.71	255.12	256.63
	SD	84.55	59.92	61.53	62.66
	CV (%)	33.74	23.16	24.12	24.42
	gMean	238.57	251.69	248.58	249.17
T _{max} (hr)	N	28	18	19	17
	Min	0.50	0.50	0.50	0.50
	Median	1.00	0.75	1.00	1.00
	Max	2.00	3.00	3.00	2.00
C _{min} (ng/mL)	N	28	18	19	17
	Mean	4.26	10.62	17.08	18.64
	SD	2.97	7.43	9.40	7.43
	CV (%)	69.60	69.93	55.01	39.85
	gMean	3.47	8.90	14.92	17.36
T _{1/2} (hr)	N	28	18	19	17
	Mean	3.68	5.63	6.16	6.37
	SD	0.79	1.18	0.82	0.94
	CV (%)	21.50	20.90	13.26	14.72
	gMean	3.60	5.52	6.11	6.31

A: oral dexamethasone alone

B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU

C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU

D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-3 改変

投与 4 日目の DEX の薬物動態において、すべての投与群で、T_{max} は 1～2 時間（中央値）の範囲にあった。本剤（118, 176 及び 235 mg）併用投与時における C_{max} はそれぞれ 93.92, 97.73 及び 111.17 ng/mL, AUC₈₄₋₁₀₈ はそれぞれ 669.79, 898.07 及び 1013.46 ng·hr/mL と、いずれも単独投与時の C_{max}（63.64 ng·hr/mL）及び AUC₈₄₋₁₀₈（411.36 ng·hr/mL）に比べて高値を示した。単独投与時に対する併用投与時のパラメータの最小二乗幾何平均比（点推定値）から、本剤 118, 176 及び 235 mg の併用投与により、C_{max} はそれぞれ 1.40, 1.58 及び 1.70 倍に上昇し、AUC₈₄₋₁₀₈ はそれぞれ 1.73, 2.21 及び 2.42 倍に上昇した。以上、本剤は 4 日間に渡り DEX の薬物動態に影響を及ぼし、本剤の併用により DEX の曝露量が上昇することが明らかとなった。

表 2.7.2.2.3.3-2 DEX 8 mg（1 日 2 回投与）の単独投与時及び本剤併用投与時における
投与 4 日目（最終投与）の DEX の薬物速度論的パラメータ（PNET-13-63）

Parameter	Statistics	Treatment			
		A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17
AUC ₈₄₋₁₀₈ (ng·hr/mL)	N	28	18	18	17
	Mean	411.36	669.79	898.07	1013.46
	SD	175.63	219.19	367.30	314.67
	CV (%)	42.70	32.72	40.90	31.05
	gMean	377.92	631.80	830.87	959.87
C _{max} (ng/mL)	N	28	18	18	17
	Mean	63.64	93.92	97.73	111.17
	SD	17.42	24.97	38.44	27.48
	CV (%)	27.38	26.58	39.33	24.72
	gMean	61.29	90.81	90.81	107.24
T _{max} (hr)	N	28	18	18	17
	Min	1.00	1.00	1.00	0.97
	Median	2.00	1.00	2.00	1.00
	Max	4.00	6.00	4.00	4.00
C _{min} (ng/mL)	N	28	18	18	17
	Mean	10.52	18.57	29.36	32.98
	SD	5.74	8.22	13.40	14.44
	CV (%)	54.53	44.26	45.62	43.80
	gMean	9.05	16.66	26.46	30.18
T _{1/2} (hr)	N	28	18	18	17
	Mean	4.22	4.92	6.14	6.07
	SD	0.97	1.17	0.95	0.97
	CV (%)	22.90	23.77	15.43	15.92
	gMean	4.12	4.80	6.07	6.00

A: oral dexamethasone alone

B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU

C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU

D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-4 改変

表 2.7.2.2.3.3-3 DEX の AUC, C_{\max} 及び C_{\min} における単独投与時に対する本剤併用投与時の最小二乗幾何平均比 (PNET-13-63)

Dexamethasone dose-normalized Parameter	Geometric mean (geometric standard deviation) : Treatment	Least squares geometric mean ratio*			
		Ratio	Point estimate (%)	90% Confidence interval (%)	
				Lower limit	Upper limit
Day 1					
AUC ₀₋₂₄ /Dose (hr/kL)	62.85 (1.38) : A				
	75.16 (1.32) : B	B/A	126.55	118.80	134.81
	93.52 (1.35) : C	C/A	149.49	140.52	159.04
	99.62 (1.24) : D	D/A	150.10	140.60	160.25
C _{max} /Dose (1/kL)	11.93 (1.37) : A				
	12.58 (1.28) : B	B/A	110.86	100.03	122.87
	12.43 (1.26) : C	C/A	103.46	93.54	114.43
	12.46 (1.29) : D	D/A	96.92	87.15	107.78
C _{min} /Dose (1/kL)	0.17 (1.90) : A				
	0.44 (1.81) : B	B/A	275.83	232.62	327.08
	0.75 (1.71) : C	C/A	420.59	355.94	496.98
	0.87 (1.48) : D	D/A	517.75	434.10	617.52
Day 4					
AUC ₈₄₋₁₀₈ /Dose (hr/kL)	47.24 (1.52) : A				
	78.97 (1.44) : B	B/A	172.86	151.16	197.68
	103.86 (1.51) : C	C/A	220.92	193.28	252.50
	119.98 (1.44) : D	D/A	241.54	210.25	277.48
C _{max} /Dose (1/kL)	7.66 (1.33) : A				
	11.35 (1.31) : B	B/A	140.33	122.16	161.20
	11.35 (1.49) : C	C/A	158.15	137.75	181.57
	13.40 (1.34) : D	D/A	170.25	147.53	196.46
C _{min} /Dose (1/kL)	1.13 (1.78) : A				
	2.08 (1.66) : B	B/A	199.86	170.51	234.26
	3.31 (1.63) : C	C/A	282.00	240.73	330.34
	3.77 (1.57) : D	D/A	323.00	274.08	380.65

* From ANOVA model with fixed factors for period and treatment and a random factor for subject

A: oral dexamethasone alone

B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU

C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU

D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR 2. Synopsis Table 改変

2.7.2.2.3.4 DEX との薬物相互作用 (海外 NEPA-14-39 試験) : NETU 投与

NETU の CYP3A 酵素活性に対する阻害作用の 4 日目以降の持続性を評価するため、海外健康成人 24 名を対象に、その基質薬である DEX の単独投与 (投与 1 日目 : 12 mg, 2~4, 6, 8 及び 10 日目 : 8 mg : 経口) 及び DEX と NETU-PALO 用量固定配合剤 (NETU-PALO FDC) (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) との併用投与 (経口) を 2 期クロスオーバー法 (35 日間以上休薬) で実施し、DEX の投与 10 日目までの薬物動態を検討した。

表 2.7.2.2.3.4-1 に示されるように、投与 1~6 日目では、DEX 単独投与時と比較して、NETU-PALO FDC 併用投与時で DEX の曝露に関するパラメータ (AUC_{last} , C_{\max} 及び C_{\min}) の明らかな上昇が認められ、 $T_{1/2}$ も延長した。しかし、投与 8 日目では、これらのパラメータの両投与間の差は明らかに縮小し、投与 10 日目では、これらのパラメータは両投与間でほぼ同程度となった。分散分析による統計学的比較においても、主評価パラメータである AUC_{last} の DEX 単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比は、投与 8 日目に、その 90% CI

の上限値が生物学的同等性基準値（125%）をわずかに超える程度となり、投与 10 日目に、その 90% CI が生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内となった（表 2.7.2.2.3.4-2）。 C_{\max} 及び $T_{1/2}$ においても、投与 8 日目以降に両パラメータの 90% CI が生物学的同等性基準の範囲内となった（表 2.7.2.6.3-1）。以上の結果から、NETU 単回経口投与後の CYP3A 酵素活性に対する阻害作用は、投与 8 日目以降にほぼ認められなくなることが示唆された。

表 2.7.2.2.3.4-1 DEX（12 又は 8 mg）単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における投与 1～10 日目の DEX の薬物速度論的パラメータ（NEPA-14-39）

Day	Treatment (N=24)	AUC _{last} (ng·hr/mL) Mean ± SD	C _{max} (ng/mL) Mean ± SD	C _{min} (ng/mL) Mean ± SD	T _{max} (hr) Median (range)	T _{1/2} (hr) Mean ± SD
Day 1	DEXA	689.50 ± 197.70	126.59 ± 36.26	2.61 ± 1.62	1.00 (0.50 - 3.00)	4.31 ± 0.47
	DEXA+NEPA	1083.06 ± 259.19	122.77 ± 31.02	13.19 ± 4.22	1.00 (0.50 - 3.00)	7.66 ± 0.69
Day 4	DEXA	303.68 ± 76.20	62.52 ± 16.08	1.25 ± 0.47	1.00 (0.50 - 2.00)	4.09 ± 0.65
	DEXA+NEPA	725.76 ± 152.27	94.69 ± 16.72	6.28 ± 2.46	1.00 (0.50 - 3.00)	6.37 ± 0.67
Day 6	DEXA	385.94 ± 88.43	72.45 ± 15.93	1.76 ± 0.89	1.00 (0.50 - 2.00)	4.77 ± 0.56
	DEXA+NEPA	573.42 ± 121.32	94.78 ± 26.91	4.11 ± 1.78	1.50 (0.50 - 3.00)	5.78 ± 0.68
Day 8	DEXA	431.79 ± 93.08	84.89 ± 23.94	2.08 ± 1.04	1.00 (0.50 - 2.00)	4.91 ± 0.59
	DEXA+NEPA	521.79 ± 126.55	90.09 ± 26.46	3.17 ± 1.61	1.00 (0.50 - 3.00)	5.32 ± 0.71
Day 10	DEXA	459.12 ± 101.12	88.27 ± 25.49	2.51 ± 1.15	1.00 (0.50 - 4.00)	5.15 ± 0.63
	DEXA+NEPA	514.58 ± 133.95	87.05 ± 24.70	3.03 ± 1.53	1.00 (0.50 - 4.00)	5.25 ± 0.56

DEXA: Dexamethasone alone; DEXA+NEPA: Dexamethasone administered with NETU-PALO FDC

第 5.3.3.1.4 項 NEPA-14-39 CSR Table 11.4.2.1 改変

表 2.7.2.2.3.4-2 投与 1～10 日目の DEX の AUC_{last} における単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比（NEPA-14-39）

Day	Treatment	AUC _{last} (ng·hr/mL)	Point estimate** (%)	90% CI Lower limit** (%)	90% CI Upper limit** (%)
Day 1	DEXA	664.26	158.45	150.98	166.29
	DEXA+NEPA	1052.53			
Day 4	DEXA	295.13	240.93	229.96	252.42
	DEXA+NEPA	711.07			
Day 6	DEXA	376.08	149.39	143.05	156.00
	DEXA+NEPA	561.81			
Day 8	DEXA	422.48	120.23	115.51	125.16
	DEXA+NEPA	507.96			
Day 10	DEXA	448.71	111.13	107.23	115.17
	DEXA+NEPA	498.66			

DEXA: Dexamethasone alone; DEXA+NEPA: Dexamethasone administered with NETU-PALO FDC

* Geometric mean; ** Least squares geometric mean ratio of AUC_{last} (DEXA+NEPA/DEXA)

第 5.3.3.1.4 項 NEPA-14-39 CSR Table 11.4.2.2 改変

2.7.2.2.3.5 ミダゾラム及びエリスロマイシンとの薬物相互作用（海外 NP16599 試験）：NETU 投与

NETU が CYP3A の基質薬であるミダゾラム（経口投与）の薬物動態に及ぼす影響を評価するために、海外健康成人 10 名を対象に、ミダゾラム 7.5 mg 単独投与、NETU 300 mg 単独投与及び

ミダゾラムと NETU との併用投与を 3 期クロスオーバー法（3 週間以上休薬）で実施したときのミダゾラム及び NETU の薬物動態を検討した。

ミダゾラム単独投与時及び NETU 併用投与時におけるミダゾラムの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.5-1 に示した。この結果から、ミダゾラム単独投与時と比較して、NETU 併用投与時ではミダゾラムの曝露量が明らかに高くなり、NETU の併用により平均値で C_{\max} が約 1.4 倍、 AUC_{inf} が約 2.5 倍上昇することが示された。 $T_{1/2}$ も併用により約 1.6 倍延長した。NETU の併用によるミダゾラムの明らかな曝露量の上昇は、分散分析による C_{\max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の結果からも確認された（表 2.7.2.2.3.5-2）。

一方、ミダゾラム併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータは NETU 単独投与時と比較して明らかな差異が認められず、NETU の薬物動態はミダゾラムの影響を受けないことが示唆された（表 2.7.2.2.3.5-3 及び表 2.7.2.2.3.5-4）。

表 2.7.2.2.3.5-1 ミダゾラム 7.5 mg 単独投与時及び NETU 300 mg 併用投与時におけるミダゾラムの薬物速度論的パラメータ（NP16599）

Treatment		C_{\max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
Midazolam alone	N	10	10	10
	Mean	29.1	122	3.75
	SD	13.9	47.2	1.40
	Min	14.3	45.5	1.84
	Max	65.7	209	6.32
	CV (%)	47.7	38.6	37.2
Midazolam + NETU	N	10	10	10
	Mean	40.6	298	6.16
	SD	20.2	162	1.44
	Min	19.1	91.8	3.73
	Max	80.8	549	8.53
	CV (%)	49.8	54.4	23.3

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 7 改変

表 2.7.2.2.3.5-2 ミダゾラムの C_{\max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する NETU 併用投与時の最小二乗幾何平均比（NP16599）

Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)
	Midazolam alone	Midazolam + NETU		
C_{\max} (ng/mL)	29.1	40.6	136	116 - 159
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	122	298	226	189 - 270

* Ratio for [Midazolam + NETU] / [Midazolam alone]

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 8 改変

表 2.7.2.2.3.5-3 NETU 300 mg 単独投与時及びミダゾラム 7.5 mg 併用投与時における
NETU の薬物速度論的パラメータ (NP16599)

Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
NETU alone	N	10	10	10
	Mean	479	18800	67.03
	SD	120	6110	27.89
	Min	269	10200	30.36
	Max	615	33600	119.70
	CV (%)	25.0	32.5	41.6
NETU + Midazolam	N	10	10	10
	Mean	440	17000	64.14
	SD	86.3	4880	16.16
	Min	299	9080	37.70
	Max	544	25400	97.39
	CV (%)	19.6	28.7	25.2

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 5 改変

表 2.7.2.2.3.5-4 NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する
ミダゾラム併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)

Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)
	NETU alone	NETU + Midazolam		
C _{max} (ng/mL)	479	440	92.9	82.4 - 105
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18800	17000	90.6	79.9 - 103

* Ratio for [NETU + Midazolam] / [NETU alone]

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 6 改変

CYP3A の基質薬であるエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす NETU の影響を評価するために、健康成人 10 名を対象に、エリスロマイシン単独投与 (500 mg : 単回経口)、NETU 単独投与 (300 mg : 単回経口) 及びエリスロマイシンと NETU との併用投与 (単回経口) を 3 期クロスオーバー法 (3 週間以上休薬) で実施したときのエリスロマイシン及び NETU の薬物動態を検討した。

エリスロマイシン単独投与時及び NETU 併用投与時におけるエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.5-5 に示した。この結果から、エリスロマイシン単独投与時と比較して、NETU 併用投与時ではエリスロマイシンの曝露量が高くなり、NETU の併用により平均値で C_{max} 及び AUC_{inf} がともに約 1.3 倍上昇することが示された。NETU の併用によるエリスロマイシンの明らかな曝露量の上昇は、分散分析による C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の結果からも確認された (表 2.7.2.2.3.5-6)。

一方、エリスロマイシン併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータは NETU 単独投与時と比較して明らかな差異が認められず、NETU の薬物動態はエリスロマイシンの影響を受けないことが示唆された (表 2.7.2.2.3.5-7 及び表 2.7.2.2.3.5-8)。

表 2.7.2.2.3.5-5 エリスロマイシン 500 mg 単独投与時及び NETU 300 mg 併用投与時におけるエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータ (NP16599)

Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
Erythromycin alone	N	10	9	9
	Mean	766	2240	1.95
	SD	780	1730	0.48
	Min	36.4	417	1.34
	Max	2550	5460	2.93
	CV (%)	102	77.4	24.7
Erythromycin + NETU	N	10	10	10
	Mean	985	2890	2.28
	SD	656	1720	0.34
	Min	126	623	1.81
	Max	2240	5790	2.88
	CV (%)	66.6	59.5	15.1

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 11 改変

表 2.7.2.2.3.5-6 エリスロマイシンの C_{max} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する NETU 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)

Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)
	Erythromycin alone	Erythromycin + NETU		
C _{max} (ng/mL)	766	985	192	102 - 363
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	2240	2890	156	80.4 - 302

* Ratio for [Erythromycin + NETU] / [Erythromycin alone]

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 12 改変

表 2.7.2.2.3.5-7 NETU 300 mg 単独投与時及びエリスロマイシン 500 mg 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NP16599)

Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
NETU alone	N	10	10	10
	Mean	384	16200	61.83
	SD	114	4550	33.89
	Min	200	8730	28.25
	Max	585	22800	147.76
	CV (%)	29.7	28.1	54.8
NETU + Erythromycin	N	10	10	10
	Mean	453	14100	53.50
	SD	131	3600	19.53
	Min	247	7090	26.83
	Max	690	19200	94.58
	CV (%)	29.0	25.5	36.5

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 9 改変

表 2.7.2.2.3.5-8 NETU の C_{\max} 及び AUC_{\inf} における単独投与時に対するエリスロマイシン併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NP16599)

Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)
	NETU alone	NETU + Erythromycin		
C_{\max} (ng/mL)	384	453	118	97.1 - 144
AUC_{\inf} (ng·hr/mL)	16200	14100	87.7	75.8 - 101

* Ratio for [NETU + Erythromycin] / [NETU alone]

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 10 改変

2.7.2.2.3.6 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの薬物相互作用 (海外 NETU-10-08 試験) : NETU 投与

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評価するために、海外健康成人女性 24 名を対象に、Microgynon[®]単独投与 [2 錠 (1 錠中にエチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg を含有) : 単回経口] 及び Microgynon[®] と NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) との併用投与 (単回経口) を 2 期クロスオーバー法 (28 日休薬) で実施したときの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を検討した。

Microgynon[®]単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるエチニルエストラジオールの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.6-1 に示した。 C_{\max} は Microgynon[®]単独投与時と NETU-PALO FDC 併用投与時ではほぼ同程度の値であり、AUC は Microgynon[®]単独投与時と比較して NETU-PALO FDC 併用投与時では若干高かった。 $T_{1/2}$ は両投与で明らかな差異はなかった。また、分散分析により統計学的に比較した結果 (表 2.7.2.2.3.6-2)、エチニルエストラジオールのパラメータにおける Microgynon[®]単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (点推定値) は、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{\inf} でそれぞれ 105.09%、116.05%及び 112.09%であった。その 90% CI は、 C_{\max} 及び AUC_{\inf} で生物学的同等性基準 (80%~125%) の範囲内であり、 AUC_{last} でその上限が 126.79%と基準の上限値をわずかに上回った。以上の結果から、NETU はエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2.3.6-1 Microgynon®単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における
エチニルエストラジオールの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-08)

Pharmacokinetic parameters of Ethinylestradiol		T	R
	N	24	24
AUC _{last} (pg·hr/mL)	gMean (gSD)	1006 (1.43)	867.0 (1.44)
	Mean ± SD (CV%)	1071 ± 397.0 (37.1)	928.3 ± 383.2 (41.3)
	Min - Max	555.4 - 2051	525.7 - 2139
	N	24	24
AUC _{inf} (pg·hr/mL)	gMean (gSD)	1158 (1.40)	1033 (1.39)
	Mean ± SD (CV%)	1224 ± 428.7 (35.0)	1091 ± 400.9 (36.7)
	Min - Max	625.8 - 2234	616.3 - 2340
	N	24	24
C _{max} (pg/mL)	gMean (gSD)	117.2 (1.28)	111.5 (1.32)
	Mean ± SD (CV%)	120.6 ± 28.3 (23.5)	115.6 ± 30.9 (26.7)
	Min - Max	65.7 - 181.7	69.3 - 170.0
	N	24	24
T _{max} (hr)	Median	1.34	1.33
	Min - Max	1.00 - 2.50	0.750 - 2.50
	N	24	24
T _{1/2} (hr)	gMean (gSD)	11.7 (1.60)	10.4 (1.53)
	Mean ± SD (CV%)	13.3 ± 8.74 (65.9)	11.4 ± 5.20 (45.7)
	Min - Max	6.85 - 48.8	3.56 - 26.7

R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)

T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-1 改変

表 2.7.2.2.3.6-2 エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC における Microgynon®
単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-08)

Pharmacokinetic parameter of ethinylestradiol	Ratio	Point estimate* (%)	90% CI* (%)
AUC _{last}	T/R	116.05	106.21 - 126.79
AUC _{inf}	T/R	112.09	102.80 - 122.22
C _{max}	T/R	105.09	98.33 - 112.32

R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)

T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)

* Ratio of least squares means

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-5 改変

Microgynon®単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるレボノルゲストレルの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.6-3 に示した。C_{max} は Microgynon®単独投与時と NETU-PALO FDC 併用投与時でほぼ同程度の値であったが、AUC は Microgynon®単独投与時と比較して NETU-PALO FDC 併用投与時で高く、T_{1/2} も併用投与時でやや長かった。また、分散分析による統計学的比較の結果 (表 2.7.2.2.3.6-4)、レボノルゲストレルのパラメータにおける Microgynon®単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (点推定値) は、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 98.06%、146.21%及び 139.55%であった。その 90% CI は C_{max} のみ生物学的同等性基準 (80%~125%) の範囲内であった。以上の結果から、NETU の併用によりレボノルゲストレルの曝露量が AUC として約 1.4 倍に上昇したが、有効性及び安全性の観点から、その上昇の程度に臨床的意義は低いと考えられた。

表 2.7.2.2.3.6-3 Microgynon®単独投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における
レボノルゲストレルの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-08)

Pharmacokinetic parameters of levonorgestrel		T	R
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	24	24
	gMean (gSD)	71.3 (2.00)	48.7 (2.01)
	Mean ± SD (CV%)	87.4 ± 54.1 (61.9)	60.0 ± 37.0 (61.7)
	Min - Max	16.8 - 244.3	10.2 - 152.0
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	24	24
	gMean (gSD)	95.3 (1.90)	68.3 (1.89)
	Mean ± SD (CV%)	113.1 ± 63.5 (56.2)	80.4 ± 42.4 (52.7)
	Min - Max	20.0 - 307.7	12.8 - 192.4
C _{max} (ng/mL)	N	24	24
	gMean (gSD)	7.60 (1.45)	7.75 (1.44)
	Mean ± SD (CV%)	8.11 ± 2.93 (36.1)	8.23 ± 2.79 (33.9)
	Min - Max	4.11 - 13.4	3.42 - 13.4
T _{max} (hr)	N	24	24
	Median	1.00	1.00
	Min - Max	0.750 - 1.67	0.750 - 1.67
T _{1/2} (hr)	N	24	24
	gMean (gSD)	24.2 (1.79)	16.7 (1.91)
	Mean ± SD (CV%)	27.5 ± 12.7 (46.3)	19.4 ± 9.13 (47.0)
	Min - Max	3.58 - 65.2	2.57 - 41.0

R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)

T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-2 改変

表 2.7.2.2.3.6-4 レボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC における Microgynon®単独投与時
に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-08)

Pharmacokinetic parameter of levonorgestrel	Ratio	Point estimate* (%)	90% CI* (%)
AUC _{last}	T/R	146.21	129.38 - 165.22
AUC _{inf}	T/R	139.55	123.55 - 157.61
C _{max}	T/R	98.06	92.53 - 103.92

R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)

T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)

* Ratio of least squares means

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-6 改変

2.7.2.2.3.7 ドセタキセル、エトポシド及びシクロホスファミドとの薬物相互作用 (海外 NETU-10-09 試験) : NETU 投与

ドセタキセルの薬物動態に及ぼす NETU の影響を評価するために、海外癌患者 8 名を対象に、第 I 期 (投与 1 日目) に NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg : 単回経口投与) とドセタキセル (75~100 mg/m² : 1.5 時間の点滴静脈内投与) との併用投与を実施し、21 日間以上の休薬の後、第 II 期 (投与 1 日目) に PALO (0.5 mg : 単回経口投与) とドセタキセルとの併用投与を実施 (又は、その逆の順序で実施) したときの、それぞれの併用投与時におけるドセタキセルの薬物動態を検討した。

PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるドセタキセルの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.7-1 に示した。NETU-PALO FDC 併用投与時のドセタキセルの C_{max} 及び AUC_{last} は、PALO 併用投与時と比べて、幾何平均値でそれぞれ約 50%及び約 40%高かった。T_{1/2}

及び投与 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間 (MRT_{inf}) に両投与での差異はみられなかった。また、分散分析による比較解析の結果 (表 2.7.2.2.3.7-2), ドセタキセルのパラメータにおける PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比は, C_{max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 149.01%及び 135.16%であり, いずれの 90% CI の上限値も生物学的同等性の基準値 (125%) を超えた。これらの結果から, NETU がドセタキセルの薬物動態に影響を及ぼし, NETU の併用によりドセタキセルの曝露量が上昇する可能性が示唆されたが, その上昇の程度から薬物相互作用の程度として弱い阻害と考えられた。

表 2.7.2.2.3.7-1 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における
ドセタキセルの薬物速度論的パラメータ (NETU-10-09)

Treatment	Statistic	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	MRT_{inf} (hr)
Docetaxel with NETU-PALO FDC (N=8)	N	8	8	8	6	6	6	6
	Mean	1.06	3119	5610	5063	16.40	31.41	7.635
	SD	0.61	625.5	2093	1827	3.74	12.52	1.877
	CV (%)	57.3	20.1	37.3	36.1	22.8	39.8	24.6
	Min	0.5	1830	3250	3340	10.4	16.9	5.59
	Median	1.00	3246	5570	4447	17.11	31.83	7.355
	Max	1.8	3820	8840	7540	20.7	45.4	11.0
	gMean	-	3053	5264	4806	-	29.17	7.459
	gCV (%)	-	23.6	40.0	36.1	-	45.5	23.5
Docetaxel with PALO (N=7)	N	7	7	7	3	3	3	3
	Mean	1.14	2093	3941	4398	16.82	34.52	7.431
	SD	0.63	616.4	1019	1368	3.39	10.61	2.031
	CV (%)	54.8	29.5	25.8	31.1	20.1	30.7	27.3
	Min	0.5	1340	2850	3420	13.6	23.0	5.53
	Median	1.50	1989	3588	3812	16.46	36.72	7.191
	Max	2.0	3030	5700	5960	20.4	43.9	9.57
	gMean	-	2018	3838	4268	-	33.32	7.248
	gCV (%)	-	29.6	24.8	30.1	-	34.3	28.0

-: Statistic not relevant

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 14 改変

表 2.7.2.2.3.7-2 ドセタキセルの C_{max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する
NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-09)

Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI	
		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)		Lower limit	Upper limit
Docetaxel	AUC_{inf}	8.63 (NC)	8.42 (NC)	124.36	NC	NC
	AUC_{last}	8.57 (0.11)	8.27 (0.11)	135.16	98.90	184.71
	C_{max}	8.03 (0.11)	7.64 (0.11)	149.01	108.50	204.66

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 15 改変

エトポシドの薬物動態に及ぼす NETU の影響を評価するために, 海外癌患者 12 名を対象に, 第 I 期 (投与 1 日目) に NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg : 単回経口投与) とエトポシド (35~100 mg/m² : 1.5 時間の点滴静脈内投与) との併用投与を実施し, 21 日間以上の休薬の後, 第 II 期 (投与 1 日目) に PALO (0.5 mg : 単回経口投与) とエトポシドとの併用投与を実

施（又は、その逆の順序で実施）したときの、それぞれの併用投与時におけるエトポシドの薬物動態を検討した。

PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるエトポシドの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.7-3 に示した。NETU-PALO FDC 併用投与時のエトポシドの AUC_{last} は、PALO 併用投与時と比べて、幾何平均値で約 21%高かったが、 C_{max} 及び AUC_{inf} は両投与で同程度であった。 $T_{1/2}$ は NETU-PALO FDC 併用投与時の方が約 1 時間長かった。また、分散分析による比較解析の結果（表 2.7.2.2.3.7-4）、エトポシドのパラメータにおける PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比は、 C_{max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 110.20%及び 128.00%であり、いずれの 90% CI の上限値も生物学的同等性の基準値（125%）を超えた。これらの結果から、NETU とエトポシドとの薬物相互作用は否定できなかったものの、NETU の併用によるエトポシドの薬物動態への影響の程度としては小さいと考えられた。

表 2.7.2.2.3.7-3 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における
エトポシドの薬物速度論的パラメータ（NETU-10-09）

Treatment	Statistic	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	MRT_{inf} (hr)
Etoposide with NETU-PALO FDC (N=12)	N	12	12	12	9	10	9	9
	Mean	1.52	18.36	122.1	111.5	6.62	1.807	7.265
	SD	0.71	3.500	47.91	21.45	1.69	0.4630	1.523
	CV (%)	46.7	19.1	39.2	19.2	25.5	25.6	21.0
	Min	0.5	13.4	75.4	79.5	4.9	1.25	5.71
	Median	1.50	18.28	111.6	116.5	5.92	1.834	6.745
	Max	2.5	25.3	258	143	10.1	2.64	10.7
	gMean	-	18.07	115.8	109.6	-	1.756	7.139
	gCV (%)	-	18.7	32.8	20.1	-	25.7	19.5
Etoposide with PALO (N=12)	N	12	12	12	10	10	10	10
	Mean	1.77	17.73	99.26	111.3	5.63	1.898	7.266
	SD	0.68	2.601	26.47	26.65	1.19	0.4610	1.781
	CV (%)	38.3	14.7	26.7	23.9	21.2	24.3	24.5
	Min	0.5	11.7	52.3	76.8	4.2	1.34	5.80
	Median	1.75	17.78	98.25	107.6	5.38	1.851	6.535
	Max	3.5	21.9	151	164	8.3	2.80	10.7
	gMean	-	17.54	95.90	108.6	-	1.850	7.092
	gCV (%)	-	15.9	28.5	23.8	-	24.4	22.9

-: Statistic not relevant

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 17 改変

表 2.7.2.2.3.7-4 エトポシドの C_{max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する
NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比（NETU-10-09）

Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI	
		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)		Lower limit	Upper limit
Etoposide	AUC_{inf}^*	4.74 (0.09)	4.51 (0.09)	125.22	98.53	159.13
	AUC_{inf}	4.64 (0.05)	4.61 (0.05)	103.45	89.87	119.08
	AUC_{last}	4.78 (0.08)	4.53 (0.08)	128.00	105.28	155.62
	C_{max}	2.93 (0.05)	2.83 (0.05)	110.20	95.99	126.53

* Result including unreliable AUC_{inf} values for Patients 91008 and 96002

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 18 改変

NETU がシクロホスファミドの薬物動態に及ぼす影響を評価するために、海外癌患者 10 名を対象に、第 I 期（投与 1 日目）に NETU-PALO FDC（NETU 300 mg/PALO 0.5 mg：単回経口投与）とシクロホスファミド（500～1000 mg/m²：1.5 時間の点滴静脈内投与）との併用投与を実施し、21 日間以上の休薬の後、第 II 期（投与 1 日目）に PALO（0.5 mg：単回経口投与）とシクロホスファミドとの併用投与を実施（又は、その逆の順序で実施）したときの、それぞれの併用投与時におけるシクロホスファミドの薬物動態を検討した。

PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時におけるシクロホスファミドの薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.7-5 に示した。NETU-PALO FDC 併用投与時のシクロホスファミドの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、PALO 併用投与時と比べて、幾何平均値でそれぞれ 8%、14% 及び 14% 高い結果であった。T_{1/2} は NETU-PALO FDC 併用投与時の方がわずかに長かった。また、分散分析による比較解析の結果（表 2.7.2.2.3.7-6）、シクロホスファミドのパラメータにおける PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比は、C_{max} 及び AUC_{last}、AUC_{inf} でそれぞれ 127.36%、119.52% 及び 120.12% であり、いずれの 90% CI の上限値も生物学的同等性の基準値（125%）を超えた。これらの結果から、NETU とシクロホスファミドとの薬物相互作用の可能性が示唆されたが、NETU のシクロホスファミドの薬物動態に及ぼす影響の程度としては小さいと考えられた。

表 2.7.2.2.3.7-5 PALO 併用投与時及び NETU-PALO FDC 併用投与時における
シクロホスファミドの薬物速度論的パラメータ（NETU-10-09）

Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)
Cyclophosphamide with NETU-PALO FDC (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	1.14	307.4	525.9	533.3	5.59	2.883	6.550
	SD	0.59	323.6	408.4	417.0	1.43	1.341	2.884
	CV (%)	51.8	105.3	77.7	78.2	25.6	46.5	44.0
	Min	0.5	15.5	179	182	3.6	1.26	2.29
	Median	1.48	182.1	372.3	380.5	5.21	2.755	6.890
	Max	2.0	783	1530	1560	8.1	4.89	9.67
	gMean	-	135.8	426.4	432.1	-	2.580	5.847
	gCV (%)	-	311.9	72.4	72.4	-	54.9	57.9
Cyclophosphamide with PALO (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	1.07	285.5	475.6	480.0	5.02	3.267	6.142
	SD	0.59	334.0	415.3	420.8	0.77	1.427	2.109
	CV (%)	55.2	117.0	87.3	87.7	15.3	43.7	34.3
	Min	0.5	25.1	199	200	4.1	1.37	2.66
	Median	1.03	114.6	293.9	297.3	5.08	3.325	6.825
	Max	1.8	953	1540	1560	6.2	5.09	9.87
	gMean	-	125.4	375.3	378.5	-	2.945	5.775
	gCV (%)	-	271.8	74.9	74.9	-	53.7	40.2

-: Statistic not relevant

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 20 改変

表 2.7.2.2.3.7-6 シクロホスファミドの C_{\max} 及び AUC における PALO 併用投与時に対する
NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-09)

Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI	
		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)		Lower limit	Upper limit
Cyclo- phosphamide	AUC _{inf}	6.06 (0.15)	5.88 (0.15)	120.12	81.58	176.89
	AUC _{last}	6.05 (0.15)	5.87 (0.15)	119.52	81.03	176.28
	C_{\max}	4.93 (0.44)	4.69 (0.44)	127.36	40.17	403.75

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 21 改変

2.7.2.2.3.8 ジゴキシンの薬物相互作用 (海外 NETU-07-01 試験) : NETU 投与

NETU が P-gp の典型基質薬であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価するために、海外健康成人 16 名を対象に、ジゴキシンの反復経口投与期間 (投与 1 日目に 0.5 mg を 3 回投与、2～12 日目に 0.25 mg を 1 日 1 回投与) の投与 8 日目に NETU 450 mg を併用 (単回経口) したときの、ジゴキシンの単独投与期と NETU 併用投与期におけるジゴキシンの薬物動態を検討した。NETU の平均最低血漿中濃度における日間の変動から、投与 6～8 日目には定常状態にあると考えられた。

ジゴキシンの単独投与期及び NETU 併用投与期におけるジゴキシンの定常状態での薬物速度論的パラメータ及び尿中排泄率をそれぞれ表 2.7.2.2.3.8-1 及び表 2.7.2.2.3.8-3 に示し、また、分散分析によるジゴキシンの薬物速度論的パラメータにおけるジゴキシンの単独投与期に対する NETU 併用投与期の最小二乗幾何平均比を表 2.7.2.2.3.8-2 に示した。

ジゴキシンの単独投与期に対する NETU 併用投与期の AUC₀₋₂₄、 C_{\max} 及び C_{\min} の最小二乗幾何平均比は、点推定値でそれぞれ 104.13%、108.97% 及び 96.65% であった。AUC₀₋₂₄ 及び C_{\min} は、その 90% CI が生物学的同等性基準 (80%～125%) の範囲内にあり、 C_{\max} はその 90% CI の上限値が基準の 125% をわずかに超えた程度であった。ジゴキシンの尿中排泄率は、ジゴキシンの単独投与期で 55%、NETU 併用投与期で 57% と両投与期で同程度であった。以上の結果より、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ことが示唆された。

表 2.7.2.2.3.8-1 ジゴキシシン 0.25 mg/day の単独投与期及び NETU 450 mg 併用投与期におけるジゴキシシンの薬物速度論的パラメータ (NETU-07-01)

Pharmacokinetic parameter at steady-state	Statistic	Digoxin alone (Day 6: Reference) N=16	Digoxin with NETU (Day 8: Test) N=16
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Mean (SD)	10.96 (2.39)	11.37 (2.38)
	gMean (gSD)	10.69 (1.27)	11.13 (1.24)
	Median	10.63	11.35
	Min - Max	5.72 - 15.01	6.80 - 16.43
C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	1.129 (0.334)	1.239 (0.285)
	gMean (gSD)	1.092 (1.29)	1.190 (1.40)
	Median	1.003	1.280
	Min - Max	0.848 - 2.057	0.365 - 1.700
C _{min} (ng/mL)	Mean (SD)	0.322 (0.055)	0.314 (0.074)
	gMean (gSD)	0.318 (1.19)	0.307 (1.25)
	Median	0.318	0.303
	Min - Max	0.231 - 0.439	0.212 - 0.496
T _{max} (hr)	Median	1.00	1.00
	Min - Max	0.50 - 1.50	0.50 - 1.50
T _{1/2} (hr)	Mean (SD)	22.49 (12.37)	34.02 (34.64)
	gMean (gSD)	20.11 (1.60)	26.34 (1.91)
	Median	19.46	23.97
	Min - Max	7.30 - 59.03	12.58 - 153.34

第 5.3.3.4.5 項 NETU-07-01 CSR Table 11.4-2 改変

表 2.7.2.2.3.8-2 ジゴキシシンの薬物速度論的パラメータにおける単独投与期に対する NETU 併用投与期の最小二乗幾何平均比 (NETU-07-01)

Pharmacokinetic parameter at steady-state	Least square geometric mean ratio (%) [Test/Reference]	
	Point estimate	90% CI
AUC ₀₋₂₄	104.13	95.86 - 113.11
C _{max}	108.97	90.30 - 131.49
C _{min}	96.65	88.84 - 105.14

Test: Digoxin with NETU (Day 8); Reference: Digoxin alone (Day 6)

第 5.3.3.4.5 項 NETU-07-01 CSR Table 11.4-7 改変

表 2.7.2.2.3.8-3 ジゴキシシン 0.25 mg/day の単独投与期及び NETU 450 mg 併用投与期におけるジゴキシシンの尿中排泄率 (NETU-07-01)

Pharmacokinetic parameter at steady state	Visit (Treatment)	Total (N=16)
Ae ₀₋₂₄ (μg)	Day 6 (Digoxin alone)	137.3 ± 40.4
	Day 8 (Digoxin + NETU)	142.7 ± 33.7
fe ₀₋₂₄ (% of dose)	Day 6 (Digoxin alone)	54.93 ± 16.15
	Day 8 (Digoxin + NETU)	57.08 ± 13.49

Mean ± SD

第 5.3.3.4.5 項 NETU-07-01 CSR Table 11.4-5 改変

2.7.2.2.3.9 ケトコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用 (海外 NETU-10-11 試験) : NETU 投与

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評価するために、海外健康成人 17 名を対象に、NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) 単独投与 (単回経口) 及び NETU-PALO FDC (投与 1 日目) とケトコナゾール (400 mg/day, 投与-2 日目~10 日

目)の併用投与(経口)を2期クロスオーバー法(28日間以上休薬)にて実施し、NETU-PALO FDC 単独投与時とケトコナゾール併用投与時における NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態を検討した。

NETU-PALO FDC 単独投与時及びケトコナゾール併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.9-1 に示し、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.6.3-1 に示した。また、分散分析による NETU の薬物速度論的パラメータにおける NETU-PALO FDC 単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の最小二乗幾何平均比を表 2.7.2.2.3.9-2 に示した。

NETU の薬物速度論的パラメータにおいて、 C_{\max} は平均で NETU-PALO FDC 単独投与時 (546.0 ng/mL) よりもケトコナゾール併用投与時 (650.2 ng/mL) の方が高く、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} も平均で NETU-PALO FDC 単独投与時 (それぞれ 16072 及び 17971 ng·hr/mL) よりもケトコナゾール併用投与時 (それぞれ 28494 及び 43459 ng·hr/mL) の方が有意に高かった。 $T_{1/2}$ は平均で NETU-PALO FDC 単独投与時 (86.6 hr) よりもケトコナゾール併用投与時 (156.6 hr) の方が長く、 T_{\max} は両投与で明らかな違いはなかった。また、NETU-PALO FDC 単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の最小二乗幾何平均比は C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 125%、180%及び 240%であり、この結果から、ケトコナゾールとの併用により、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 1.25 倍、1.80 倍及び 2.40 倍に上昇することが示された。

代謝物 M1 及び M3 に関して、 C_{\max} 及び AUC_{last} はケトコナゾール併用投与時の方が低かったが、 $T_{1/2}$ はケトコナゾール併用投与時の方が長く、 AUC_{inf} もケトコナゾール併用投与時の方が高かった。代謝物 M2 に関して、 C_{\max} はケトコナゾール併用投与時の方が低かったが、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は両投与で類似していた。 $T_{1/2}$ はケトコナゾール併用投与時の方が長かった。

表 2.7.2.2.3.9-1 NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 単独投与時及びケトコナゾール 400 mg/day 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-11)

Pharmacokinetic parameter	Statistic	T1	R1
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	17	17
	gMean (gSD)	27498 (1.32)	15271 (1.40)
	Mean ± SD (CV%)	28494 ± 7703 (27.0)	16072 ± 5132 (31.9)
	Min - Max	15419 - 46199	8397 - 24495
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	17	17
	gMean (gSD)	40620 (1.46)	17115 (1.39)
	Mean ± SD (CV%)	43459 ± 16911 (38.9)	17971 ± 5618 (31.3)
	Min - Max	19366 - 82619	9785 - 27499
C _{max} (ng/mL)	N	17	17
	gMean (gSD)	611.5 (1.46)	488.6 (1.67)
	Mean ± SD (CV%)	650.2 ± 217.6 (33.5)	546.0 ± 241.0 (44.1)
	Min - Max	284.7 - 1009	152.4 - 944.8
T _{max} (hr)	N	17	17
	Median	5.50	5.00
	Min - Max	4.50 - 6.00	4.50-8.00
T _{1/2} (hr)	N	17	17
	gMean (gSD)	124.5 (1.98)	84.0 (1.29)
	Mean ± SD (CV%)	156.6 ± 119.0 (76.0)	86.6 ± 22.2 (25.7)
	Min - Max	42.3 - 445.7	52.6 - 129.1

T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)

R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-1 改変

表 2.7.2.2.3.9-2 NETU の薬物速度論的パラメータにおける単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-11)

Pharmacokinetic parameter	Ratio	Least squares geometric mean ratio	
		Point estimate (%)	90% CI (%)
C _{max} (ng/mL)	T1/R1	125.42	101.27 - 155.33
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T1/R1	239.88	205.60 - 279.89
AUC _{last} (ng·hr/mL)	T1/R1	180.42	159.51 - 204.06

T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)

R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-11 改変

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評価するために、海外健康成人 18 名を対象に、NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) 単独投与 (単回経口) 及び NETU-PALO FDC (投与 1 日目) とリファンピシン (600 mg/day, 投与-7 日目~10 日目) の併用投与 (経口) を 2 期クロスオーバー法 (28 日間以上休薬) にて実施し、NETU-PALO FDC 単独投与とリファンピシン併用投与における NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物動態を検討した。

NETU-PALO FDC 単独投与時及びリファンピシン併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.3.9-3 に示し、代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.6.3-1 に示した。また、分散分析による NETU の薬物速度論的パラメータにおける NETU-PALO FDC 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の最小二乗幾何平均比を表 2.7.2.2.3.9-4 に示した。

NETU の薬物速度論的パラメータにおいて、C_{max} は平均で NETU-PALO FDC 単独投与時 (498.1 ng/mL) よりもリファンピシン併用投与時 (225.6 ng/mL) の方が低く、AUC_{last} 及び

AUC_{inf} も平均で NETU-PALO FDC 単独投与時（それぞれ 15210 及び 16944 ng・hr/mL）よりもリファンピシン併用投与時（それぞれ 3362 及び 3463 ng・hr/mL）の方が明らかに低かった。T_{1/2} は平均で NETU-PALO FDC 単独投与時（87.6 hr）よりもリファンピシン併用投与時（23.5 hr）の方が短く、T_{max} は両投与で明らかな違いはなかった。また、NETU の各パラメータにおける NETU-PALO FDC 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の最小二乗幾何平均比から、リファンピシンとの併用により C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 38%、18% 及び 17% にまで低下することが示された。

代謝物 M1 に関して、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はリファンピシン併用投与時の方が低く、T_{1/2} もリファンピシン併用投与時の方が短かった。代謝物 M2 に関して、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はリファンピシン併用投与時の方が高く、T_{1/2} はリファンピシン併用投与時の方が短かった。代謝物 M3 に関して、C_{max} は両投与で類似していたが、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はリファンピシン併用投与時の方が低く、T_{1/2} もリファンピシン併用投与時の方が短かった。

表 2.7.2.2.3.9-3 NETU-PALO FDC（NETU 300 mg）単独投与時及びリファンピシン 600 mg/day 併用投与時における NETU の薬物速度論的パラメータ（NETU-10-11）

Pharmacokinetic parameter	Statistic	T2	R2
AUC _{last} (ng・hr/mL)	N	18	18
	gMean (gSD)	2603 (2.07)	14426 (1.41)
	Mean ± SD (CV%)	3362 ± 2766 (82.3)	15210 ± 4977 (32.7)
	Min - Max	648.1 - 11426	6174 - 27495
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	N	18	18
	gMean (gSD)	2709 (2.04)	16006 (1.42)
	Mean ± SD (CV%)	3463 ± 2790 (80.6)	16944 ± 5915 (34.9)
	Min - Max	721.7 - 11558	7114-31809
C _{max} (ng/mL)	N	18	18
	gMean (gSD)	173.7 (2.21)	458.4 (1.52)
	Mean ± SD (CV%)	225.6 ± 156.3 (69.3)	498.1 ± 225.6 (45.3)
	Min - Max	37.2 - 587.5	166.0 - 1235
T _{max} (hr)	N	18	18
	Median	5.00	5.05
	Min - Max	2.00 - 5.52	4.50 - 6.00
T _{1/2} (hr)	N	18	18
	gMean (gSD)	19.7 (1.69)	78.5 (1.60)
	Mean ± SD (CV%)	23.5 ± 20.7 (88.1)	87.6 ± 46.5 (53.1)
	Min - Max	10.6 - 101.8	36.7 - 231.0

T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)

R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-2 改変

表 2.7.2.2.3.9-4 NETU の薬物速度論的パラメータにおける単独投与時に対する
リファンピシン併用投与時の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-11)

Pharmacokinetic parameter	Ratio	Least squares geometric mean ratio	
		Point estimate (%)	90% CI (%)
C_{\max} (ng/mL)	T2/R2	37.90	28.81 - 49.86
AUC_{\inf} (ng·hr/mL)	T2/R2	16.92	12.70 - 22.55
AUC_{last} (ng·hr/mL)	T2/R2	18.05	13.56 - 24.01

T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)
R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)
第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-13 改変

2.7.2.2.4 特別な患者集団における薬物動態

特別な患者集団における薬物動態の結果の要約を表 2.7.2.6.4-1 にまとめた。

2.7.2.2.4.1 肝機能障害患者における薬物動態（海外 NETU-10-10 試験）： NETU 投与

肝機能障害が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討するために、海外の軽度（Child-Pugh スコア 5～6）、中等度（Child-Pugh スコア 7～9）及び重度（Child-Pugh スコア 10～15）の肝機能障害患者 18 名（それぞれ 8、8 及び 2 名）並びに正常な肝機能を有する健康成人 18 名（各程度の肝機能障害患者に符合した 8、8 及び 2 名）を対象に、NETU-PALO FDC（NETU 300 mg/PALO 0.5 mg）を単回経口投与したときの NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態を各程度の肝機能障害患者と健康成人で比較した。

軽度及び中等度肝機能障害患者群とこれに符合する健康成人群並びに重度肝機能障害患者群とこれに符合する健康成人群における NETU の薬物速度論的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.4.1-1 及び表 2.7.2.2.4.1-2 に示し、軽度～重度肝機能障害患者群とこれらに符合する健康成人群における代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.6.4-1 に示した。また、NETU の薬物速度論的パラメータにおける健康成人群に対する肝機能障害患者群の最小二乗幾何平均比を表 2.7.2.2.4.1-3 に示した。

軽度肝機能障害患者における NETU の薬物動態として、NETU の C_{\max} は平均で軽度肝機能障害患者群（464.0 ng/mL）が健康成人群（344.9 ng/mL）より高く、 AUC_{last} も平均で軽度肝機能障害患者群（16687 ng·hr/mL）の方が健康成人群（12486 ng·hr/mL）より高かった。最小二乗幾何平均比から、健康成人群と比べて軽度肝機能障害患者群で、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{\inf} がそれぞれ 1.11 倍、1.28 倍及び 1.19 倍に上昇したが、これらの上昇は有意ではなかった。

中等度肝機能障害患者における NETU の薬物動態として、 C_{\max} は平均で中等度肝機能障害患者群（441.9 ng/mL）が健康成人群（239.0 ng/mL）より高く、 AUC_{last} も平均で中等度肝機能障害患者群（18488 ng·hr/mL）の方が健康成人群（9183 ng·hr/mL）より高かった。最小二乗幾何平均比から、健康成人群と比べて中等度肝機能障害患者群で有意な曝露量の上昇が認められ、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{\inf} がそれぞれ 1.70 倍、1.88 倍及び 2.43 倍に上昇した。

重度肝機能障害患者（2 名）における NETU の薬物速度論的パラメータとして、 C_{\max} は範囲で重度肝機能障害患者群（469.6～1336 ng/mL）が健康成人群（266.1～720.4 ng/mL）より高く、 AUC_{last} も範囲で重度肝機能障害患者群（21179～44845 ng·hr/mL）の方が健康成人群（10953～21506 ng·hr/mL）より高い傾向にあった。最小二乗幾何平均比から、健康成人群と比べて重度肝

機能障害患者群で、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 1.81 倍、2.01 倍及び 2.45 倍に上昇したが、限られた例数と大きな個体間変動のため、その上昇に統計的な有意性は示されなかった。

代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態については、肝機能障害による曝露量 (C_{\max} 及び AUC) の増減が代謝物や肝機能障害の程度によって異なり、一定の傾向はみられなかった。

肝機能障害患者及び健康成人の血漿を用いて、肝機能障害が NETU の血漿タンパク結合に及ぼす影響を *in vitro* で検討した結果、肝障害患者と健康成人で NETU の非結合型分率に明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.2.2.4.1-1 軽度及び中等度肝機能障害患者における NETU-PALO FDC
(NETU 300 mg) 投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-10)

Pharmacokinetic parameter		Mild hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)	Moderate hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8
	gMean	14659	11414	16684	8859
	gSD	1.75	1.60	1.60	1.32
	Mean ± SD	16687 ± 8683	12486 ± 5294	18488 ± 9794	9183 ± 2896
	CV (%)	52.0	42.4	53.0	31.5
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	Min - Max	6662 - 30511	5142 - 19933	8177 - 40478	6100 - 15767
	N	8	8	8	8
	gMean	18475	15507	24282	9986
	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31
	Mean ± SD	21568 ± 11824	21058 ± 21398	28081 ± 15495	10312 ± 2881
C _{max} (ng/mL)	CV (%)	54.8	101.6	55.2	27.9
	Min - Max	7224 - 37540	5620 - 71786	9711 - 53564	6298 - 16364
	N	8	8	8	8
	gMean	374.1	336.6	377.0	221.9
	gSD	2.08	1.27	1.75	1.51
T _{max} (hr)	Mean ± SD	464.0 ± 304.9	344.9 ± 78.3	441.9 ± 304.3	239.0 ± 100.0
	CV (%)	65.7	22.7	68.9	41.8
	Min - Max	134.6 - 989.5	236.1 - 438.2	226.9 - 1061	140.2 - 401.4
	N	8	8	8	8
	Median	4.25	4.50	3.00	4.75
T _{1/2} (hr)	Min. - Max.	2.00 - 5.00	4.00 - 5.50	2.00 - 4.50	3.00 - 5.50
	N	8	8	8	8
	gMean	90.1	128.1	137.0	68.3
	gSD	1.43	2.11	1.83	1.58
	Mean ± SD	95.1 ± 32.8	183.4 ± 232.4	166.1 ± 132.9	75.1 ± 36.0
MRT (hr)	CV (%)	34.5	126.7	80.0	48.0
	Min - Max	57.3 - 138.0	73.8 - 755.8	76.0 - 469.4	38.6 - 138.5
	N	8	8	8	8
	gMean	134.3	145.7	191.8	96.4
	gSD	1.35	2.26	1.72	1.38
CL/F (L/hr)	Mean ± SD	139.7 ± 42.9	223.8 ± 309.0	221.6 ± 141.7	101.1 ± 35.4
	CV (%)	30.7	138.0	64.0	35.0
	Min - Max	86.0 - 209.6	82.1 - 983.8	110.1 - 508.1	62.0 - 166.0
	N	8	8	8	8
	gMean	16.2	19.3	12.4	30.0
V _z /F (L)	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31
	Mean ± SD	19.3 ± 12.2	24.0 ± 15.3	14.4 ± 8.87	31.0 ± 8.35
	CV (%)	63.5	63.5	61.4	26.9
	Min - Max	7.99 - 41.5	4.18 - 53.4	5.60 - 30.9	18.3 - 47.6
	N	8	8	8	8
V _z /F (L)	gMean	2110	3574	2442	2960
	gSD	1.81	1.43	1.68	1.69
	Mean ± SD	2410 ± 1146	3785 ± 1421	2745 ± 1488	3286 ± 1464
	CV (%)	47.6	37.5	54.2	44.6
	Min - Max	870.0 - 3622	2322 - 6482	1008 - 5925	1021 - 5841

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-1 改変

表 2.7.2.2.4.1-2 重度肝機能障害患者における NETU-PALO FDC (NETU 300 mg) 投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ (NETU-10-10)

Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function
AUC _{last}	N	2	2
(ng·hr/mL)	Min - Max	21179 - 44845	10953 - 21506
AUC _{inf}	N	2	2
(ng·hr/mL)	Min - Max	26857 - 70952	13176 - 24180
C _{max}	N	2	2
(ng/mL)	Min - Max	469.6 - 1336	266.1 - 720.4
T _{max}	N	2	2
(hr)	Min - Max	2.00 - 3.00	3.00 - 4.50
T _{1/2}	N	2	2
(hr)	Min - Max	95.2 - 132.3	51.5 - 95.8
MRT	N	2	2
(hr)	Min - Max	145.8 - 217.7	93.8 - 125.3
CL/F	N	2	2
(L/hr)	Min - Max	4.23 - 11.2	12.4 - 22.8
V _d /F	N	2	2
(L)	Min - Max	807.3 - 1534	922.2 - 3145

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-2 改変

表 2.7.2.2.4.1-3 NETU の薬物速度論的パラメータにおける健康成人群に対する肝機能障害患者群の最小二乗幾何平均比 (NETU-10-10)

Pharmacokinetic parameter	Hepatic impairment	Least squares geometric mean ratio		
		Point estimate (%)	90% CI (%)	
			Lower limit	Upper limit
AUC _{inf}	Mild/healthy	119.14	70.87	200.29
	Moderate/healthy	243.15	144.64	408.77
	Severe/healthy	244.57	86.54	691.18
AUC _{last}	Mild/healthy	128.43	86.44	190.82
	Moderate/healthy	188.32	126.75	279.81
	Severe/healthy	200.80	90.95	443.28
C _{max}	Mild/healthy	111.12	69.57	177.50
	Moderate/healthy	169.93	106.38	271.43
	Severe/healthy	180.90	70.90	461.55
CL/F	Mild/healthy	83.94	49.93	141.11
	Moderate/healthy	41.13	24.46	69.14
	Severe/healthy	40.89	14.47	115.56

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-11 改変

2.7.2.2.5 臨床薬力学

薬物動態／薬力学における結果の要約を表 2.7.2.6.5-1 にまとめた。

2.7.2.2.5.1 血漿中濃度とアポモルヒネ誘発嘔吐時における制吐効果の検討 (海外 NP16602 試験) : NETU 投与

アポモルヒネによって誘発された嘔吐に対する NETU の制吐効果を検討するため、海外健康成人 32 名を対象に、NETU (100 mg [I], 300, 450 及び 100 mg [II], 各群 6 名) 又はプラセボ (各群 2 名) を単回経口投与した後、NETU 100 mg [I] 群は投与 24 時間後、NETU 300 mg 群及び NETU 450 mg 群は 12 時間後、NETU 100 mg [II] 群は 8 時間後に、アポモルヒネ (50 µg/kg) を皮下投与したときのアポモルヒネにより誘発した嘔吐、空嘔吐及び悪心を評価し、血漿中 NETU 濃度との関連性を検討した。

アポモルヒネ投与時の血漿中 NETU 濃度と嘔吐の発現との関連性として、被験者数が均等になるように設定した 5 つの濃度カテゴリーでアポモルヒネ投与後 90 分間の嘔吐発現回数を比較した結果を表 2.7.2.2.5.1-1 に示した。プラセボ群で嘔吐が発現しなかった被験者の割合が 25%であったのに対し、濃度が 300 ng/mL を超える群では、すべての被験者に嘔吐は認められず、この両群間の差異は有意 ($p = 0.010$) であった。これより低い濃度の 3 群も嘔吐が発現しなかった被験者の割合が 50%とプラセボ群より高かった。また、嘔吐発現回数が 6 未満の被験者は、NETU が投与された被験者全 24 名中 21 名であったのに対して、プラセボ群では 8 名中 2 名のみであった。空嘔吐の発現に関しては、NETU が投与された被験者で減少する傾向にあったが、各濃度群間では一定の傾向はみられなかった (表 2.7.2.6.5-1)。

以上より、NETU を投与された被験者でアポモルヒネにより誘発した嘔吐に対して効果を示し、300 ng/mL を超える濃度でその嘔吐は完全に抑制された。

表 2.7.2.2.5.1-1 血漿中 NETU 濃度とアポモルヒネによって誘発された嘔吐発現頻度との関係 (NP16602)

Number of vomiting episodes	Plasma NETU concentration at apomorphine administration				
	0 ng/mL	≤50 ng/mL	51-100 ng/mL	101-300 ng/mL	>300 ng/mL
	Number of subjects (percentage to total)				
0	2 (25%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
1 - 5	0	2 (33%)	2 (33%)	2 (33%)	0
6 - 10	3 (38%)	1 (17%)	0	0	0
11 - 15	1 (13%)	0	0	1 (17%)	0
16 - 25	1 (13%)	0	1 (17%)	0	0
> 25	1 (13%)	0	0	0	0
Number of vomiting episode					
N	8	6	6	6	6
Mean	10.3	2.7	4.2	3.5	0.0
SD	9.6	4.1	7.1	5.1	0.0
Median	8.0	0.5	1.0	1.5	0.0
Range	0 - 27	0 - 10	0 - 18	0 - 13	0 - 0
p-value*		0.580	0.580	0.580	0.010

* Analysis of occurrence of vomiting episodes using Fishers exact test

第 5.3.4.1.3 項 NP16602 CSR Table 6 及び Appendix 6 改変

血漿中 NETU 濃度と悪心との関連性として、90 分の評価時間中に 10 分単位で視覚的アナログ尺度として観測した悪心の程度の時間曲線下面積 (NS_{AUC}) を 5 つの濃度カテゴリーで比較した結果を表 2.7.2.2.5.1-2 に示した。濃度が 50 ng/mL 以下の群を除き、NETU 濃度とともに悪心の程度が強くなる傾向が認められた。この結果の臨床的意義は明らかではないが、アポモルヒネによって誘発された悪心に対しては NETU の有用性は示されなかった。

表 2.7.2.2.5.1-2 血漿中 NETU 濃度とアポモルヒネによって誘発された悪心の程度との関係
(NP16602)

Plasma NETU concentration	NS _{AUC}				
	0 ng/mL	≤50 ng/mL	51-100 ng/mL	101-300 ng/mL	>300 ng/mL
N	8	6	6	6	6
Mean	2207.9	1469.8	3089.8	3480.2	4117.8
SD	1505.9	1189.5	1373.7	1652.8	1933.2
Median	2016.0	1188.0	3045.8	3796.3	3922.5
Range	170.0 - 5435.0	10.0 - 3399.0	1184.0 - 5164.0	1551.5 - 5840.0	2030.0 - 6527.0
p-value*		0.3852	0.3009	0.1398	0.0305

NS_{AUC}: Area under the nausea degree-time curve (from time 0 to 90 minutes)

* p-value for each concentration group least square means compared to placebo using t-test

第 5.3.4.1.3 項 NP16602 CSR Table 8 改変

2.7.2.2.5.2 血漿中濃度とヒト脳内 NK₁ 受容体占有率の検討（海外 NETU-06-08 試験）：NETU 投与

NETU の血漿中濃度とヒト脳内の NK₁ 受容体占有率の関係から NETU の至適投与量を推定するために、海外健康成人 6 名（各投与群 2 名）を対象に、¹¹C-GR205171 をトレーサーとした陽電子放射断層撮影（PET）を用いて、NETU 100, 300 及び 450 mg 単回経口投与後の NETU の脳内 NK₁ 受容体占有率を算出した。

本試験の NETU の薬物動態結果（表 2.7.2.2.5.2-1）より、NETU を 100～450 mg の用量で単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} は、100～300 mg では用量比に応じた上昇が認められたが、300～400 mg では用量比をやや下回る上昇であった。T_{max} は中央値で 5.56～5.74 時間の範囲であり、投与後 6～7 時間での PET スキャンは C_{max} 近くで実施されたことが示された。

表 2.7.2.2.5.2-1 NETU 100, 300 及び 450 mg 経口投与後の NETU の
薬物速度論的パラメータ（NETU-06-08）

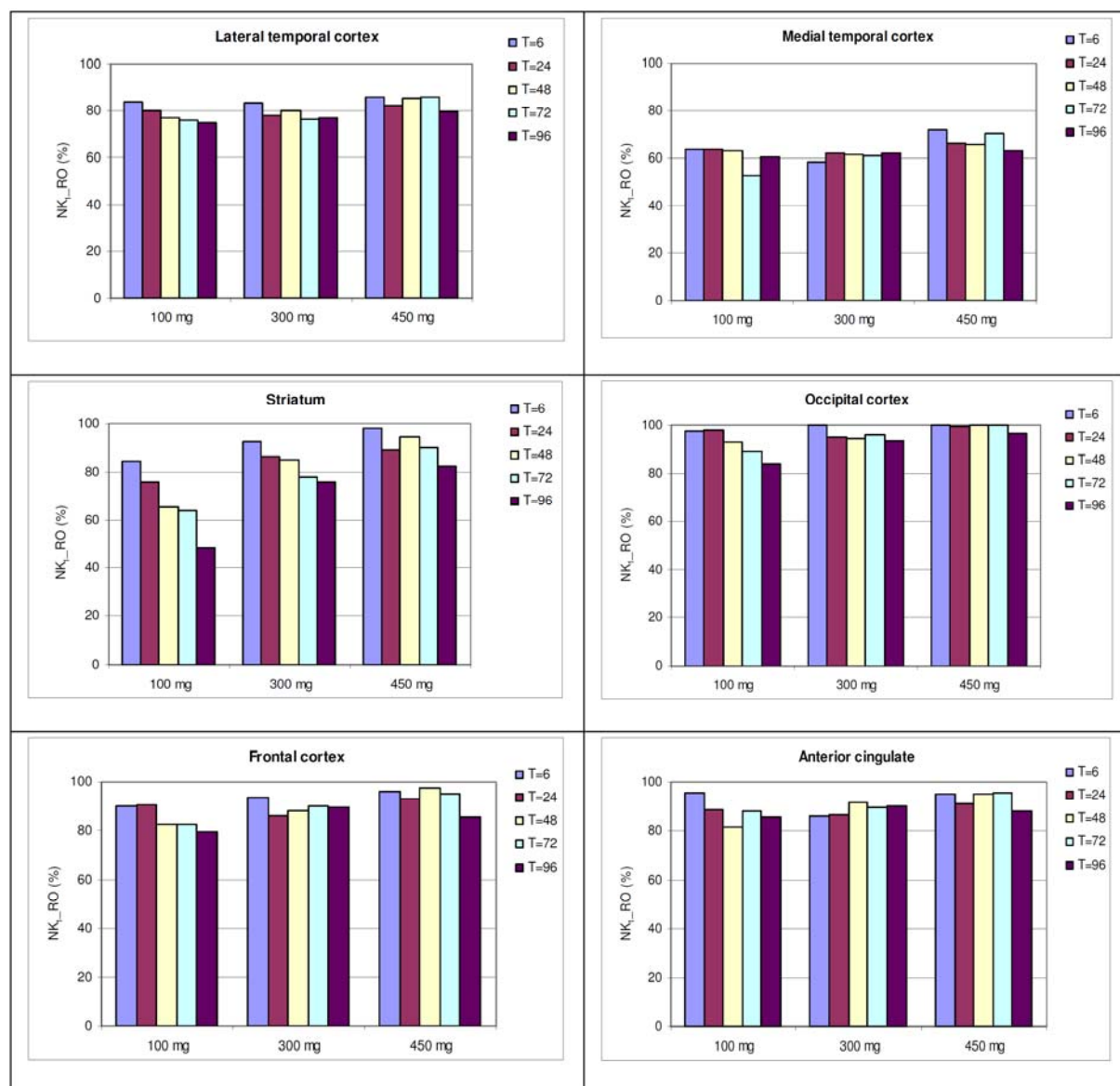
Parameter	NETU 100 mg (n=2)	NETU 300 mg (n=2)	NETU 450 mg (n=2)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	4016 ± 559	12752 ± 4211	14638 ± 1282
C _{max} (ng/mL)	185.9 ± 41.9	559.3 ± 13.0	615.4 ± 77.6
T _{max} (hr)	5.56 (5.00 - 6.12)	5.74 (5.50 - 5.98)	5.74 (5.50 - 5.98)

Mean ± Standard deviation except for T_{max} showing median (range)

第 5.3.4.1.2 項 NETU-06-08 CSR Table 8 改変

PET スキャンの結果から求めた各脳領域における NETU の NK₁ 受容体占有率について、その時間推移及び NETU 投与量との関係を図 2.7.2.2.5.2-1 に示した。後頭皮質及び前頭皮質に関して、すべての用量で T_{max} 付近に相当する投与後 6 時間で 90% 以上の高い NK₁ 受容体占有率が得られ、線条体に関しては 300 及び 450 mg の用量で、前帯状回に関しては 100 及び 450 mg の用量で同様の結果が得られた。いずれの用量においても、ほとんどの領域で NK₁ 受容体占有率の投与後 96 時間までの低下は緩徐であり、比較的長時間にわたり NK₁ 受容体が遮断されることが示唆された。また、NK₁ 受容体占有率は、若干ではあるが、総じて用量増加に伴って上昇する傾向

にあった。以上の結果から、NETU は、長時間にわたりヒト脳内の NK₁ 受容体を遮断することができる強力な選択的 NK₁ 受容体拮抗薬であることが示された。

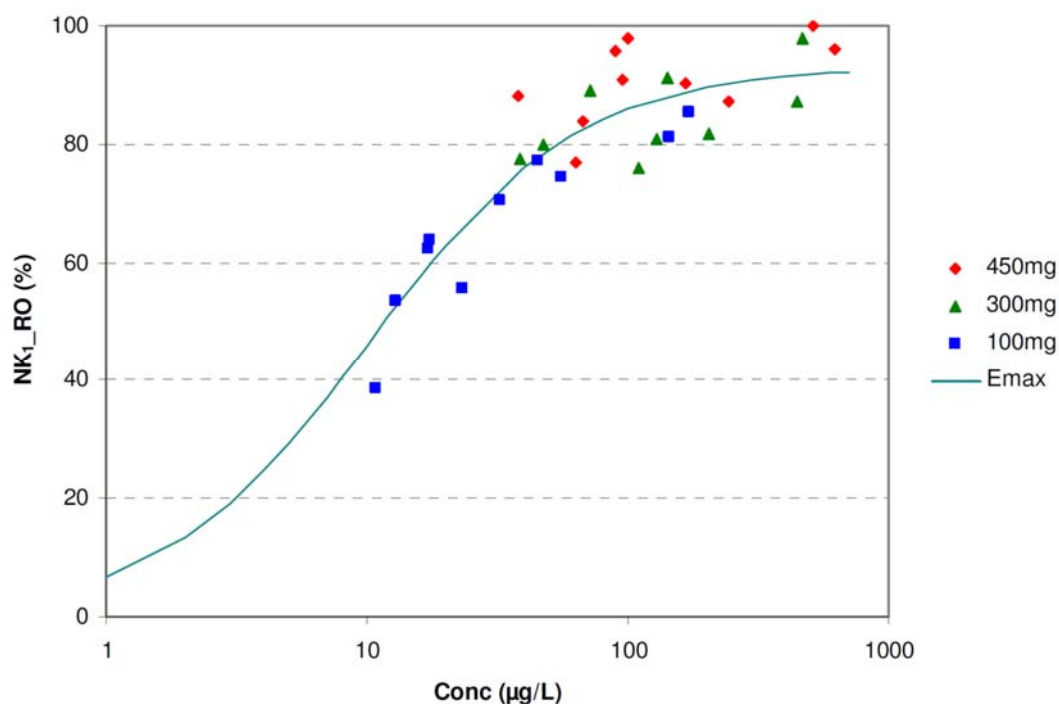


NK₁_RO: NK₁ receptor occupancy; T: Time (hr) after dosing

第 5.3.4.1.2 項 NETU-06-08 CSR Appendix 13.1.8.2 Figure 6

図 2.7.2.2.5.2-1 NETU 100, 300 及び 450 mg 経口投与後の脳内各領域における NETU の NK₁ 受容体占有率 (NETU-06-08)

線条体、後頭皮質、前頭皮質及び前帯状回に関して、シグモイド最大効果 (E_{\max}) モデルを用いて推定した E_{\max} に相当する最大 NK₁ 受容体占有率は 90% 以上であった。全般的に NETU の用量範囲に対して NK₁ 受容体占有率の範囲が狭く、またデータが少なかったため、脳内領域の中で許容可能な精度で 50% 効果濃度 (EC_{50}) を推定できたのは線条体のみであった。このときの線条体における NETU の NK₁ 受容体占有率と血漿中 NETU 濃度の関係 (図 2.7.2.2.5.2-2) から、シグモイド E_{\max} モデルにて求めた EC_{50} は 10.2 ng/mL であり、NK₁ 受容体占有率 90% に対応する濃度は 225 ng/mL であった。この結果より、 C_{\max} 付近で 90% 以上の NK₁ 受容体占有率を達成するためには、NETU を 100 mg 以上の用量で経口投与する必要があることが示唆された。



NK1_RO: NK1 receptor occupancy; Conc: NETU plasma concentration; Emax: Sigmoid E_{max} model

第 5.3.4.1.2 項 NETU-06-08 CSR Appendix 13.1.8.2 Figure 7

図 2.7.2.2.5.2-2 NETU 経口投与後の血漿中濃度と線条体における NETU の NK₁ 受容体占有率との関係 (NETU-06-08)

2.7.2.2.5.3 血漿中濃度と心電図結果との関係 (海外 NETU-07-20 試験): NETU 投与

PALO と併用した NETU が、プラセボと比較して QT 間隔を延長しないことを血漿中濃度から説明するために、海外健康成人 196 名を対象に、NETU 200 mg (PALO 0.5 mg) 及び NETU 600 mg (PALO 1.5 mg) を単回経口投与したときの NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の血漿中濃度及び C_{max} と 12 誘導心電図 (ECG) 評価結果である補正 QT 間隔 (QTc) [被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcI), Bazett's 法による補正 QT 間隔 (QTcB) 及び Fridericia 法による補正 QT 間隔 (QTcF)] との関連性を検討した。

被験者をランダム効果とし QTc のプラセボ補正したベースラインからの変化量とその時点での血漿中 NETU 濃度と関係を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて傾きを求め、更にその傾きから平均最大効果として求められる C_{max} (平均値) 時の QTc 予測値を求めた (表 2.7.2.2.5.3-1)。主評価パラメータである QTcI に関して、QTc と血漿中 NETU 濃度との間に傾きはみられず (図 2.7.2.2.5.3-1), C_{max} (平均値) 時の QTcI 予測値 C_{max} 時の 95%信頼上限値は 10 msec 未満であった。他の QTc パラメータにおいても同様の結果であった。また、代謝物 M1、M2 及び M3 と QTc との関連性においても NETU と同様の傾向にあった (表 2.7.2.6.5-1)。

以上より、NETU 投与後の血漿中濃度と ECG 評価結果の間に関連性はないことが示された。

表 2.7.2.2.5.3-1 直線混合効果モデルによる血漿中 NETU 濃度と QTc との関係式の傾きと
C_{max} 時の QTc 予測値 (NETU-07-20)

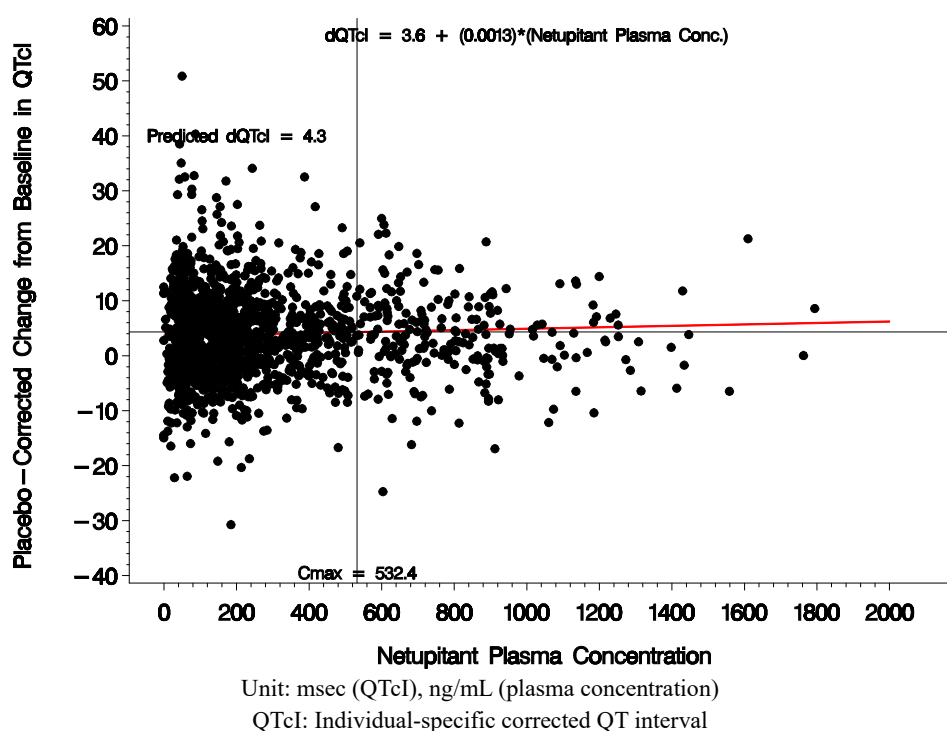
QT Parameter	Slope of plasma concentration		p-value*	Predicted QTc (msec) at average C _{max} **	One-sided upper 95% confidence bound of predicted QTc (msec)	Overall Model Fit
	Estimate	Standard error				
QTcI	0.0013	0.0009	0.1267	4.3405	5.1975	<.0001
QTcF	0.0021	0.0009	0.0173	2.9322	3.7119	<.0001
QTcB	0.0012	0.0012	0.2872	-0.8029	0.1517	<.0001
QT	0.0043	0.0015	0.0052	10.5103	11.962	<.0001

*Significance of slope, ** 532.4 ng/mL

QTc: Corrected QT interval; QTcI: Individual-specific corrected QT interval

QTcF: QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula; QTcB: QT interval corrected for heart rate by Bazett's formula

第 5.3.4.1.1 項 NETU-07-20 CSR In-Text-Table 11.4-4 改変



第 5.3.4.1.1 項 NETU-07-20 CSR In-Text-Figure 11.4-4

図 2.7.2.2.5.3-1 直線混合効果モデルによる血漿中 NETU 濃度と QTcI との関係
(NETU-07-20)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血中動態

(1) 日本人 HEC 投与患者の血中動態

日本人 HEC 投与患者（国内 10057020 試験）に本剤 235 mg を点滴静脈内投与したとき、血漿中のホスネツピタントは、点滴終了時まで C_{max} に達した後、0.60 hr（平均）の T_{1/2} で速やかに消失した。特に C_{max} が 8448 ng/mL（平均）であったのに対して、点滴終了 30 分後の平均血漿中濃度は 72.0 ng/mL と点滴終了直後の消失は著しく速く、また投与 5 時間後にはほぼ定量下限（2 ng/mL）未満となった。ホスネツピタントから生成する NETU もほぼ点滴終了時に C_{max} に達した。これらの結果から、ヒト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、NETU に関しては、69.5 hr（平均）の $T_{1/2}$ に示されるように、血漿からの消失は緩徐であった。 C_{\max} （1009 ng/mL）に対して、投与 120 時間後の平均血漿中濃度は 35.7 ng/mL と、長時間経過した後も NETU は一定の濃度で血漿中に残存していた。日本人健康成人（国内 10057010 試験）においても同様のプロファイルであった。

日本人 HEC 投与患者に本剤 235 mg を点滴静脈内投与したときのホスネツピタント、NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の AUC_{last} は、それぞれ 4283, 15259, 2780, 4650 及び 3381 ng·hr/mL であり、NETU に対するホスネツピタント、代謝物 M1、M2 及び M3 の AUC_{last} 比はそれぞれ 0.21, 0.20, 0.28 及び 0.21 であった。この結果より、本剤投与後の血漿中曝露は活性本体 NETU が主であることが明らかとなった。日本人健康成人においても同様の結果であった。

(2) 用量比例性の検討

ホスネツピタントの曝露量の用量比例性に関して、日本人健康成人を対象に本剤 118, 235 及び 353 mg の曝露量で検討した結果（国内 10057010 試験）、主評価の線形モデル解析では、 C_{\max} 及び AUC で用量比例性の基準を満たした。日本人 HEC 投与患者を対象とした用量比例性の検討では、投与量で補正した C_{\max} 及び AUC_{last} に本剤 81 mg と 235 mg との間で有意差はなかったことから、 C_{\max} 及び AUC_{last} はこの 2 用量間で用量比例的であった（国内 10057020 試験）。また、外国人健康成人を対象とした検討（海外 PNET-12-23 試験）では、本剤 17.6～353 mg の用量範囲で、投与量で補正した C_{\max} 及び AUC_{inf} の散布図（表 2.7.2.6.1-1）からの視覚的評価より用量比例的であるとみなされた。以上より、本剤投与後のホスネツピタントの曝露量は用量比例的であると考えられた。

NETU の曝露量の用量比例性に関して、日本人健康成人を対象に本剤 118, 235 及び 353 mg の曝露量で検討した結果（国内 10057010 試験）、主評価の線形モデル解析では、 C_{\max} 及び AUC で用量比例性の基準を満たした。しかし、参考に実施したパワーモデル解析（表 2.7.2.6.1-1）では、 C_{\max} は用量比例性の基準を満たしたが、 AUC は基準を満たさず、やや用量比をやや上回る上昇（3 倍の用量比に対して 4.4 倍の上昇）を示した。日本人 HEC 投与患者を対象とした用量比例性の検討では、投与量補正した C_{\max} 及び AUC_{last} はいずれも本剤 81 mg より 235 mg の方が有意に高く、2.9 倍の用量比に対して曝露量の増加は C_{\max} で 3.8 倍、 AUC_{last} で 4.6 倍と用量比をやや上回る上昇であった（国内 10057020 試験）。また、外国人健康成人を対象とした検討（海外 PNET-12-23 試験）では、本剤 17.6～353 mg の用量範囲で投与量補正した C_{\max} 及び AUC_{inf} の散布図（表 2.7.2.6.1-1）からの視覚的評価より、 C_{\max} は用量比例的であるが、 AUC_{inf} は用量比を若干上回る上昇であるとみなされた。以上の結果より、本剤投与後の NETU の C_{\max} はおおむね用量比例的であるが、 AUC は用量比をやや上回る上昇を示すと考えられた。この要因として、曝露の上昇に伴い NETU の代謝が飽和した結果、曝露が用量比以上に上昇したと推察された。

(3) 反復投与の検討

反復投与における NETU の薬物動態として、NETU 100, 300 又は 450 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態を検討した。7 日間の反復投与により、 C_{\max} で 2 倍程度、 $AUC_{0-23.5}$ で 3 倍程度の蓄積が認められたが、これは NETU の長い $T_{1/2}$ と整合する妥当な結果と考えられた（海外 NP16601 試験）。

2.7.2.3.2 分布

平衡透析法による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（平均）は、それぞれ 6.5%及び 0.33%であった（第 2.6.4.4.1 項）。NETU の高い蛋白結合にアル

ブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質が関与すると考えられた。ホスネツピタント及びNETUのヒト血液／血漿分配比は、それぞれ0.4～0.6及び0.68～0.70であった（第2.6.4.4.2項）。

ホスネツピタントはOATP1B1及びOATP1B3による輸送の基質であり（第2.6.4.7.2.1項）、代謝物M2はP-gpの基質であった（第2.6.4.7.2.3項）。

日本人HEC投与患者における本剤235 mg点滴静脈内投与時のホスネツピタントの V_{ss} （平均）は8.88 Lであり（国内10057020試験）、また、外国人健康成人における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_d/F ）（平均）は2342～2540Lであり（表2.7.2.6.3-1）、高い組織移行性を示唆する結果であった（海外NETU-10-11試験）。また、PETを用いたヒト脳内のNK₁受容体占有率の検討（海外NETU-06-08試験）では、NETUの血漿中濃度に応じてNK₁受容体占有率が高くなる傾向が認められたことから、NETUは血液脳関門を通過し、標的部位である脳に移行することが示唆された。

2.7.2.3.3 代謝

ホスネツピタントとヒト肝、腎、肺又は小腸S9フラクションをインキュベーションした結果、すべてのS9フラクションにおいて、 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド2'-リン酸、還元型四ナトリウム塩水和物（NADPH）添加の有無にかかわらず、ホスネツピタント濃度のおおむね時間依存的な減少及びこれに対応したNETU濃度の時間依存的な上昇が認められた（第2.6.4.5.1.1項）。この結果から、ホスネツピタントは肝臓だけでなく、広範な臓器で代謝されNETUを生成し、その代謝にCYPは関与しないことが示唆された。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。

本剤投与及びNETU経口投与の臨床試験において、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が血漿中に主代謝物として存在することが確認された（図2.7.2.3.3-1）。また、 $[^{14}\text{C}]$ -NETUを外国人健康成人に経口投与したときの血漿、尿及び糞の代謝物プロファイリング結果（海外NETU-09-21試験）から、M1、M2及びM3への代謝に加え、第I相反応として二脱N-メチル化、二水酸化、不飽和化、N-ホルミル化、ケト基への酸化及び還元、メチル基の酸化（トルエンのメチル基からカルボキシル基の生成も含む）並びに1-メチルピペラジンの分解から更なる6-アミノピリジニル体の酸化過程での中間体の生成が認められ、第II相反応として、グルクロン酸抱合化及びヘキソース抱合化が認められた。

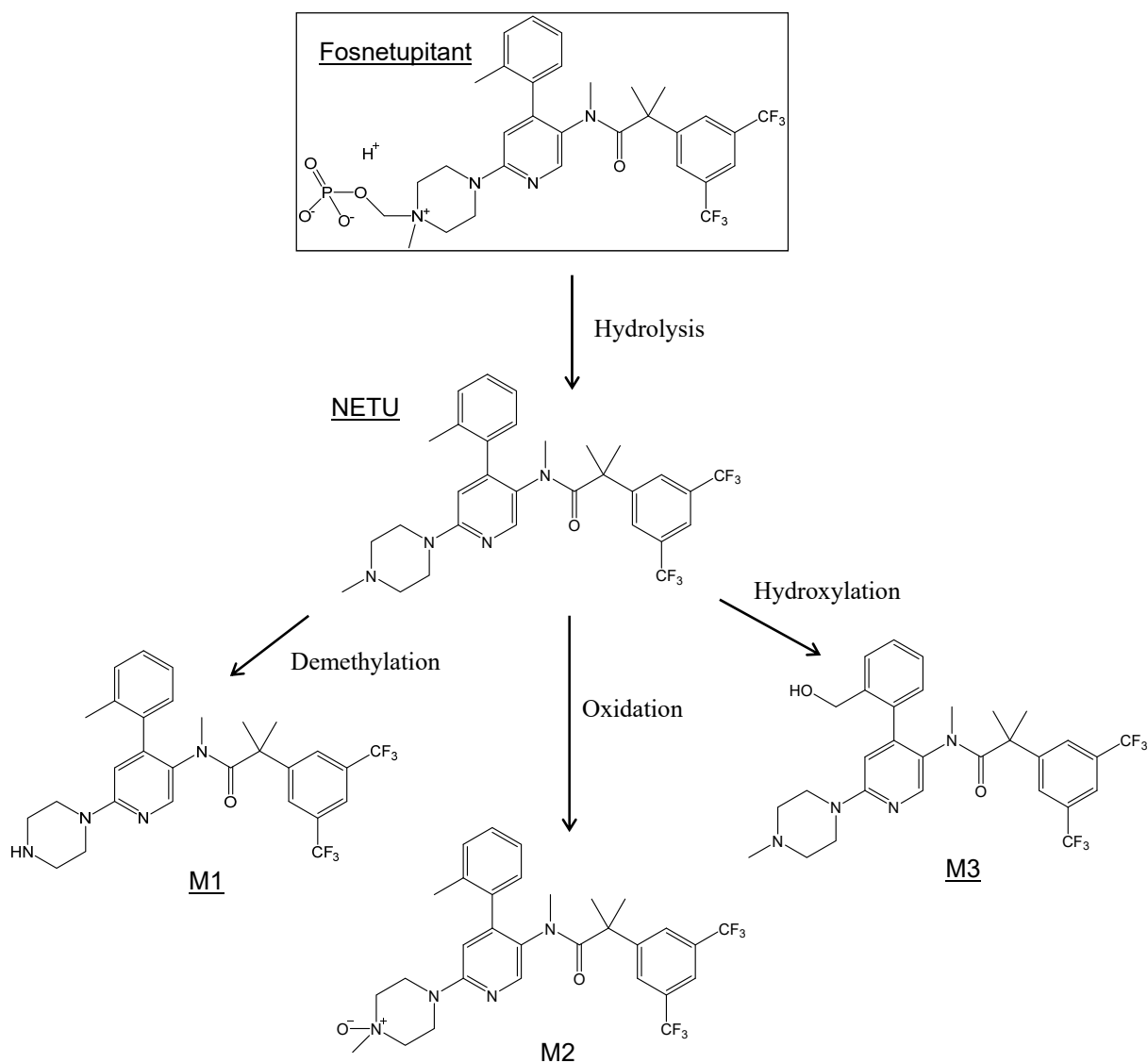


図 2.7.2.3.3-1 ヒトにおける本剤の推定代謝経路

組換えヒト CYP 酵素及びヒト肝ミクロソームと CYP 各分子種の選択的阻害剤を用いた検討から、NETU の代謝に関与する主代謝酵素は CYP3A 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（第 2.6.4.5.1.4 項）。

2.7.2.3.4 排泄

[¹⁴C]-NETU 300 mg を外国人健康成人に経口投与したとき、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、336 時間追加で実施した区間累積放射能データ及びそこから外挿により、696 時間までに投与量の 91%が回収されると見積もられ、そのうち糞への排泄は 86%、尿への排泄は 5%と算出された。これらの結果から、NETU 及び代謝物の体内からの消失経路として、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ることが示唆された。

また、外国人健康成人に NETU 450 mg を経口投与したときの投与後 240 時間までの NETU の尿中排泄を検討した結果（海外 NETU-06-27 試験）、13 名中 2 名の被験者のみの尿中に定量可能なレベルで NETU が認められ、そこから算出された NETU の尿中排泄率は 0.03%、腎クリアランス

スは 0.07 mL/min であった。これにより NETU の体内からの消失における腎排泄の寄与は極めて低いことが示唆された。

本剤投与での排泄の検討は実施されていないが、ホスネツピタントから NETU への変換が非常に速いことを考慮すると、NETU 経口投与時と同様の排泄プロファイルを示すと考えられた。

2.7.2.3.5 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.5.1 本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）：本剤投与

臨床における本剤の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因を検討するため、本剤投与後のホスネツピタント及び NETU の母集団薬物動態解析（19DC13）を実施した。国内臨床第 1 相試験（国内 10057010 試験）で本剤 118～353 mg を投与された健康成人（22 名）、国内臨床第 2 相試験（国内 10057020 試験）で本剤 81 及び 235 mg を投与された患者（27 名）、海外臨床第 1 相試験（海外 PNET-12-23 試験）で本剤 17.6～353 mg を投与された健康成人（147 名）及び海外臨床第 1 相試験（海外 NEPA-15-19 試験）で 235 mg を投与された患者（24 名）からなる血漿中ホスネツピタント及び NETU 濃度データ（データ数：それぞれ 3893 及び 3895）を解析対象とした。

(1) ホスネツピタントの母集団薬物動態解析

ホスネツピタントの基本モデルの検討において、構造モデルとして 2-コンパートメントモデル [中心コンパートメントからのクリアランス (CL)，中心コンパートメントの分布容積

(V1)，末梢コンパートメントの分布容積 (V2)，コンパートメント間のクリアランス (Q)] (図 2.7.2.3.5.1-1) を選択し、個体間変動（指数モデル）の組み入れ対象に CL，V1 及び Q，個体内変動に比例誤差モデルを選択した。

共変量の探索において、試験実施エリア（国内／海外，すなわち日本人／外国人），健康状態（健康成人／患者），Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス，化学療法状況，制吐処置，人種，性別，年齢，体重，身長，体表面積，赤血球数，白血球数（好中球等），アルブミン，総ビリルビン，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アルカリフォスファターゼ (ALP)，血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス，血液グルコースが初期候補として設定された。これらの候補からスクリーニング（散布図を用いた視覚的評価から対象パラメータと関連性が高い因子及び生理学的観点から対象パラメータに対して共変量になり得る因子を選択）を経て，以下の共変量を検討対象に選択した。

CL に対して，試験実施エリア，健康状態，人種，年齢，アルブミン，ALT，AST

V1 に対して，試験実施エリア，健康状態，人種，性別，体重，アルブミン

Q に対して，試験実施エリア，健康状態，人種

共変量モデルの検討を通じて，基本モデルにこれらの共変量を組み入れ，変数増加法（有意水準 1%）と変数減少法（有意水準 0.1%）を組み合わせたステップワイズフルモデル法にて有意な共変量を探索した。その結果，V1 に対する性別，CL に対する試験実施エリア及び健康状態，並びに Q に対する試験実施エリアが有意な共変量として選択された。

最終モデルの検討において，パラメータの個体間変動に共分散構造は設定しないこととした。以上の検討にて構築されたホスネツピタントの最終モデルは以下のとおりであった。

$$CL \text{ (L/hr)} = 56.81 \times (1 + \theta_{\text{AREA,CL}}) \times (1 + \theta_{\text{STAT,CL}}) \times \exp(\eta_{\text{CL}})$$

$$\theta_{\text{AREA,CL}} = 0 : \text{日本人}, \theta_{\text{AREA,CL}} = 0.1388 : \text{外国人}$$

$$\theta_{\text{STAT,CL}} = 0 : \text{患者}, \theta_{\text{STAT,CL}} = 0.2015 : \text{健康成人}$$

$$V1 \text{ (L)} = 4.729 \times (1 + \theta_{\text{SEX,V1}}) \times \exp(\eta_{\text{V1}})$$

$$\theta_{\text{SEX,V1}} = 0 : \text{男性}, \theta_{\text{SEX,V1}} = -0.1167 : \text{女性}$$

$$V2 \text{ (L)} = 1.070$$

$$Q \text{ (L/hr)} = 0.4155 \times (1 + \theta_{\text{AREA,Q}}) \times \exp(\eta_Q)$$

$$\theta_{\text{AREA,Q}} = 0 : \text{日本人}, \theta_{\text{AREA,Q}} = 0.5140 : \text{外国人}$$

$$(\eta_{\text{CL}}, \eta_{\text{V1}}, \eta_Q : \text{それぞれ CL, V1 及び Q の個体間変動})$$

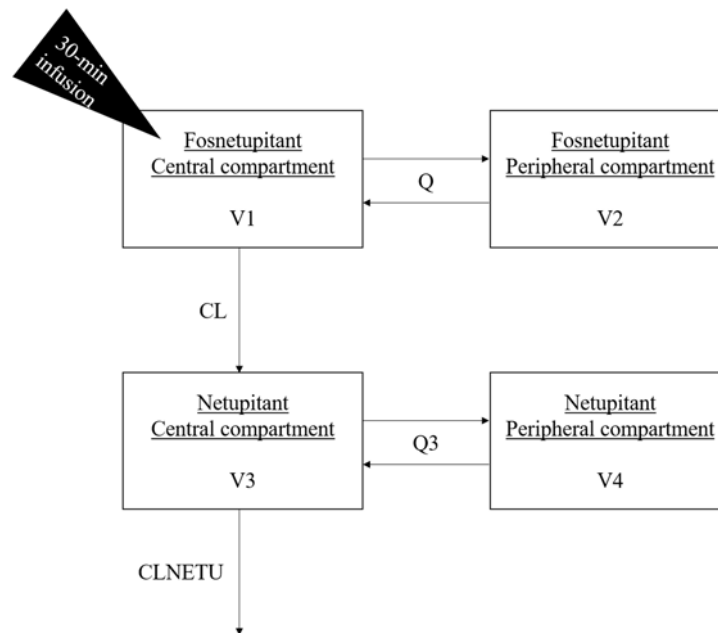
$$[\eta_{\text{CL}}, \eta_{\text{V1}}, \eta_Q : \text{それぞれ CL, V1, Q の個体間変動 (CV で 15.8\%, 19.7\%, 23.2\%)]$$

構築した最終モデルに対し、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を実施し、モデルが妥当であることを確認した。

最終モデルから、本剤 235 mg を点滴静脈内投与（30 分間）したときの被験者集団 500 名分の血漿中ホスネツピタント濃度をシミュレーションした。この濃度データを用いて、基準として設定した日本人男性患者（体重 66.0 kg）に対する各対象被験者の C_{max} 及び AUC_{last} 比を算出し、この比の中央値及び 90% 予測区間からホスネツピタントの曝露量に対する内因性要因の影響を評価した。評価結果は第 2.7.2.3.6 項に記載した。

(2) NETU の母集団薬物動態解析

NETU のモデル構築にあたり、ホスネツピタントから NETU のみに変換されることを仮定したモデル（図 2.7.2.3.5.1-1）とし、また、その変換を含めた解析には、ホスネツピタントとの同時解析ではなく、ホスネツピタントのコンパートメントモデルパラメータの事後推定値をデータセットに組み入れた解析を適用した。NETU の基本モデルの検討において、構造モデルとして 2-コンパートメントモデル [NETU の中心コンパートメントからのクリアランス (CL_{NETU}), 中心コンパートメントの分布容積 ($V3$), 末梢コンパートメントの分布容積 ($V4$), コンパートメント間のクリアランス ($Q3$)]（図 2.7.2.3.5.1-1）を選択し、個体間変動（指数モデル）の組み入れ対象に CL_{NETU} , $V3$ 及び $V4$, 個体内変動に比例誤差モデルを選択した。



V1: Distribution volume of central compartment of fosnetupitant, V2: Distribution volume of peripheral compartment of fosnetupitant, CL: Clearance of central compartment of fosnetupitant, Q: Inter-compartmental clearance of fosnetupitant, V3: Distribution volume of central compartment of NETU, V4: Distribution volume of peripheral compartment of NETU, Q3: Inter-compartmental clearance of NETU, CLNETU: Clearance of central compartment of NETU

第 5.3.3.5.1 項 19DC13 Analysis report Figure 7 改変

図 2.7.2.3.5.1-1 本剤の母集団薬物動態モデルの構造 (19DC13)

共変量の探索において、ホスネツピタントと同じ因子を初期候補として設定し、これらの候補からスクリーニング（散布図を用いた視覚的評価から対象パラメータと関連性が高い因子及び生理学的観点から対象パラメータに対して共変量になり得る因子を選択）を経て、以下の共変量候補を検討対象に選択した。

CLNETU に対して、試験実施エリア、健康状態、人種、アルブミン、ALT、AST

V3 に対して、試験実施エリア、健康状態、人種、体重、アルブミン

V4 に対して、試験実施エリア、健康状態、人種、体重、アルブミン

共変量モデルの検討を通じて、基本モデルにこれらの共変量を組み入れ、変数増加法（有意水準 1%）と変数減少法（有意水準 0.1%）を組み合わせたステップワイズフルモデル法にて有意な共変量を探索した。その結果、V3 及び V4 に対する体重が有意な共変量として選択された。

最終モデルの検討において、CLNETU と V3 の個体間変動に共分散構造を設定した。以上の検討にて構築された NETU の最終モデルは以下のとおりであった。

$$\text{CLNETU (L/hr)} = 16.09 \times \exp(\eta_{\text{CLNETU}})$$

$$\text{V3 (L)} = 246.2 \times (\text{Body weight}/70.9)^{0.5046} \times \exp(\eta_{\text{V3}})$$

$$\text{V4 (L)} = 720.0 \times (\text{Body weight}/70.9)^{0.3692} \times \exp(\eta_{\text{V4}})$$

$$\text{Q3 (L/hr)} = 52.65$$

[η_{CLNETU} , η_{V3} , η_{V4} : それぞれ CLNETU, V3, V4 の個体間変動 (CV で 29.3%, 27.8%, 34.5%)]

構築した最終モデルに対し、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を実施し、モデルが妥当であることを確認した。

最終モデルから、本剤 235 mg を点滴静脈内投与（30 分間）したときの被験者集団 500 名分の血漿中 NETU 濃度をシミュレーションした。この濃度データを用いて、基準として設定した日本人男性患者（体重 66.0 kg）に対する各対象被験者の C_{\max} 及び AUC_{last} 比を算出し、この比の中央値及び 90% 予測区間から NETU の曝露量に対する内因性要因の影響を評価した。評価結果は第 2.7.2.3.6 項に記載した。

2.7.2.3.5.2 NETU の母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）：NETU 投与

NETU-PALO FDC の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）で得られた被験者データ（117 名、NETU 濃度データ数 571）を用いて、NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）を実施した。

NETU の母集団薬物動態解析において、その基本モデルとして、NETU では 1 次吸収過程（ラグタイムを設定）を伴う 2-コンパートメントモデル〔吸収速度定数（KA）、吸収ラグタイム（ALAG1）、中心コンパートメントからのクリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）、コンパートメント間のクリアランス（Q）〕を選択した。個体間変動は KA、CL 及び V2 に設定され、個体内変動には比例誤差モデルが選択された。共変量の探索において、ボディマス指数、体重、年齢、性別、人種、化学療法レジメン、喫煙状態、ECOG パフォーマンスステータス、クレアチンクリアランス、ALT、AST、ALP、アルブミン、ビリルビン、制吐処置及び好中球数を検討した。初めに散布図による関連性及び一般化加法モデルでの解析から、CL 及び V2 に対する体重、CL に対する年齢及び性別、並びに V2 に対する喫煙状態を可能性のある候補因子に選択したが、続いて、共変量モデルとして実施したステップワイズフルモデル法では、いずれの候補因子も統計的に有意ではなかった。これより NETU の薬物動態に影響を与える共変量はないと考えられた。最終モデルでの推定パラメータは、KA が 0.956 hr^{-1} 、CL が 20.5 L/hr 、V2 が 486 L 、V3 が 1170 L 、Q が 22.4 L/hr 、ALAG1 が 0.768 hr であり、個体間変動が CV として KA、CL 及び V2 でそれぞれ 92.1%、65.4% 及び 43.5% であった。

代謝物 M1、M2 及び M3 の母集団薬物動態解析において、NETU との同時解析を検討したが、モデルの不正確さの面で採択せず、代わりに、代謝物 M1 及び M3 では 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを選択し、M2 では 1 次吸収過程を伴う 3-コンパートメントモデルを選択した。代謝物 M1、M2 及び M3 の推定パラメータとして、CL はそれぞれ 3.95、1.24 及び 6.1 L/hr 、V2 はそれぞれ 769、15.8 及び 510 L であった。これらの代謝物に対して共変量の探索は実施されなかった。

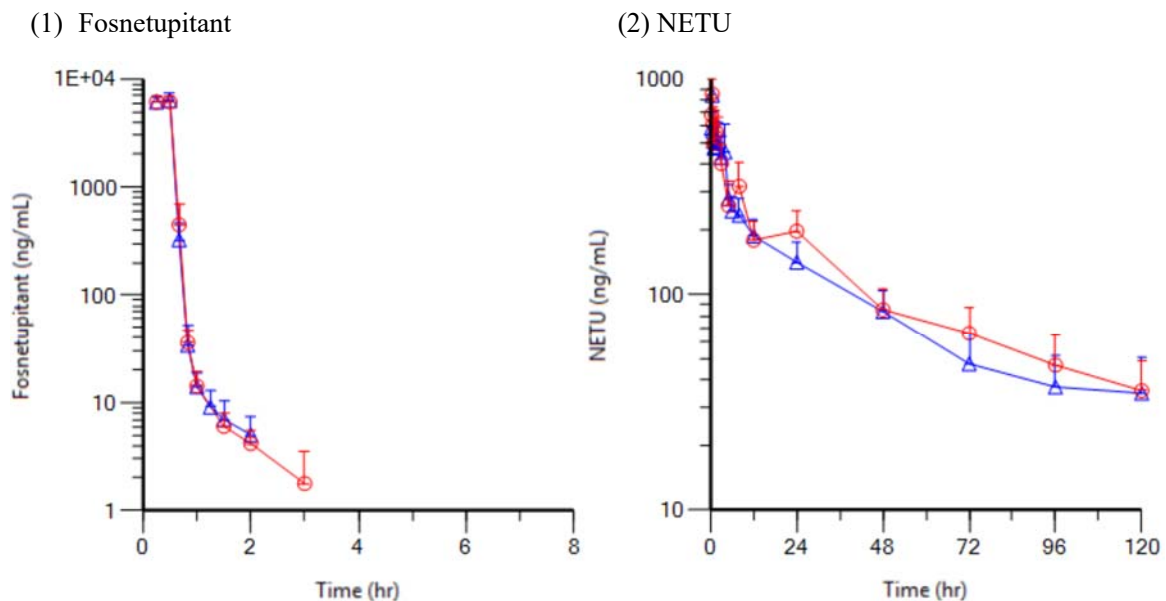
最終モデルを用いた母集団薬物動態／薬力学解析結果は、第 2.7.2.3.10.1.2 項及び第 2.7.2.3.10.2 項に記載した。

2.7.2.3.6 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

2.7.2.3.6.1 日本人と外国人の比較

日本人健康成人と外国人健康成人の薬物動態を比較するために、国内外の健康成人を対象に実施した臨床試験から得られた本剤 235 mg 投与の投与後 120 時間までの薬物動態を解析した。

(20DC10). 図 2.7.2.3.6.1-1 に示されるようにホスネツピタント及び NETU の血漿中濃度推移は、日本人及び外国人健康成人で類似していた。代謝物 M1, M2 及び M3 の濃度推移も両者で大きな違いはみられなかった。また、ホスネツピタント, NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータにおける日本人と外国人健康成人の差異を t 検定にて解析した結果を表 2.7.2.3.6.1-1 に示した。曝露量の指標である C_{max} 及び AUC に関して、ホスネツピタント, NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 のいずれも両者で有意な差は認められなかった。NETU 及び M2 の $T_{1/2}$ に有意差が認められ、いずれも外国人健康成人より日本人健康成人の方が $T_{1/2}$ が長かったが、その差は 1.5 倍未満であり大きな差ではないと考えられた。



○：日本人健康成人（N＝7），△：外国人健康成人（N＝30）；平均＋標準偏差

第 5.3.3.1.6 項 20DC10 薬物動態報告書 図 1 改変

図 2.7.2.3.6.1-1 日本人及び外国人健康成人における本剤 235 mg 点滴静脈内投与後のホスネツピタントと NETU の血漿中濃度推移（20DC10）

表 2.7.2.3.6.1-1 t 検定による日本人及び外国人健康成人における本剤 235 mg 投与後の
薬物速度論的パラメータの比較解析 (20DC10)

解析対象		幾何平均値				
		C _{max} (ng/mL)	AUC* (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _z (L)
Fosnetupitant	日本人	6260	2877	0.861	81.75	101.5
	外国人	6363	2910	0.848	89.22	109.2
	p 値	NS	NS	NS	NS	NS
NETU	日本人	841.8	13692	48.57		
	外国人	822.6	11786	35.46		
	p 値	NS	NS	0.0006		
M1	日本人	26.88	2519	76.43		
	外国人	25.70	2298	82.08		
	p 値	NS	NS	NS		
M2	日本人	133.7	1928	48.33		
	外国人	156.2	2304	32.48		
	p 値	NS	NS	0.0209		
M3	日本人	61.75	3432	41.62		
	外国人	52.75	3376	43.21		
	p 値	NS	NS	NS		

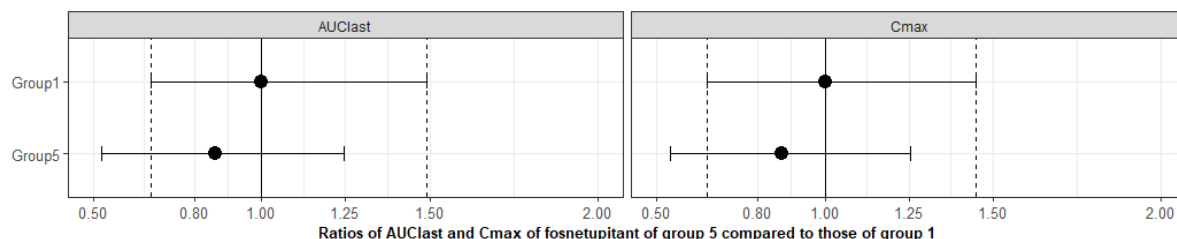
NS: Not significant (P≥0.05)

*AUC_{last} : Fosnetupitant ; AUC₀₋₁₂₀ : NETU, M1, M2 及び M3

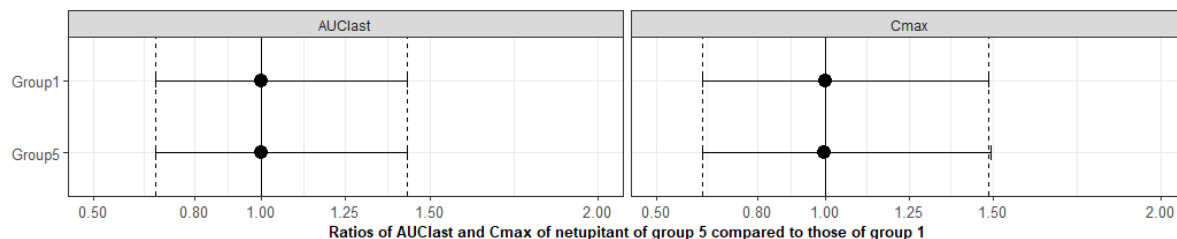
第 5.3.3.1.6 項 20DC10 薬物動態報告書 表 8 改変

日本人及び外国人健康成人並びに患者を対象とした本剤の母集団薬物動態解析の結果 (19DC13), ホスネツピタントの CL に対して試験実施エリア (日本人/外国人) が有意な共変量として選択され, 最終モデルから, 日本人と比べて外国人の CL が 1.14 倍高く, Q が 1.51 倍高いことが示唆された。これを踏まえ, 最終モデルを用いたシミュレーションにより日本人男性患者に対する外国人男性患者のホスネツピタント及び NETU の C_{max} 比及び AUC_{last} 比を検討した (図 2.7.2.3.6.1-2)。ホスネツピタントの C_{max} 及び AUC_{last} の中央値は, 日本人男性患者と比較して外国人男性患者でやや低かったが, 90%予測区間を考慮するとその差異は大きくないと考えられた。NETU の C_{max} 及び AUC_{last} は日本人男性患者と外国人男性患者で同程度であった。これらの傾向は女性患者でも同様であった。

1) ホスネツピタント



2) NETU



Group 1: Japanese male patients (control); Group 5: Non-Japanese male patients; Body weight: 66.0 kg
Black circle represents a median value and solid line represents 90% prediction interval.

第 5.3.3.5.1 項 19DC13 Analysis report Figures 5 and 10 改変

図 2.7.2.3.6.1-2 日本人男性患者に対する外国人男性患者のホスネツピタント及び NETU の C_{max} 及び AUC_{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)

以上の日本人及び外国人健康成人の薬物速度論的パラメータの比較、並びに日本人及び外国人健康成人並びに患者を対象とした母集団薬物動態解析による最終モデル及びシミュレーション結果を踏まえ、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。

2.7.2.3.6.2 健康成人と患者の比較

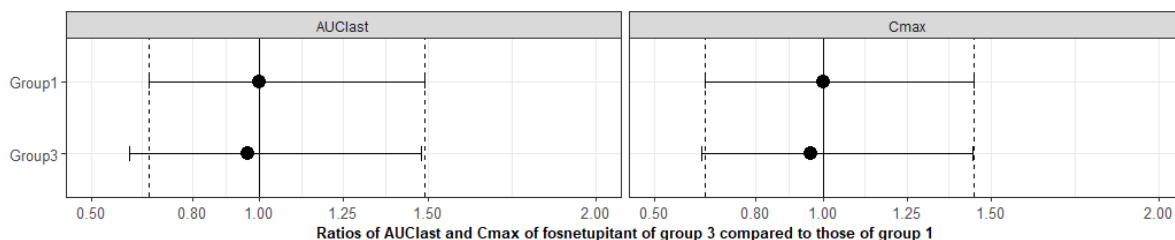
本剤 235 mg の薬物速度論的パラメータ (平均) を日本人健康成人 (国内 10057010 試験) (表 2.7.2.2.1.1-1～表 2.7.2.2.1.1-5) と日本人患者 (国内 10057020 試験) (表 2.7.2.2.2.1-1 及び表 2.7.2.2.2.1-2) で比較した。日本人健康成人及び患者におけるホスネツピタントの C_{max} はそれぞれ 6291 及び 8448 ng/mL, AUC_{inf} は 2896 及び 4445 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 0.96 及び 0.60 hr, V_{ss} は 10.9 及び 8.88 L であった。また、NETU の C_{max} はそれぞれ 852.3 及び 1009 ng/mL, AUC_{inf} は 17718 及び 15196 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 70.43 及び 69.5 hr であった。日本人健康成人及び患者における代謝物の C_{max} はそれぞれ M1 で 27.7 及び 21.9 ng/mL, M2 で 139.3 及び 259.1 ng/mL, M3 で 63.0 及び 43.7 ng/mL であり, AUC_{last} は、それぞれ M1 で 3383 及び 2780 ng·hr/mL, M2 で 2103 及び 4650 ng·hr/mL, M3 で 4007 及び 3381 ng·hr/mL であった。このように、日本人健康成人よりも患者で、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 の曝露量は両者に明らかな差異はなかった。

日本人及び外国人健康成人並びに患者を対象とし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 CL 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、最終モデルから、患者と比べて健康成人の CL が 1.20 倍高いことが示唆された。これを踏まえ、最終モデルを用いたシミュレーションにより日本人男性患者に対する日本人男性健康成人のホスネツピタント及び NETU の C_{max} 比及び AUC_{last} 比を検討した結果 (図 2.7.2.3.6.2-1)、ホス

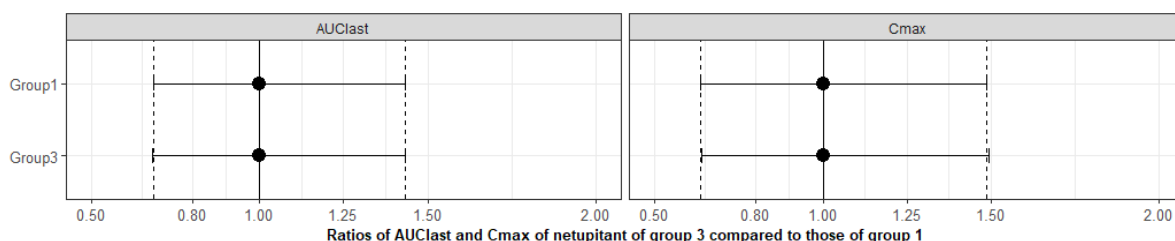
ネツピタント及びNETUの C_{max} 及び AUC_{last} の中央値に日本人男性患者と日本人男性健康成人の間で明らかな差異はみられなかった。これらの傾向は日本人女性被験者でも同様であった。

以上の日本人健康成人及び患者の薬物速度論的パラメータの比較、並びに母集団薬物動態解析による最終モデル及びシミュレーション結果を踏まえ、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。

1) ホスネツピタント



2) NETU



Group 1: Japanese male patients (control); Group 3: Japanese male healthy volunteers; Body weight: 66.0 kg
Black circle represents a median value and solid line represents 90% prediction interval.

第 5.3.3.5.1 項 19DC13 Analysis report Figures 5 and 10 改変

図 2.7.2.3.6.2-1 日本人男性患者に対する男性健康成人のホスネツピタント及びNETUの C_{max} 及び AUC_{last} 比のシミュレーション結果 (19DC13)

2.7.2.3.6.3 性別の影響

海外 PNET-12-23 試験において、本剤 235 mg 投与後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、ホスネツピタント及びNETUの薬物速度論的パラメータにおいて、男女間の明らかな差異は認められなかった (表 2.7.2.3.6.3-1)。また、代謝物 M1, M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータにおいても同様の結果であった。

表 2.7.2.3.6.3-1 外国人健康成人の性別における本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ（ホスネツピタント及び NETU）の比較（PNET-12-23）

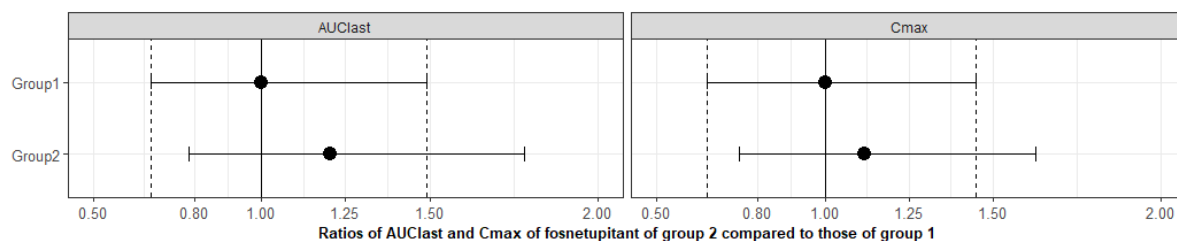
Parameter	Gender	N	Fosnetupitant	NETU
C_{\max} (ng/mL)	Male	19	6416 ± 961.3	793.5 ± 161.1
	Female	11	6456 ± 862.5	922.4 ± 167.6
AUC_{\inf} (ng·hr/mL)	Male	19	2928 ± 401.5	13643 ± 3083
	Female	11	2955 ± 299.2	14216 ± 2831
$T_{1/2}$ (hr)	Male	19	0.816 ± 0.281	36.74 ± 6.987
	Female	11	1.198 ± 0.801	34.86 ± 6.652
V_z (L)	Male	19	106.0 ± 36.38	
	Female	11	155.8 ± 111.8	

Mean ± SD

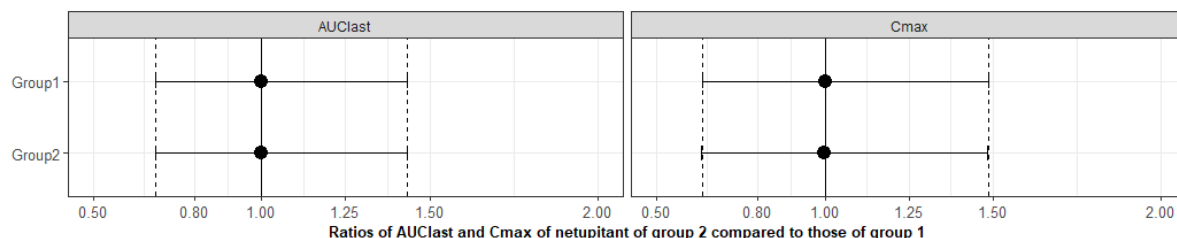
第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR Table 14.2.1.4 及び Table 14.2.2.4.1 改変

日本人及び外国人健康成人並びに患者を対象とし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 V_1 に対して性別が有意な共変量として選択され、最終モデルから、女性の V_1 が男性の 0.88 倍であることが示唆された。これを踏まえ、最終モデルを用いたシミュレーションにより日本人男性患者に対する女性患者のホスネツピタント及び NETU の C_{\max} 比及び AUC_{last} 比を検討した（図 2.7.2.3.6.3-1）。ホスネツピタントの C_{\max} 及び AUC_{last} の中央値は、日本人男性患者よりも女性患者の方がやや高かったが、90%予測区間を考慮するとその差異は大きくないと考えられた。NETU の C_{\max} 及び AUC_{last} は日本人男性患者と女性患者で同程度であった。

1) ホスネツピタント



2) NETU



Group 1: Japanese male patients (control); Group 2: Japanese female patients; Body weight: 66.0 kg
Black circle represents a median value and solid line represents 90% prediction interval.

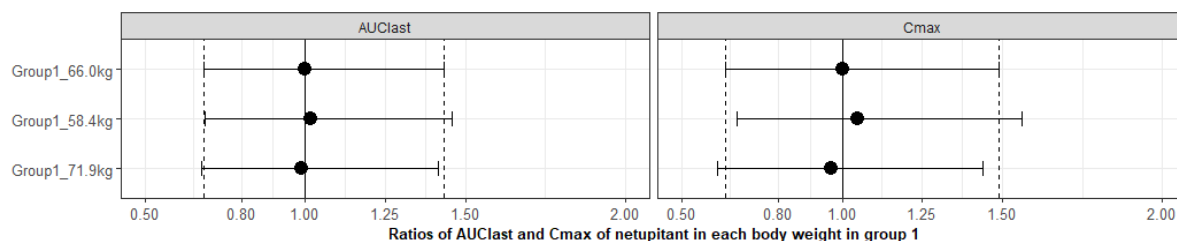
第 5.3.3.5.1 項 19DC13 Analysis report Figures 5 and 10 改変

図 2.7.2.3.6.3-1 日本人男性患者に対する女性患者のホスネツピタント及び NETU の C_{\max} 及び AUC_{last} 比のシミュレーション結果（19DC13）

以上の外国人健康成人男性及び女性の薬物速度論的パラメータの比較，並びに母集団薬物動態解析による最終モデル及びシミュレーション結果を踏まえ，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。

2.7.2.3.6.4 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 CL，V1 及び Q に対して体重は関連性のある候補因子又は有意な共変量として選択されなかった。NETU に関しては，V3 及び V4 に対して体重が有意な共変量として選択され，最終モデルから，体重の増加に応じて V3 及び V4 が大きくなることが示唆された。これを踏まえ，最終モデルを用いたシミュレーションにより日本人男性患者の体重 66.0 kg（検討患者集団の中央値）に対する 58.4 kg（第一四分位数）及び 71.9 kg（第三四分位数）の NETU の C_{max} 比及び AUC_{last} 比を検討した（図 2.7.2.3.6.4-1）。NETU の C_{max} は，中央値が体重の増加に応じてわずかに減少したが，90%予測区間を考慮すると体重間の差異はほとんどないと考えられた。NETU の AUC_{last} は検討した体重間でほぼ同程度であった。



Group 1: Japanese male patients (Body weight 66.0 kg: control)
Black circle represents a median value and solid line represents 90% prediction interval.

第 5.3.3.5.1 項 19DC13 Analysis report Figure 10 改変

図 2.7.2.3.6.4-1 日本人男性患者の体重 66.0 kg に対する 58.4 及び 71.9 kg の NETU の C_{max} 及び AUC_{last} 比のシミュレーション結果（19DC13）

NETU の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）の患者を対象とした母集団薬物動態解析（NETU-10-02）においても，体重は，CL 及び V2 に対して関連性のある候補因子であったが，最終，有意な共変量ではなかった。

以上より，本剤の薬物動態に対する体重による明らかな影響はないことが示唆され，体重による本剤の用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.2.3.6.5 年齢の影響

本剤の母集団薬物動態解析（19DC13）の結果から，ホスネツピタントの CL に対して，年齢が関連性のある候補因子であったが，最終，有意な共変量ではなかった。ホスネツピタントの V1 及び Q 並びに NETU の CLNETU，V3 及び V4 に対して，年齢は関連性のある因子ではなかった。

NETU の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）の患者を対象とした母集団薬物動態解析（NETU-10-02）においても，年齢は CL に対して関連性のある候補因子であったが，最終，有意な共変量ではなかった。

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。

2.7.2.3.6.6 肝機能障害の影響

肝機能障害が NETU の薬物動態に及ぼす影響を明らかにするために、海外にて軽度、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、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態を比較した（海外 NETU-10-10 試験）（表 2.7.2.2.4.1-3）。軽度肝機能障害患者（8 名）の C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、健康成人と比較して、それぞれ 1.11、1.28 及び 1.19 倍となったが、これらの上昇は有意ではなかった。中等度肝機能障害患者（8 名）の C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、健康成人と比較して、それぞれ 1.70、1.88 及び 2.43 倍と有意に上昇した。重度肝機能障害患者（2 名）の C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、対応する健康成人（2 名）と比較して、それぞれ 1.81、2.01 及び 2.45 倍に上昇が認められたが、非常に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。代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態については、肝機能障害による曝露量の増減が代謝物や肝機能障害の程度によって異なり、一定の傾向はみられなかった。

肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施されていないが、ホスネツピタントから NETU への代謝が肝臓だけでなく他の臓器でも起こることが示唆されていることから、肝機能障害によりホスネツピタントの曝露量が著しく上昇する可能性は低いと推察された。

以上より、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。

2.7.2.3.6.7 腎機能障害の影響

$[^{14}\text{C}]$ -NETU 投与後のマスバランスを検討した試験（海外 NETU-09-21 試験）において、投与後 336 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の 4%と少なく、更に尿中には NETU は検出されなかった。また、NETU 投与後の尿中排泄を検討した試験（海外 NETU-06-27 試験）において、対象とした多くの被験者で尿中には NETU は定量可能なレベルでは認められず、定量可能なレベルで認められた被験者における投与後 240 時間までの尿中排泄率は 0.03%であった。このように NETU 関連成分の排泄における尿中排泄の寄与は非常に小さく、特に活性本体 NETU の消失における腎排泄の寄与は極めて小さかった。ヒトにおけるホスネツピタントの尿中排泄は検討されていないが、ホスネツピタントの CL_{tot} (235 mg 投与時) が 1370 mL/min（表 2.7.2.2.1.1-1）とクレアチニークリアランスよりもじゅうぶん高いことから、ホスネツピタントの消失における腎排泄の寄与は小さいと推察された。

NETU の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）の患者を対象とした母集団薬物動態解析（NETU-10-02）において、共変量探索の初期段階で CL とクレアチニークリアランス（範囲 31～150 mL/min）の間に関連性はみられなかった。また、本剤の母集団薬物動態解析において、クレアチニークリアランス（範囲 49.6～192.9 mL/min）とホスネツピタント及び NETU の CL との間に関連性はみられなかった。

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、以上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。

2.7.2.3.7 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討

外因性要因の検討として、NETU の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）の患者を対象とした母集団薬物動態解析（NETU-10-02）で、喫煙、制吐処置及び化学療法レジメンが NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した。喫煙状況は、CL に対する関連性因子ではなく、V2 に対して関連性候補因子として選択されたが、最終、有意な共変量ではなかった。制吐処置の有無及び化学療法レジメン（抗悪性腫瘍薬の種類）は CL 及び V2 に対する関連性因子ではなかった。

以上より、喫煙、制吐処置及び化学療法レジメン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。

2.7.2.3.8 薬物相互作用の検討（他剤による影響）

2.7.2.3.8.1 CYP3A 阻害薬及び誘導薬

(1) CYP3A 阻害薬

CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（400 mg/day の反復投与）が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した（海外 NETU-10-11 試験）。ケトコナゾール併用投与時の NETU の AUC は、NETU 単独投与時よりも有意に高くなり、ケトコナゾールの併用により AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.80 倍及び 2.40 倍に上昇した（表 2.7.2.2.3.9-2）。C_{max} も併用により有意でないものの 1.25 倍の上昇が認められ、T_{1/2} も約 2 倍の延長が認められた。代謝物 M1、M2 及び M3 については、併用による曝露量の増減の結果が代謝物の種類によって異なり、一定の傾向はみられなかった。以上の結果から、NETU の薬物動態は CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールの併用投与の影響を受け、併用により NETU の曝露量が上昇することが示された。

(2) CYP3A 誘導薬

CYP3A 誘導薬であるリファンピシン（600 mg/day の反復投与）が NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討した（海外 NETU-10-11 試験）。リファンピシン併用投与時の NETU の C_{max} 及び AUC は、NETU 単独投与時よりも有意に低くなり、リファンピシンの併用により C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 38%、18% 及び 17% にまで減少した（表 2.7.2.2.3.9-4）。代謝物 M1、M2 及び M3 については、併用による曝露量の増減の結果が代謝物の種類によって異なり、一定の傾向はみられなかった。以上の結果から、NETU の薬物動態は CYP3A 誘導薬であるリファンピシンの併用投与の影響を受け、併用により NETU の曝露量が低下することが示された。

CYP3A 阻害薬による NETU の曝露量の上昇及び CYP3A 誘導薬による NETU の曝露量の低下は、NETU の主代謝酵素が CYP3A であるとの結果（第 2.7.2.3.3 項）と整合する結果であった。また、ホスネツピタントの薬物動態に対して同様の検討は実施されていないが、ホスネツピタントの代謝に CYP は関与しないことが示唆されていることから（第 2.7.2.3.3 項）、CYP3A の阻害薬及び誘導薬がホスネツピタントの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

2.7.2.3.8.2 標準的な制吐療法剤

3 剤併用療法として標準的な制吐治療に本剤と併用される DEX 並びに 5-HT₃ 拮抗薬 PALO 及び GRA が、本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

(1) DEX

DEX の本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するために、本剤 235 mg 単独投与時の薬物動態（海外 PNET-12-23 試験）と DEX 併用投与（投与 1 日目 20 mg、2～4 日目 8 mg × 2：経口）時の

薬物動態（海外 PNET-13-63 試験）を比較した。本剤単独投与時と DEX 併用投与時のホスネツピタントの C_{max} は平均でそれぞれ 6431 及び 7367 ng/mL, AUC_{inf} は 2938 及び 2855 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 0.956 及び 0.92 hr であり, NETU の C_{max} は平均でそれぞれ 841 及び 813 ng/mL, AUC_{inf} は 13854 及び 13600 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 36.05 及び 37.57 hr であった。このように両投与でホスネツピタント及び NETU の薬物動態に明らかな差異は認められず, また, 代謝物 M1, M2 及び M3 も同様の傾向であったことから, DEX は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。

(2) PALO

PALO の NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討するために, NETU 450 mg と PALO 0.75 mg（経口）の薬物相互作用を検討した（海外 NETU-06-27 試験）。NETU 単独投与時に対する PALO 併用投与時の NETU の C_{max} 及び AUC の 90% CI は, いずれも生物学的同等性基準の 80%~125% の範囲内であったことから（表 2.7.2.2.3.2-4）, PALO は NETU の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) GRA

GRA の本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するために, 本剤 235 mg 単独投与時の薬物動態（国内 10057010 試験）と GRA 40 µg/kg 併用投与（静脈内）時の本剤の薬物動態（国内 10057050 試験）を比較した。本剤単独投与時と GRA 併用投与時のホスネツピタントの C_{max} は平均でそれぞれ 6291 及び 7250 ng/mL, AUC_{inf} は 2896 及び 3411 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 0.96 及び 0.98 hr であり, NETU の C_{max} は平均でそれぞれ 852 及び 1145 ng/mL, AUC_{inf} は 17718 及び 15032 ng·hr/mL, $T_{1/2}$ は 70.43 及び 103.3 hr であった。このように両投与でホスネツピタント及び NETU の薬物動態に明らかな差異は認められず, また, 代謝物 M1, M2 及び M3 も同様の傾向であったことから, GRA は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。

2.7.2.3.9 薬物相互作用の検討（他剤への影響）

2.7.2.3.9.1 CYP3A 基質薬及び CYP3A で代謝される薬剤

NETU の CYP 分子種に対する阻害を *in vitro* で検討した結果, CYP3A に対する阻害活性が認められ（第 2.6.4.7.1.1.2 項）, その阻害の程度から臨床での薬物相互作用の可能性を否定できなかったことから, 以下に記載する CYP3A 基質薬及び CYP3A で代謝される薬剤と NETU との臨床薬物相互作用試験を実施した。

2.7.2.3.9.1.1 CYP3A 基質薬

(1) ミダゾラム

海外 NP16599 試験において, ミダゾラム単独投与時に対する NETU 300 mg 併用投与時のミダゾラムのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果, C_{max} 及び AUC_{inf} で, それぞれ 136% 及び 226% であり（表 2.7.2.2.3.5-2）, NETU の併用によりミダゾラムの C_{max} は 1.36 倍, AUC_{inf} は 2.26 倍に上昇した。

(2) エリスロマイシン

海外 NP16599 試験において, エリスロマイシン単独投与時に対する NETU 300 mg 併用投与時のエリスロマイシンのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果, C_{max} 及び AUC_{inf} で, それぞれ 192% 及び 156% であり（表 2.7.2.2.3.5-6）, NETU の併用によりエリスロマイシンの C_{max} は 1.92 倍, AUC_{inf} は 1.56 倍に上昇した。

2.7.2.3.9.1.2 経口避妊薬（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル）

海外 NETU-10-08 試験において、エチニルエストラジオール（Microgynon®）単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時のエチニルエストラジオールのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} で、それぞれ 105.09%、116.05% 及び 112.09% であった（表 2.7.2.2.3.6-2）。NETU の併用によりエチニルエストラジオールの C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 1.05、1.16 及び 1.12 倍に上昇したが、これらの上昇は有意ではなく、NETU がエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

海外 NETU-10-08 試験において、レボノルゲストレルのパラメータにおけるレボノルゲストレル（Microgynon®）単独投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{\max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 98.06%、146.21% 及び 139.55% であった（表 2.7.2.2.3.6-4）。NETU の併用によりレボノルゲストレルの AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.46 及び 1.40 倍に上昇したが、有効性及び安全性を踏まえると、上昇の程度に臨床的意義は低いと考えられた。

2.7.2.3.9.1.3 抗悪性腫瘍薬

(1) ドセタキセル

海外 NETU-10-09 試験において、PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時のドセタキセルのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{\max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 149.01% 及び 135.16% であり（表 2.7.2.2.3.7-2）、NETU の併用によりドセタキセルの C_{\max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 1.49 及び 1.35 倍に上昇した。

(2) エトポシド

海外 NETU-10-09 試験において、エトポシドのパラメータにおける PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時の最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{\max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 110.20% 及び 128.00% であった（表 2.7.2.2.3.7-4）。NETU の併用によりエトポシドの C_{\max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 1.10 及び 1.28 倍に上昇し、NETU とエトポシドとの薬物相互作用は否定できなかったが、NETU の併用によるエトポシドの曝露量の上昇の程度としては小さいと考えられた。

(3) シクロホスファミド

海外 NETU-10-09 試験において、PALO 併用投与時に対する NETU-PALO FDC 併用投与時のシクロホスファミドのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{\max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 127.36% 及び 119.52% であった（表 2.7.2.2.3.7-6）。NETU の併用によりシクロホスファミドの C_{\max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 1.27 及び 1.20 倍に上昇し、NETU とシクロホスファミドとの薬物相互作用は否定できなかったが、NETU の併用によるシクロホスファミドの曝露量の上昇の程度としては小さいと考えられた。

2.7.2.3.9.2 P-gp 基質薬

In vitro の検討で NETU に P-gp の輸送に対する阻害活性が認められたことから（第 2.6.4.7.2.2 項）、P-gp の典型的基質であるジゴキシシンと NETU との臨床薬物相互作用試験が実施された（海外 NETU-07-01 試験）。

ジゴキシシン単独投与期に対する NETU 450 mg 併用投与期のジゴキシシンのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 AUC_{0-24} 、 C_{\max} 及び C_{\min} でそれぞれ 104.13%、108.97% 及び 96.65%

であった（表 2.7.2.2.3.8-2）。また、その比の 90% CI は、 AUC_{0-24} 及び C_{min} で生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内にあり、 C_{max} でその上限値が基準の 125%をわずかに超えた程度であった。ジゴキシンの尿中排泄率は、単独投与期と併用投与期でそれぞれ 55%及び 57%であり、両投与期で差はなかった。以上より、NETU はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されたことから、本剤においても、臨床で P-gp を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.9.3 標準的な制吐療法剤

3 剤併用療法として標準的な制吐治療に本剤と併用される DEX 並びに 5-HT₃ 拮抗薬 PALO 及び GRA の薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した。

(1) DEX

海外 PNET-13-63 試験において、本剤と CYP3A の基質薬である DEX との薬物相互作用を検討した。投与 1 日目の DEX の薬物動態において、DEX 単独経口投与時に対する本剤併用投与時のパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{max} はほとんど変化しなかったが、 AUC_{0-24} は、本剤 118, 176 及び 235 mg の併用投与により、それぞれ 1.27, 1.49 及び 1.50 倍に上昇した（表 2.7.2.2.3.3-3）。投与 4 日目の DEX の薬物動態において、単独投与時に対する併用投与時のパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、本剤 118, 176 及び 235 mg の併用投与により、 C_{max} はそれぞれ 1.40, 1.58 及び 1.70 倍に上昇し、 AUC_{84-108} はそれぞれ 1.73, 2.21 及び 2.42 倍に上昇した。

HEC 投与患者を対象とした国内 10057020 試験において、DEX（静脈内）をプラセボ並びに本剤 81 及び 235 mg と併用投与したときの DEX の薬物速度論的パラメータを比較した（表 2.7.2.2.2.1-4）。Day 1 では、本剤 235 mg 併用時の DEX の CL_{tot} がプラセボ併用時と比較して有意（0.56 倍）に低かったが、本剤 81 及び 235 mg 併用時の DEX の投与量がプラセボ併用時の投与量の 0.75 倍に減量設定（Day 1 のみ）されていたため AUC_{0-24} には有意な差がみられなかった。一方、DEX が等用量に設定されている Day 4 では、本剤 235 mg 併用時の DEX の AUC_{0-24} がプラセボ併用時と比べて有意（1.61 倍）に高かった。

以上より、本剤の併用により DEX の曝露量は 4 日間に渡り上昇することが示され、制吐治療において本剤と DEX を併用する際には、DEX の減量が必要となることが示唆された。また、DEX の曝露量の上昇が海外 PNET-13-63 試験と国内 10057020 試験で同程度であったことから、本剤と DEX との薬物相互作用の程度は DEX の投与経路（経口／静脈内）にはよらないと考えられた。

NETU の $T_{1/2}$ が長く、血漿中濃度も長時間にわたり持続することから、海外 NEPA-14-39 試験にて、投与 4 日目以降の NETU と DEX との相互作用を検討した。投与 1～6 日目では、DEX 単独投与時と比較して NETU-PALO FDC 併用時の DEX の C_{max} 及び AUC_{last} は明らかに高かったが、投与 8 日目では、これらのパラメータの両投与間の差は明らかに縮小し、投与 10 日目では、ほぼ同程度となった（表 2.7.2.2.3.4-1）。単独投与時に対する併用投与時の AUC_{last} の最小二乗幾何平均比に関しても、投与 8 日目では、その 90% CI の上限値が生物学的同等性基準値（125%）をわずかに超える程度であり、投与 10 日目には、その 90% CI が生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であった（表 2.7.2.2.3.4-2）。以上より、NETU の DEX の薬物動態に及ぼす影響は投与 8 日目以降にほぼ認められなくなり、また、DEX は CYP3A の基質薬であることから、NETU の CYP3A 阻害活性も投与 8 日目以降にほぼ消失することが示唆された。

(2) PALO

海外 NETU-06-27 試験において、PALO 単独投与時に対する NETU 450 mg 併用投与時のパロノセトロンのパラメータの最小二乗幾何平均比を算出した結果、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 115%、111% 及び 110% であった（表 2.7.2.2.3.2-2）。また、その 90% CI は、 AUC で生物学的同等性（80%～125%）の範囲内であり、 C_{max} で、その上限値が 126% と基準をわずかに超えた。

HEC 投与患者を対象とした国内 10057020 試験において、本剤 81 及び 235 mg 併用投与時のパロノセトロン薬物動態をプラセボ併用投与時と比較した結果、いずれの用量においてもパロノセトロン薬物速度論のパラメータに有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2.2.1-3）。

以上より、本剤は PALO の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.9.3.1 グラニセトロン

国内 10057050 試験において、グラニセトロンの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} における単独投与時に対する本剤併用投与時の最小二乗幾何平均比は、それぞれ 0.929、1.067 及び 1.072 であり、また、いずれのパラメータにおいても、幾何平均比の 90% CI が生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であった（表 2.7.2.2.3.1-2）。この結果から、本剤のグラニセトロンに対する薬物動態学的な薬物相互作用はないことが示された。

2.7.2.3.10 薬物動態／薬力学の検討

2.7.2.3.10.1 有効性

2.7.2.3.10.1.1 臨床薬力学試験

アポモルヒネにより誘発された嘔吐に対する NETU の制吐効果と血漿中 NETU 濃度の関係を検討した結果（海外 NP16602 試験）、300 ng/mL を超える濃度で完全な嘔吐抑制効果が認められ、300 ng/mL 以下の濃度においても嘔吐発現頻度がプラセボより低い傾向であった（表 2.7.2.2.5.1-1）。本剤 81 及び 235 mg 投与後の NETU の平均血漿中濃度推移（図 2.7.2.2.2.1-2）（国内 10057020 試験）を用いて、300 ng/mL 以上の投与後持続時間を概算した結果、81 mg が 0 時間であるのに対して、235 mg では 5～8 時間であり、完全な嘔吐抑制効果を示す血漿中濃度の持続時間は 81 mg と 235 mg で明らかに異なっていた。

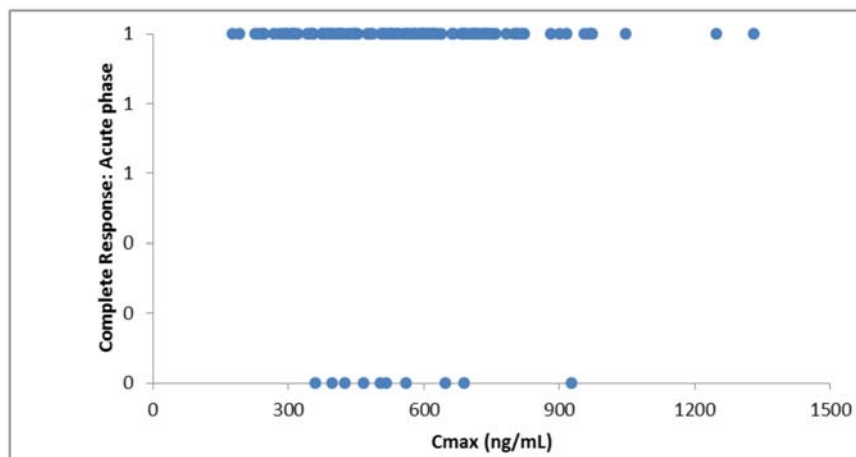
PET を用いて求めたヒト脳内（線条体）の NK_1 受容体占有率と血漿中 NETU 濃度の関係を検討した結果（海外 NETU-06-08 試験）、血漿中濃度に応じて NK_1 受容体占有率が高くなる傾向が認められた（図 2.7.2.2.5.2-2）。シグモイド E_{max} モデルに基づく血漿中濃度と占有率の関係から、 E_{max} にほぼ相当する 90% の占有率に対応する濃度は 225 ng/mL、 EC_{50} は 10.2 ng/mL と推定された。本剤 81 及び 235 mg 投与後の NETU の平均血漿中濃度推移（国内 10057020 試験）より NK_1 受容体占有率の投与後持続時間を概算した結果、81 及び 235 mg で、90% 以上の占有率の持続時間は、それぞれ 0.25 時間程度及び 8 時間程度であり、50% 以上の占有率の持続時間は、それぞれ 72～120 時間及び 168 時間以上であった。このように、 NK_1 受容体拮抗作用に基づく有効性を示唆する血漿中濃度の持続時間は、81 mg と 235 mg で明らかに異なっていた。

2.7.2.3.10.1.2 海外臨床第 3 相試験の母集団薬物動態／薬力学解析

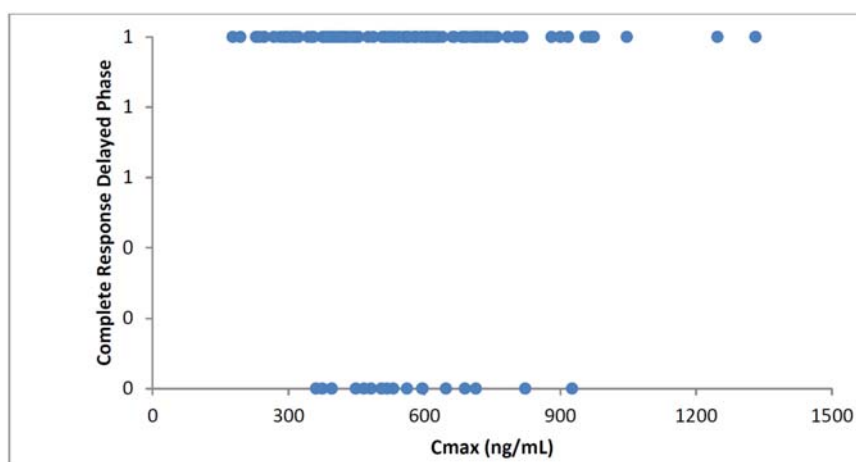
NETU-PALO FDC の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）にて得られた被験者データを用いて母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）を実施した結果、NETU の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）と嘔吐完全抑制（急性期、遅発期及び全期間）との間に関連性はないことが示され

た（図 2.7.2.3.10.1.2-1 及び図 2.7.2.3.10.1.2-2）. 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. したがって, 本剤投与後の NETU, 代謝物 M1, M2 及び M3 の曝露量が被験者背景によって多少変動した場合であっても, 本剤の有効性がその変動の影響を受ける可能性は低いと考えられた.

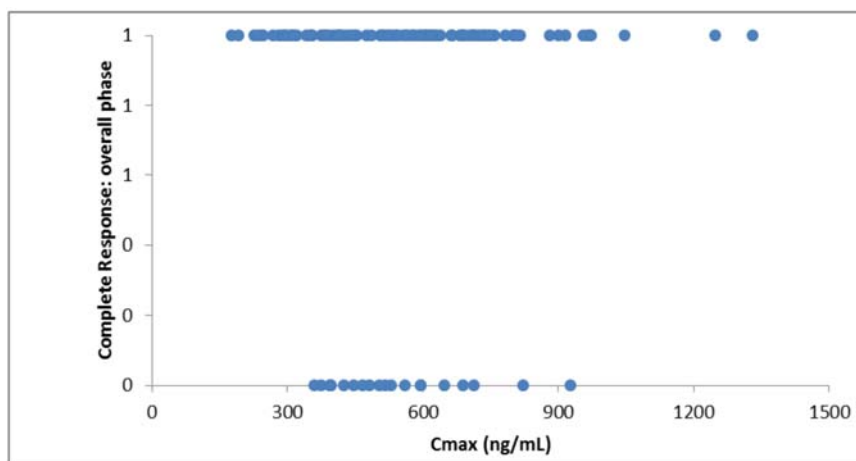
(1) 急性期



(2) 遅発期



(3) 全期間

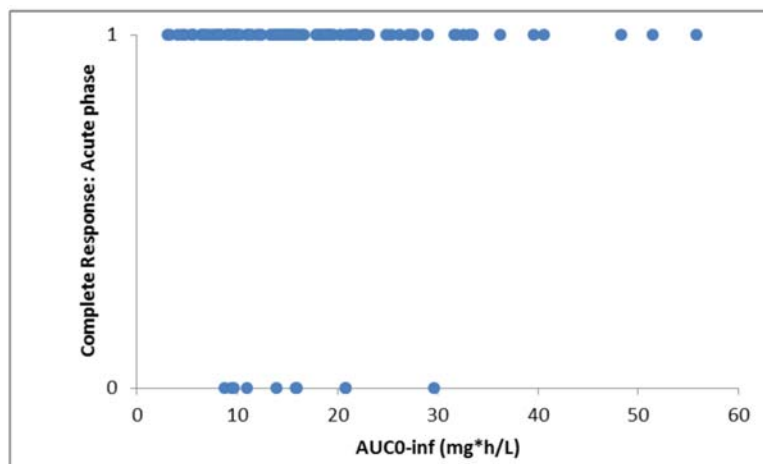


1: Responder; 0: Non-responder

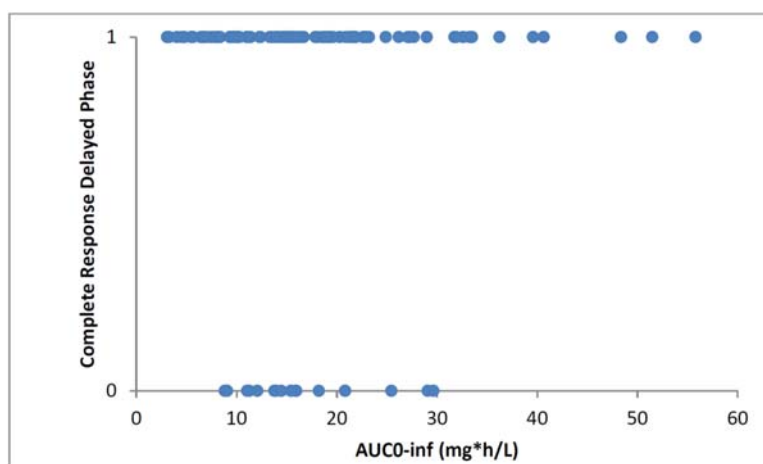
第 5.3.3.5.2 項 NETU-10-02 Analysis report Figure 11.1-16

図 2.7.2.3.10.1.2-1 NETU の C_{max} と嘔吐完全抑制結果との関係 (NETU-10-02)

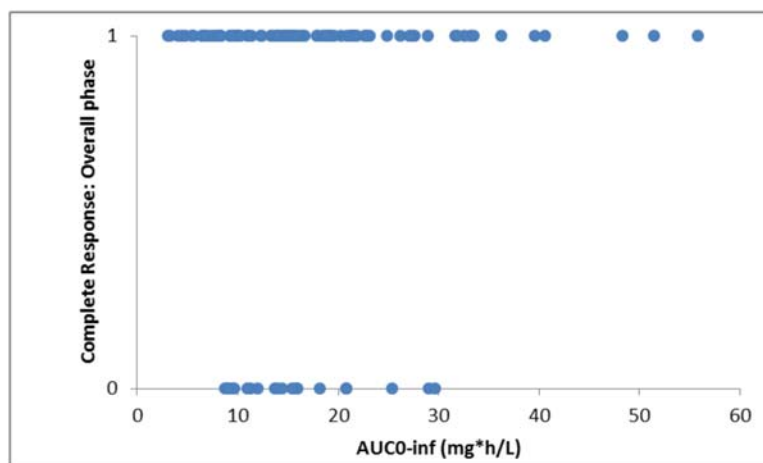
(1) 急性期



(2) 遅発期



(3) 全期間



1: Responder; 0: Non-responder

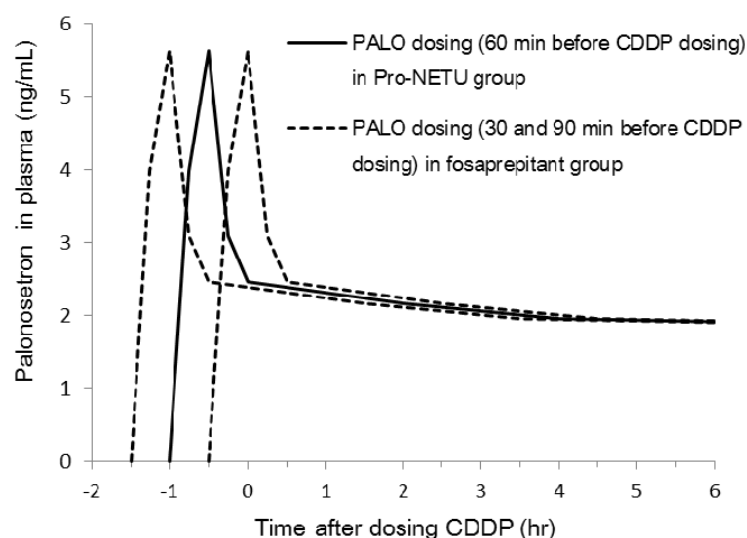
第 5.3.3.5.2 項 NETU-10-02 Analysis report Figure 11.1-14

図 2.7.2.3.10.1.2-2 NETU の AUC_{inf} と嘔吐完全抑制結果との関係 (NETU-10-02)

2.7.2.3.10.1.3 国内臨床第 3 相試験における PALO の投与タイミングの影響

国内臨床第 3 相試験 (国内 10057030 試験) において、シスプラチン (CDDP) の投与開始時間を基点とした場合の PALO の投与時間が、Pro-NETU 群で CDDP 投与 60 分前、ホスアプレピ

タント群で CDDP 投与 30 分前又は 90 分前に設定され、両群で異なるだけでなく、ホスアプレピタント群内でも異なっていた。そこで、これらの異なる PALO 投与タイミングが有効性に与える影響をパロノセトロン[®]の薬物動態から考察するため、国内臨床第 2 相試験（国内 10057020 試験）で得られたパロノセトロン[®]の平均血漿中濃度データを用いて、上述の 3 種類の投与タイミングで PALO を投与したときの血漿中濃度推移を比較した（図 2.7.2.3.10.1.3-1）。その結果、CDDP 投与開始約 30 分後には、既に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を示すことが明らかとなった。これにより国内 10057030 試験において、Pro-NETU 群とホスアプレピタント群での PALO 投与タイミングの違いは本試験の有効性評価に影響しないと考えられた。



第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 3 のデータより作図

図 2.7.2.3.10.1.3-1 CDDP の投与開始時間を基点としたときの異なる PALO 投与時間における血漿中パロノセトロン濃度推移の予測

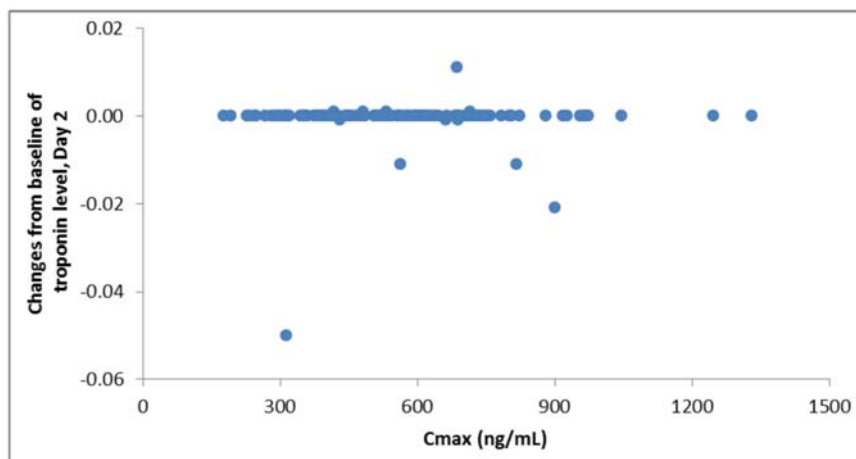
2.7.2.3.10.2 安全性

海外 NETU-07-20 試験において、NETU 投与後の ECG 評価結果と血漿中濃度との間に関連性はないことが示された。日本人患者における本剤 235 mg 投与時の NETU の C_{max} （平均）が 1009 ng/mL であり、この濃度は海外 NETU-07-20 試験で検討した濃度範囲内（図 2.7.2.2.5.3-1）であったことから、本剤 235 mg 投与時の血漿中 NETU 濃度においても ECG 評価結果との関連性はないと考えられた。

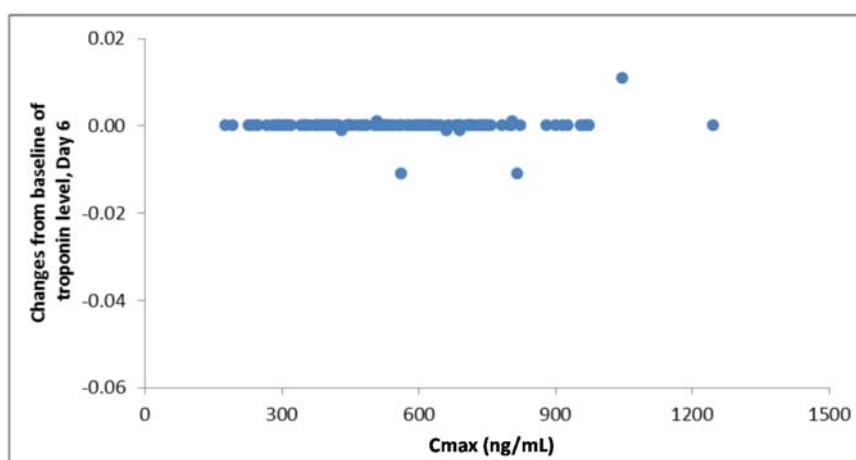
NETU-PALO FDC の海外臨床第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験）にて得られた被験者データを用いて母集団薬物動態／薬力学解析（NETU-10-02）を実施した結果、NETU の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）と心血管系の安全性の指標であるトロポニンレベルとの間に関連性はないことが示された（図 2.7.2.3.10.2-1 及び図 2.7.2.3.10.2-2）。代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量についても同様の傾向であった。

以上より、本剤 235 mg 投与後の NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量の変動が心血管系の安全性に及ぼす可能性は低いと考えられた。

(1) 投与2日目



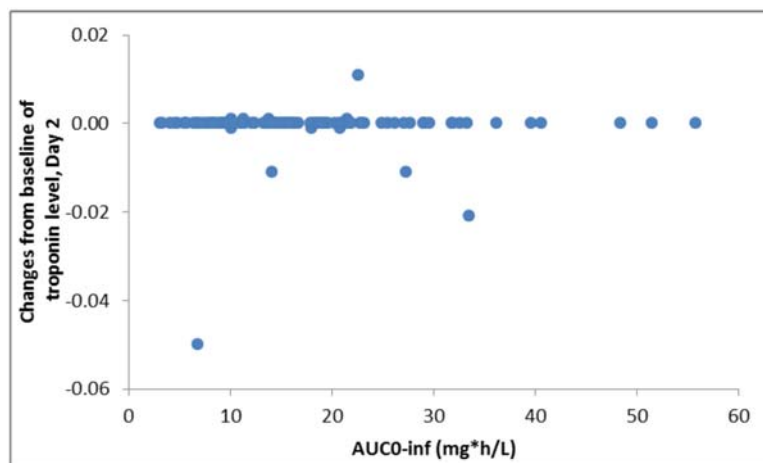
(2) 投与6日目



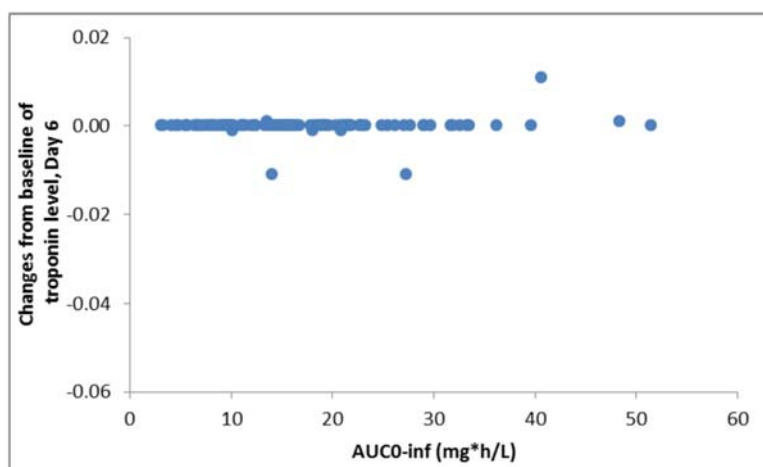
第 5.3.3.5.2 項 NETU-10-02 Analysis report Figure 11.1-15 改変

図 2.7.2.3.10.2-1 NETU の C_{max} とトロポニンレベルのベースラインからの変化量の関係 (NETU-10-02)

(1) 投与 2 日目



(2) 投与 6 日目



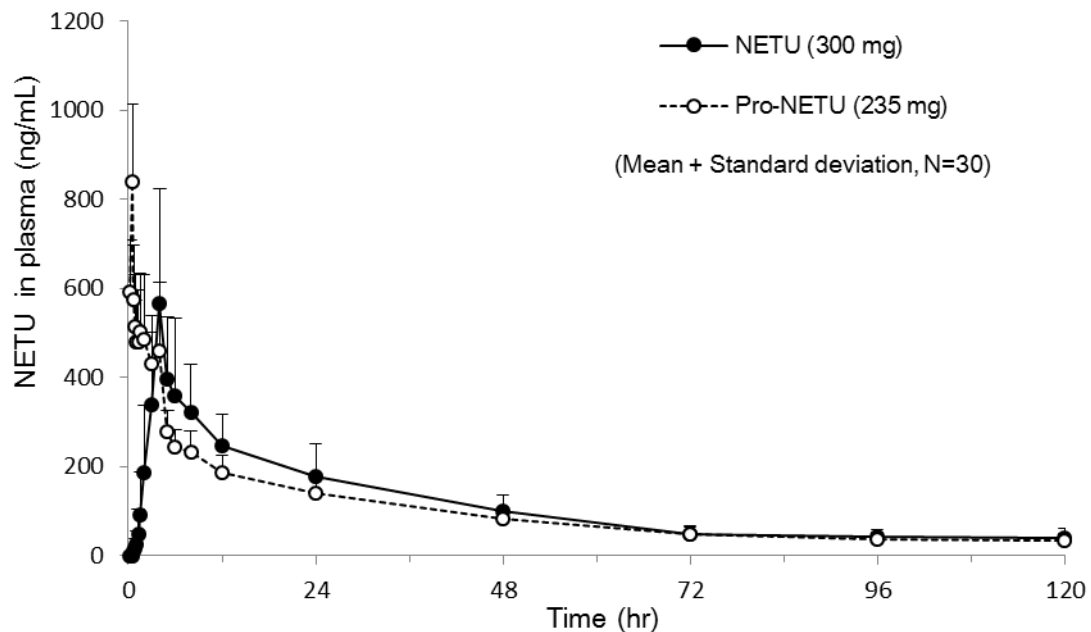
第 5.3.3.5.2 項 NETU-10-02 Analysis report Figure 11.1-13

図 2.7.2.3.10.2-2 NETU の AUC_{inf} とトロポニンレベルのベースラインからの変化量の関係 (NETU-10-02)

2.7.2.3.11 本剤投与と NETU 投与の薬物動態の比較

本剤静脈内投与時及び NETU 経口投与時の NETU の AUC_{inf} の分散分析結果より、 $F_{rel,IV}$ は 1.17 と推定され、NETU の曝露量 (AUC_{inf}) 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 (海外 PNET-12-23 試験)。これを基に選択された本剤 235 mg 静脈内投与及び NETU 300 mg 経口投与時の NETU の薬物速度論的パラメータ (平均 ± 標準偏差) を比較した結果、表 2.7.2.2.1.2-1 及び表 2.7.2.2.1.2-2 に示されるように、本剤投与と NETU 投与で AUC_{inf} がそれぞれ 13854 ± 2957 及び 13899 ± 5549 ng·hr/mL と同程度であり、 $T_{1/2}$ もそれぞれ 36.05 ± 6.812 及び 51.59 ± 30.90 hr と個体間変動を考慮すると明らかな違いはなかった。 C_{max} は本剤投与及び NETU 投与でそれぞれ 840.8 ± 172.6 及び 477.3 ± 231.6 ng/mL と本剤投与の方が高かった。しかし、図 2.7.2.3.11-1 に示されるように、血漿中 NETU 濃度推移で見ると、本剤投与で血漿中濃度が高いのは点滴終了時に相当する投与後 30 分のみで、その時点以外の初期濃度は、NETU 投与の C_{max} 付近の濃度と明らかな違いはなかった。代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータに関しては、本剤投与と NETU 投与で明らかな差異は認められなかった (表 2.7.2.2.1.2-1 及び表 2.7.2.2.1.2-2)。

以上より、本剤 235 mg 静脈内投与及び NETU 300 mg 経口投与で、NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態に明らかな違いはないと考えられた。また、本剤静脈投与後に速やかに NETU に変換されるホスネツピタントは、血漿からの消失が著しく速いことから、ホスネツピタントの本剤の有効性及び安全性への影響並びに他剤の薬物動態への影響は非常に限定的と考えられた。したがって、NETU 経口投与で実施された各種臨床薬理試験及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果は、本剤投与における NETU、代謝物 M1、M2 及び M3 の薬物動態評価に外挿可能であると考えられた。



第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR Table 14.2.2.1.1 及び Table 14.2.2.1.2 のデータより作図

図 2.7.2.3.11-1 本剤 235 mg 静脈内投与及び NETU 300 mg 経口投与における NETU 血漿中濃度推移の比較 (PNET-12-23)

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 参考文献

該当なし。

2.7.2.6 付録

2.7.2.6.1 薬物動態試験の要約 (健康成人)

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果										
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性 (22 名)	本剤投与後の Fosnetupitant の薬物速度論的パラメータ										
					ステップ	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)		
					1	平均値	0.34	3429.6	8.7635	0.26	1556	1557	76.6	9.6	
						標準偏差	0.13	450.4	7.6901	0.33	198	198	8.6	1.4	
						CV (%)	37.6	13.1	87.8	125.9	12.8	12.7	11.2	15.1	
						N	8	8	8	8	8	8	8	8	
					2	平均値	0.36	6290.8	0.9282	0.96	2892	2896	82.2	10.9	
						標準偏差	0.13	680.9	0.5978	0.45	320	320	8.7	1.6	
						CV (%)	37.4	10.8	64.4	46.4	11.1	11.0	10.6	15.1	
						N	7	7	7	7	7	7	7	7	
					3	平均値	0.43	8742.4	0.8102	0.97	3964	3970	92.0	12.2	
						標準偏差	0.12	1665.7	0.4023	0.27	743	744	18.6	2.6	
						CV (%)	28.5	19.1	49.7	27.7	18.7	18.7	20.3	21.3	
						N	7	7	7	7	7	7	7	7	
					本剤投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ										
					ステップ	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)				
					1	平均値	0.52	344.2	0.0110	68.63	5706	6196			
						標準偏差	0.06	61.7	0.0036	19.76	1271	1531			
						CV (%)	11.5	17.9	32.7	28.8	22.3	24.7			
						N	8	8	8	8	8	8			
					2	平均値	0.52	852.3	0.0107	70.43	16110	17718			
						標準偏差	0.06	137.5	0.0033	22.30	3196	4067			
						CV (%)	12.3	16.1	30.9	31.7	19.8	23.0			
						N	7	7	7	7	7	7			
					3	平均値	0.64	1160.4	0.0106	68.59	23623	25944			
						標準偏差	0.38	288.6	0.0024	14.69	3550	4562			
						CV (%)	58.8	24.9	22.6	21.4	15.0	17.6			
						N	7	7	7	7	7	7			
ステップ 1 : 118 mg, ステップ 2 : 235 mg, ステップ 3 : 353 mg															

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-1 及び表 11.4.2.2-2 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																														
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性 (22 名)	本剤投与後の M1 の薬物速度論的パラメータ																																																																																														
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	1	平均値	33.0	10.9	0.0111	65.79	1146	1412	標準偏差	12.4	2.4	0.0027	15.21	317	312	CV (%)	37.6	21.6	24.3	23.1	27.7	22.1	N	8	8	8	8	8	8	2	平均値	25.7	27.7	0.0127	57.47	3383	3829	標準偏差	10.8	7.1	0.0031	13.23	1042	1249	CV (%)	42.0	25.7	24.1	23.0	30.8	32.6	N	7	7	7	7	7	7	3	平均値	26.4	39.9	0.0117	63.16	5162	5911	標準偏差	16.4	7.8	0.0029	19.02	777	982	CV (%)	62.1	19.6	24.8	30.1	15.1	16.6	N	7	7	7	7	7	7
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)																																																																																							
					1	平均値	33.0	10.9	0.0111	65.79	1146	1412																																																																																							
						標準偏差	12.4	2.4	0.0027	15.21	317	312																																																																																							
						CV (%)	37.6	21.6	24.3	23.1	27.7	22.1																																																																																							
						N	8	8	8	8	8	8																																																																																							
					2	平均値	25.7	27.7	0.0127	57.47	3383	3829																																																																																							
						標準偏差	10.8	7.1	0.0031	13.23	1042	1249																																																																																							
						CV (%)	42.0	25.7	24.1	23.0	30.8	32.6																																																																																							
						N	7	7	7	7	7	7																																																																																							
					3	平均値	26.4	39.9	0.0117	63.16	5162	5911																																																																																							
						標準偏差	16.4	7.8	0.0029	19.02	777	982																																																																																							
						CV (%)	62.1	19.6	24.8	30.1	15.1	16.6																																																																																							
						N	7	7	7	7	7	7																																																																																							
					本剤投与後の M2 の薬物速度論的パラメータ																																																																																														
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	1	平均値	3.0	48.9	0.0287	30.48	643	743	標準偏差	0.9	13.0	0.0133	16.78	192	221	CV (%)	30.9	26.5	46.2	55.1	29.9	29.8	N	8	8	8	8	8	8	2	平均値	2.1	139.3	0.0120	64.02	2103	2374	標準偏差	0.4	47.1	0.0055	16.57	466	487	CV (%)	17.6	33.8	45.5	25.9	22.2	20.5	N	7	7	7	7	7	7	3	平均値	2.4	223.8	0.0121	60.08	3621	3866	標準偏差	0.6	55.7	0.0027	14.72	825	804	CV (%)	26.6	24.9	22.7	24.5	22.8	20.8	N	7	7	7	7	7	7
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)																																																																																							
					1	平均値	3.0	48.9	0.0287	30.48	643	743																																																																																							
						標準偏差	0.9	13.0	0.0133	16.78	192	221																																																																																							
						CV (%)	30.9	26.5	46.2	55.1	29.9	29.8																																																																																							
						N	8	8	8	8	8	8																																																																																							
					2	平均値	2.1	139.3	0.0120	64.02	2103	2374																																																																																							
						標準偏差	0.4	47.1	0.0055	16.57	466	487																																																																																							
						CV (%)	17.6	33.8	45.5	25.9	22.2	20.5																																																																																							
						N	7	7	7	7	7	7																																																																																							
					3	平均値	2.4	223.8	0.0121	60.08	3621	3866																																																																																							
標準偏差	0.6	55.7	0.0027	14.72		825	804																																																																																												
CV (%)	26.6	24.9	22.7	24.5		22.8	20.8																																																																																												
N	7	7	7	7		7	7																																																																																												
ステップ 1 : 118 mg, ステップ 2 : 235 mg, ステップ 3 : 353 mg																																																																																																			

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-3 及び付録 16.2.5b 薬物動態報告書（14DA22）表 4 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																														
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性 (22 名)	本剤投与後の M3 の薬物速度論的パラメータ																																																																																														
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	1	平均値	20.0	21.3	0.0202	37.49	1203	1440	標準偏差	7.4	7.0	0.0068	11.57	363	281	CV (%)	37.0	32.7	33.6	30.9	30.2	19.5	N	8	8	7	7	8	7	2	平均値	22.3	63.0	0.0135	54.06	4007	4321	標準偏差	4.5	13.7	0.0032	12.58	804	881	CV (%)	20.4	21.8	23.7	23.3	20.1	20.4	N	7	7	7	7	7	7	3	平均値	24.0	82.5	0.0120	58.92	5771	6211	標準偏差	0.0	31.4	0.0021	9.16	1875	1985	CV (%)	0.0	38.0	17.6	15.5	32.5	32.0	N	7	7	7	7	7	7
					ステップ		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)																																																																																							
					1	平均値	20.0	21.3	0.0202	37.49	1203	1440																																																																																							
						標準偏差	7.4	7.0	0.0068	11.57	363	281																																																																																							
						CV (%)	37.0	32.7	33.6	30.9	30.2	19.5																																																																																							
						N	8	8	7	7	8	7																																																																																							
					2	平均値	22.3	63.0	0.0135	54.06	4007	4321																																																																																							
						標準偏差	4.5	13.7	0.0032	12.58	804	881																																																																																							
						CV (%)	20.4	21.8	23.7	23.3	20.1	20.4																																																																																							
						N	7	7	7	7	7	7																																																																																							
					3	平均値	24.0	82.5	0.0120	58.92	5771	6211																																																																																							
						標準偏差	0.0	31.4	0.0021	9.16	1875	1985																																																																																							
						CV (%)	0.0	38.0	17.6	15.5	32.5	32.0																																																																																							
						N	7	7	7	7	7	7																																																																																							
					NETU に対する Fosnetupitant, M1, M2 及び M3 の AUC _{inf} の比 (分子量補正なし)																																																																																														
					NETU に対する AUC _{inf} 比																																																																																														
					ステップ	投与量		Fosnetupitant	M1	M2	M3																																																																																								
					1	118 mg	平均値	0.27	0.23	0.12	0.24																																																																																								
							標準偏差	0.07	0.02	0.03	0.04																																																																																								
							CV (%)	25.8	10.4	28.2	18.6																																																																																								
							N	8	8	8	7																																																																																								
					2	235 mg	平均値	0.17	0.21	0.14	0.25																																																																																								
							標準偏差	0.06	0.04	0.05	0.05																																																																																								
							CV (%)	32.0	19.0	37.0	20.7																																																																																								
N	7	7	7	7																																																																																															
3	353 mg	平均値	0.15	0.23	0.15	0.24																																																																																													
		標準偏差	0.02	0.03	0.04	0.06																																																																																													
		CV (%)	15.8	13.3	26.8	27.0																																																																																													
		N	7	7	7	7																																																																																													
ステップ 1 : 118 mg, ステップ 2 : 235 mg, ステップ 3 : 353 mg																																																																																																			

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-4 及び付録 16.2.5b 薬物動態報告書 (14DA22) 表 5 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	I	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性 (22 名)	線形モデルによる用量比例性の評価（Fosnetupitant）
					薬物速度論的パラメータ
					N
					R ²
					LOF p 値
					切片 α 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					傾き β 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					C _{max}
					22
					0.8342
					0.6743
					829.81
					-344.09～2003.71
					0.1559
					20.47
					16.21～24.72
					<.0001
					AUC _{last}
					22
					0.8357
					0.5467
					387.74
					-141.89～917.37
					0.1424
					9.29
					7.37～11.21
					<.0001
					AUC _{inf}
					22
					0.8359
					0.5449
					386.60
					-143.72～916.92
					0.1440
					9.30
					7.38～11.23
					<.0001
					線形モデルによる用量比例性の評価（NETU）
					薬物速度論的パラメータ
					N
					R ²
					LOF p 値
					切片 α 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					傾き β 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					C _{max}
					22
					0.7854
					0.2487
					-36.24
					-248.39～175.91
					0.7253
					3.16
					2.39～3.92
					<.0001
					AUC _{last}
					22
					0.8843
					0.2727
					-2852.85
					-6070.75～365.04
					0.0792
					69.15
					57.48～80.82
					<.0001
					AUC _{inf}
					22
					0.8528
					0.3248
					-3222.30
					-7295.72～851.12
					0.1145
					76.22
					61.45～91.00
					<.0001
					線形モデルによる用量比例性の評価（M1）
					薬物速度論的パラメータ
					N
					R ²
					LOF p 値
					切片 α 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					傾き β 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					C _{max}
					22
					0.8112
					0.4308
					-2.91
					-9.83～4.02
					0.3919
					0.11
					0.09～0.14
					<.0001
					AUC _{last}
					22
					0.8452
					0.5157
					-798.93
					-1651.24～53.37
					0.0647
					15.49
					12.39～18.58
					<.0001
					AUC _{inf}
					22
					0.8263
					0.6936
					-791.27
					-1813.44～230.89
					0.1220
					17.33
					13.63～21.04
					<.0001
					線形モデルによる用量比例性の評価（M2）
					薬物速度論的パラメータ
					N
					R ²
					LOF p 値
					切片 α 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					傾き β 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					C _{max}
					22
					0.7753
					0.8778
					-37.69
					-84.30～8.92
					0.1072
					0.67
					0.50～0.84
					<.0001
					AUC _{last}
					22
					0.8543
					0.9096
					-853.80
					-1461.89～-245.71
					0.0083
					11.45
					9.24～13.65
					<.0001
					AUC _{inf}
					22
					0.8657
					0.7843
					-798.91
					-1407.98～-189.84
					0.0127
					12.02
					9.81～14.23
					<.0001
					線形モデルによる用量比例性の評価（M3）
					薬物速度論的パラメータ
					N
					R ²
					LOF p 値
					切片 α 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					傾き β 推定値
					95%信頼区間
					p 値
					C _{max}
					22
					0.6411
					0.2310
					-6.25
					-29.09～16.58
					0.5741
					0.24
					0.15～0.32
					<.0001
					AUC _{last}
					22
					0.7435
					0.3433
					-936.84
					-2270.65～396.97
					0.1584
					17.65
					12.82～22.49
					<.0001
					AUC _{inf}
					21
					0.7270
					0.4083
					-780.81
					-2297.34～735.72
					0.2947
					18.35
					12.95～23.75
					<.0001

Y = $\alpha + \beta \cdot X$ (X : 投与量, Y : 薬物速度論的パラメータ)R² : coefficient of determination, LOF : Lack-of-fit

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-1, 表 11.4.2.

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																							
Pro-NETU (10057010) (国内) 第 5.3.3.1.1 項	I	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人 男性 (22 名)	パワーモデルによる用量比例性の評価 (Fosnetupitant)																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">薬物速度論的 パラメータ</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">R²</th><th rowspan="2">LOF p 値</th><th colspan="3">切片 α</th><th colspan="3">傾き β</th></tr><tr><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th></tr><tr><td>C_{max}</td><td>22</td><td>0.8905</td><td>0.7276</td><td>1.74</td><td>1.41～2.07</td><td><.0001</td><td>0.85</td><td>0.71～0.99</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>22</td><td>0.8920</td><td>0.5875</td><td>1.40</td><td>1.07～1.72</td><td><.0001</td><td>0.85</td><td>0.71～0.99</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>22</td><td>0.8924</td><td>0.5840</td><td>1.39</td><td>1.07～1.72</td><td><.0001</td><td>0.85</td><td>0.71～0.99</td><td><.0001</td></tr></table>										薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β			推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	C _{max}	22	0.8905	0.7276	1.74	1.41～2.07	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001	AUC _{last}	22	0.8920	0.5875	1.40	1.07～1.72	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001	AUC _{inf}	22	0.8924	0.5840	1.39	1.07～1.72	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001
					薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β																																																
									推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値																																														
					C _{max}	22	0.8905	0.7276	1.74	1.41～2.07	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001																																														
					AUC _{last}	22	0.8920	0.5875	1.40	1.07～1.72	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001																																														
					AUC _{inf}	22	0.8924	0.5840	1.39	1.07～1.72	<.0001	0.85	0.71～0.99	<.0001																																														
					パワーモデルによる用量比例性の評価 (NETU)																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">薬物速度論的 パラメータ</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">R²</th><th rowspan="2">LOF p 値</th><th colspan="3">切片 α</th><th colspan="3">傾き β</th></tr><tr><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th></tr><tr><td>C_{max}</td><td>22</td><td>0.8667</td><td>0.1323</td><td>0.17</td><td>-0.31～0.66</td><td>0.4654</td><td>1.12</td><td>0.92～1.33</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>22</td><td>0.9069</td><td>0.1592</td><td>0.95</td><td>0.48～1.42</td><td>0.0004</td><td>1.33</td><td>1.13～1.53</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>22</td><td>0.8864</td><td>0.2042</td><td>0.96</td><td>0.43～1.49</td><td>0.0012</td><td>1.34</td><td>1.12～1.57</td><td><.0001</td></tr></table>										薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β			推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	C _{max}	22	0.8667	0.1323	0.17	-0.31～0.66	0.4654	1.12	0.92～1.33	<.0001	AUC _{last}	22	0.9069	0.1592	0.95	0.48～1.42	0.0004	1.33	1.13～1.53	<.0001	AUC _{inf}	22	0.8864	0.2042	0.96	0.43～1.49	0.0012	1.34	1.12～1.57	<.0001
					薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β																																																
									推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値																																														
					C _{max}	22	0.8667	0.1323	0.17	-0.31～0.66	0.4654	1.12	0.92～1.33	<.0001																																														
					AUC _{last}	22	0.9069	0.1592	0.95	0.48～1.42	0.0004	1.33	1.13～1.53	<.0001																																														
					AUC _{inf}	22	0.8864	0.2042	0.96	0.43～1.49	0.0012	1.34	1.12～1.57	<.0001																																														
					パワーモデルによる用量比例性の評価 (M1)																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">薬物速度論的 パラメータ</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">R²</th><th rowspan="2">LOF p 値</th><th colspan="3">切片 α</th><th colspan="3">傾き β</th></tr><tr><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th></tr><tr><td>C_{max}</td><td>22</td><td>0.8633</td><td>0.3589</td><td>-1.50</td><td>-2.03～-0.97</td><td><.0001</td><td>1.20</td><td>0.98～1.43</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>22</td><td>0.8655</td><td>0.4086</td><td>0.06</td><td>-0.56～0.68</td><td>0.8375</td><td>1.42</td><td>1.16～1.68</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>22</td><td>0.8676</td><td>0.6231</td><td>0.35</td><td>-0.22～0.92</td><td>0.2182</td><td>1.32</td><td>1.08～1.56</td><td><.0001</td></tr></table>										薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β			推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	C _{max}	22	0.8633	0.3589	-1.50	-2.03～-0.97	<.0001	1.20	0.98～1.43	<.0001	AUC _{last}	22	0.8655	0.4086	0.06	-0.56～0.68	0.8375	1.42	1.16～1.68	<.0001	AUC _{inf}	22	0.8676	0.6231	0.35	-0.22～0.92	0.2182	1.32	1.08～1.56	<.0001
					薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β																																																
									推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値																																														
					C _{max}	22	0.8633	0.3589	-1.50	-2.03～-0.97	<.0001	1.20	0.98～1.43	<.0001																																														
					AUC _{last}	22	0.8655	0.4086	0.06	-0.56～0.68	0.8375	1.42	1.16～1.68	<.0001																																														
					AUC _{inf}	22	0.8676	0.6231	0.35	-0.22～0.92	0.2182	1.32	1.08～1.56	<.0001																																														
					パワーモデルによる用量比例性の評価 (M2)																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">薬物速度論的 パラメータ</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">R²</th><th rowspan="2">LOF p 値</th><th colspan="3">切片 α</th><th colspan="3">傾き β</th></tr><tr><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th></tr><tr><td>C_{max}</td><td>22</td><td>0.8649</td><td>0.5660</td><td>-1.28</td><td>-1.90～-0.67</td><td>0.0003</td><td>1.40</td><td>1.14～1.66</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>22</td><td>0.9064</td><td>0.3870</td><td>-0.59</td><td>-1.17～-0.02</td><td>0.0419</td><td>1.61</td><td>1.37～1.85</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>22</td><td>0.9035</td><td>0.2646</td><td>-0.40</td><td>-0.95～0.16</td><td>0.1539</td><td>1.54</td><td>1.31～1.78</td><td><.0001</td></tr></table>										薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β			推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	C _{max}	22	0.8649	0.5660	-1.28	-1.90～-0.67	0.0003	1.40	1.14～1.66	<.0001	AUC _{last}	22	0.9064	0.3870	-0.59	-1.17～-0.02	0.0419	1.61	1.37～1.85	<.0001	AUC _{inf}	22	0.9035	0.2646	-0.40	-0.95～0.16	0.1539	1.54	1.31～1.78	<.0001
					薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β																																																
									推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値																																														
C _{max}	22	0.8649	0.5660	-1.28	-1.90～-0.67	0.0003	1.40	1.14～1.66	<.0001																																																			
AUC _{last}	22	0.9064	0.3870	-0.59	-1.17～-0.02	0.0419	1.61	1.37～1.85	<.0001																																																			
AUC _{inf}	22	0.9035	0.2646	-0.40	-0.95～0.16	0.1539	1.54	1.31～1.78	<.0001																																																			
パワーモデルによる用量比例性の評価 (M3)																																																												
<table><tr><th rowspan="2">薬物速度論的 パラメータ</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">R²</th><th rowspan="2">LOF p 値</th><th colspan="3">切片 α</th><th colspan="3">傾き β</th></tr><tr><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th><th>推定値</th><th>95%信頼区間</th><th>p 値</th></tr><tr><td>C_{max}</td><td>22</td><td>0.7141</td><td>0.1271</td><td>-1.40</td><td>-2.30～-0.50</td><td>0.0041</td><td>1.29</td><td>0.91～1.67</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>22</td><td>0.8277</td><td>0.1055</td><td>-0.05</td><td>-0.79～0.70</td><td>0.8999</td><td>1.48</td><td>1.16～1.79</td><td><.0001</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>21</td><td>0.8595</td><td>0.1085</td><td>0.35</td><td>-0.27～0.96</td><td>0.2571</td><td>1.34</td><td>1.08～1.60</td><td><.0001</td></tr></table>										薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β			推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	C _{max}	22	0.7141	0.1271	-1.40	-2.30～-0.50	0.0041	1.29	0.91～1.67	<.0001	AUC _{last}	22	0.8277	0.1055	-0.05	-0.79～0.70	0.8999	1.48	1.16～1.79	<.0001	AUC _{inf}	21	0.8595	0.1085	0.35	-0.27～0.96	0.2571	1.34	1.08～1.60	<.0001					
薬物速度論的 パラメータ	N	R ²	LOF p 値	切片 α			傾き β																																																					
				推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値																																																			
C _{max}	22	0.7141	0.1271	-1.40	-2.30～-0.50	0.0041	1.29	0.91～1.67	<.0001																																																			
AUC _{last}	22	0.8277	0.1055	-0.05	-0.79～0.70	0.8999	1.48	1.16～1.79	<.0001																																																			
AUC _{inf}	21	0.8595	0.1085	0.35	-0.27～0.96	0.2571	1.34	1.08～1.60	<.0001																																																			
Y = A・X ^β (logY = α + β・logX, α = logA) (X : 投与量, Y : 薬物速度論的パラメータ) R ² : coefficient of determination, LOF : Lack-of-fit																																																												

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 付録 16.2.5b 薬物動態報告書（14DA14） 表 8.1, 表 8.2, 表 8.3 及び表 8.4 並びに薬物動態報告書（14DA22） 表 7 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果															
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of fosnetupitant after IV administration															
					Parameter	Statistics	17.6 mg N=8	29.4 mg N=8	59 mg N=8	118 mg N=10	S-176 mg N=10	P-176 mg N=18	S+P-176 mg N=28	F-212 mg N=19	S-235 mg N=10	P-235 mg N=20	S+P-235 mg N=30	F-259 mg N=18	294 mg N=9	353 mg N=9
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	8	8	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	222.0	403.3	676.2	1483	2317	2502	2436	2530	2922	2939	2934	3145	3794	4349
						SD	49.48	46.07	50.67	219.6	411.6	532.7	493.2	485.0	328.6	386.1	362.3	590.3	449.8	437.6
						CV [%]	22.29	11.42	7.494	14.81	17.76	21.30	20.25	19.16	11.25	13.13	12.35	18.77	11.86	10.06
						Geo. mean	216.7	401.2	674.6	1469	2284	2454	2392	2483	2905	2912	2910	3097	3769	4329
						Geo. SD	1.277	1.115	1.075	1.152	1.196	1.217	1.209	1.229	1.121	1.156	1.143	1.196	1.132	1.106
						Minimum	132.3	358.0	613.8	1248	1690	1865	1690	1579	2363	1853	1853	2350	3072	3624
						Median	215.2	388.4	665.1	1409	2256	2341	2287	2554	2917	2991	2966	2937	3849	4286
						Maximum	285.9	497.7	782.9	1922	3094	3925	3925	3325	3402	3455	3455	4313	4322	5101
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	0	3	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	N.C.	415.5	677.9	1486	2320	2505	2439	2533	2927	2943	2938	3149	3797	4353
						SD	N.C.	22.10	50.31	220.6	412.1	532.6	493.4	485.0	327.8	386.2	362.1	591.1	449.2	437.2
						CV [%]	N.C.	5.319	7.422	14.85	17.76	21.26	20.23	19.14	11.20	13.12	12.33	18.77	11.83	10.04
						Geo. mean	N.C.	415.1	676.3	1472	2287	2458	2396	2486	2910	2916	2914	3100	3772	4334
						Geo. SD	N.C.	1.055	1.075	1.152	1.196	1.217	1.209	1.229	1.121	1.156	1.143	1.196	1.132	1.106
						Minimum	N.C.	394.2	614.1	1251	1692	1870	1692	1580	2366	1855	1855	2351	3077	3629
						Median	N.C.	413.9	666.1	1411	2259	2344	2290	2556	2921	3000	2974	2940	3854	4288
						Maximum	N.C.	438.3	783.5	1926	3098	3927	3927	3326	3408	3459	3459	4318	4324	5105
					C _{max} (ng/mL)	n	8	8	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	565.0	918.9	1520	3297	5407	5515	5476	5571	6464	6414	6431	6929	8282	9562
						SD	138.3	136.8	109.0	479.2	1780	1207	1406	1131	842.0	964.8	911.3	1305	970.8	1007
						CV [%]	24.48	14.89	7.175	14.53	32.92	21.89	25.67	20.31	13.03	15.04	14.17	18.84	11.72	10.53
						Geo. mean	551.2	911.0	1516	3267	5207	5407	5335	5451	6414	6338	6363	6820	8229	9515
						Geo. SD	1.264	1.146	1.075	1.149	1.313	1.220	1.250	1.247	1.141	1.177	1.163	1.198	1.129	1.112
						Minimum	416.7	789.6	1379	2725	3824	4212	3824	3307	5109	4060	4060	5000	6571	7901
						Median	557.1	890.3	1557	3101	4978	5142	5076	5666	6417	6366	6366	6567	8434	9475
						Maximum	832.4	1232	1673	4273	10115	8577	10115	7318	7607	7663	7663	9858	9650	10985
					N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part, IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule															

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-4 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果															
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of fosnetupitant after IV administration															
					Parameter	Statistics	17.6 mg N=8	29.4 mg N=8	59 mg N=8	118 mg N=10	S-176 mg N=10	P-176 mg N=18	S+P-176 mg N=28	F-212 mg N=19	S-235 mg N=10	P-235 mg N=20	S+P-235 mg N=30	F-259 mg N=18	294 mg N=9	353 mg N=9
					CL _{tot} (L/hr)	n	0	3	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	N.C.	78.37	96.33	89.11	86.50	80.71	82.78	96.15	89.87	90.13	90.05	93.62	86.75	90.39
						SD	N.C.	4.151	6.726	12.04	15.67	14.69	15.02	21.57	10.42	14.74	13.27	15.96	11.17	9.086
						CV [%]	N.C.	5.297	6.982	13.52	18.12	18.20	18.15	22.43	11.59	16.35	14.73	17.05	12.88	10.05
						Geo. mean	N.C.	78.30	96.11	88.33	85.25	79.33	81.40	94.14	89.35	89.16	89.22	92.26	86.15	89.99
						Geo. SD	N.C.	1.055	1.075	1.152	1.196	1.217	1.209	1.229	1.121	1.156	1.143	1.196	1.132	1.106
						Minimum	N.C.	74.15	82.96	67.50	62.95	49.66	49.66	70.36	76.30	75.17	75.17	66.23	75.16	76.39
					Median	N.C.	78.52	97.62	92.19	86.32	83.21	85.14	91.56	89.02	86.68	87.42	97.29	84.34	90.94	
					Maximum	N.C.	82.45	105.8	103.9	115.2	104.3	115.2	148.1	109.9	140.1	140.1	121.6	105.6	107.5	
					T _{1/2} (hr)	n	0	3	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	N.C.	0.0458	0.416	0.703	0.676	0.857	0.792	0.781	1.222	0.823	0.956	0.757	0.873	1.235
						SD	N.C.	0.0094	0.379	0.354	0.225	0.430	0.376	0.426	0.777	0.353	0.553	0.325	0.213	0.312
						CV [%]	N.C.	20.51	91.03	50.40	33.35	50.19	47.42	54.52	63.57	42.87	57.80	42.92	24.43	25.23
						Geo. mean	N.C.	0.0452	0.267	0.584	0.631	0.734	0.695	0.675	1.072	0.754	0.848	0.691	0.848	1.200
						Geo. SD	N.C.	1.217	2.940	2.060	1.532	1.885	1.759	1.783	1.655	1.564	1.629	1.577	1.300	1.295
						Minimum	N.C.	0.0392	0.0539	0.164	0.231	0.140	0.140	0.163	0.603	0.212	0.212	0.231	0.546	0.856
					Median	N.C.	0.0417	0.259	0.806	0.702	0.766	0.738	0.685	1.011	0.787	0.887	0.655	0.899	1.243	
					Maximum	N.C.	0.0565	1.118	1.082	0.996	1.671	1.671	1.938	3.250	1.948	3.250	1.445	1.140	1.759	
					T _{max} (hr)	n	8	8	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	0.406	0.409	0.469	0.375	0.330	0.403	0.377	0.374	0.427	0.414	0.418	0.393	0.422	0.417
						SD	0.186	0.126	0.0884	0.132	0.125	0.125	0.128	0.124	0.122	0.123	0.121	0.124	0.118	0.125
						CV [%]	45.79	30.85	18.86	35.14	37.77	31.14	33.93	33.30	28.64	29.79	28.93	31.66	27.84	30
						Geo. mean	N.C.	0.389	0.459	0.354	0.312	0.382	0.355	0.354	0.408	0.393	0.398	0.373	0.405	0.397
						Geo. SD	N.C.	1.414	1.278	1.441	1.405	1.416	1.423	1.409	1.402	1.406	1.397	1.410	1.378	1.414
						Minimum	0	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
					Median	0.500	0.500	0.500	0.375	0.250	0.500	0.385	0.330	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	
					Maximum	0.500	0.500	0.500	0.500	0.530	0.500	0.530	0.500	0.520	0.520	0.520	0.500	0.500	0.500	
N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part, IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule																				

N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value
F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part, IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-4 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果															
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブ ルダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of fosnetupitant after IV administration															
					Parameter	Statistics	17.6 mg N=8	29.4 mg N=8	59 mg N=8	118 mg N=10	S-176 mg N=10	P-176 mg N=18	S+P-176 mg N=28	F-212 mg N=19	S-235 mg N=10	P-235 mg N=20	S+P-235 mg N=30	F-259 mg N=18	294 mg N=9	353 mg N=9
					V _z (L)	n	0	3	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9
						Mean	N.C.	5.143	58.27	86.91	81.84	99.47	93.17	107.8	159.9	106.4	124.2	98.62	110.5	163.1
						SD	N.C.	0.785	54.36	40.68	25.72	54.13	46.25	61.15	109.5	45.45	75.70	34.95	33.52	53.98
						CV [%]	N.C.	15.27	93.29	46.81	31.43	54.42	49.65	56.72	68.49	42.71	60.94	35.44	30.33	33.09
						Geo. mean	N.C.	5.105	37.07	74.48	77.66	83.96	81.66	91.65	138.2	97.04	109.2	91.98	105.4	155.8
						Geo. SD	N.C.	1.158	2.949	1.925	1.432	1.906	1.739	1.874	1.694	1.599	1.664	1.500	1.403	1.378
						Minimum	N.C.	4.658	7.448	24.48	35.65	19.13	19.13	16.59	69.46	23.88	23.88	34.68	60.72	99.97
						Median	N.C.	4.722	36.45	102.0	78.54	89.51	80.18	105.0	128.2	101.7	107.8	92.23	121.6	170.4
						Maximum	N.C.	6.049	160.5	128.8	122.6	200.6	200.6	288.6	449.0	245.3	449.0	155.4	156.0	272.8
					N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part, IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule															

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-4 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of NETU after IV administration of Pro-NETU and after oral administration of NETU fixed dose combination
					Parameter
					Statistics
					17.6 mg N=8
					29.4 mg N=8
					59 mg N=8
					118 mg N=10
					S-176 mg N=10
					P-176 mg N=18
					S+P-176 mg N=28
					F-212 mg N=19
					S-235 mg N=10
					P-235 mg N=20
					S+P-235 mg N=30
					F-259 mg N=18
					294 mg N=9
					353 mg N=9
					300 mg Oral N=129
					AUC _{last} (ng·hr/mL)
					n
					Mean
					SD
					CV [%]
					Geo. mean
					Geo. SD
					Minimum
					Median
					Maximum
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)
					n
					Mean
					SD
					CV [%]
					Geo. mean
					Geo. SD
					Minimum
					Median
					Maximum
					C _{max} (ng/mL)
					n
					Mean
					SD
					CV [%]
					Geo. mean
					Geo. SD
					Minimum
					Median
					Maximum

N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value
F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part
IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule, Oral: oral NETU 300 mg/PALO 0.5 mg fixed dose combination (FDC) and placebo infusion

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-5 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート ルダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of NETU after IV administration of Pro-NETU and after oral administration of NETU fixed dose combination																
					Parameter	Statistics	17.6 mg N=8	29.4 mg N=8	59 mg N=8	118 mg N=10	S-176 mg N=10	P-176 mg N=18	S+P-176 mg N=28	F-212 mg N=19	S-235 mg N=10	P-235 mg N=20	S+P-235 mg N=30	F-259 mg N=18	294 mg N=9	353 mg N=9	300 mg Oral N=129
					T _{1/2} (hr)	n	8	8	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9	129
						Mean	34.94	55.41	40.75	39.68	39.41	43.69	42.16	51.03	40.02	34.07	36.05	45.18	55.40	47.23	51.59
						SD	14.14	51.83	16.48	11.02	8.220	30.63	24.85	22.06	6.826	6.027	6.812	22.57	25.72	14.60	30.90
						CV [%]	40.48	93.54	40.44	27.78	20.86	70.12	58.95	43.22	17.06	17.69	18.90	49.96	46.43	30.91	59.90
						Geo. mean	33.05	44.23	38.04	38.39	38.73	38.31	38.46	47.21	39.44	33.62	35.46	41.50	50.30	45.39	46.02
						Geo. SD	1.398	1.876	1.485	1.306	1.211	1.577	1.459	1.485	1.203	1.174	1.201	1.481	1.594	1.343	1.549
						Minimum	23.63	22.18	21.43	29.29	31.50	26.32	26.32	25.37	26.82	27.50	26.82	26.46	29.00	31.21	21.86
						Median	31.68	39.58	37.23	33.06	37.67	32.70	33.98	44.71	43.26	31.89	34.85	36.59	49.02	48.97	39.39
					Maximum	67.52	181.6	71.23	56.64	58.42	137.1	137.1	107.1	49.05	52.40	52.40	111.3	96.38	77.25	201.1	
					T _{max} (hr)	n	8	8	8	10	10	18	28	19	10	20	30	18	9	9	129
						Mean	0.500	0.500	0.594	0.500	0.505	0.500	0.502	0.564	0.852	0.501	0.618	0.779	0.786	0.502	4.343
						SD	0	0	0.265	0	0.0108	0	0.0067	0.230	1.106	0.0045	0.639	0.812	0.831	0.0067	1.433
						CV [%]	0	0	44.66	0	2.139	0	1.335	40.81	129.8	0.893	103.4	104.2	105.8	1.327	32.99
						Geo. mean	0.500	0.500	0.561	0.500	0.505	0.500	0.502	0.540	0.618	0.501	0.537	0.610	0.619	0.502	4.197
						Geo. SD	1	1	1.383	1	1.021	1	1.013	1.292	1.928	1.009	1.461	1.787	1.810	1.013	1.271
						Minimum	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	2
						Median	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	4
					Maximum	0.500	0.500	1.250	0.500	0.530	0.500	0.530	1.500	4	0.520	4	3.020	3	0.520	12	
N.C. = No Computations, N= number of subjects in restricted pharmacokinetic data set, n = Number of subjects with computable value F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part IV: intravenous infusion of 17.6 to 353 mg Pro-NETU and placebo capsule, Oral: oral NETU 300 mg/PALO 0.5 mg fixed dose combination (FDC) and placebo infusion																					

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-5 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	<p>Scatter plot of individual and mean dose-normalized C_{max} of fosnetupitant and NETU as a function of Pro-NETU dose</p> <p>Data: individual data, arithmetic mean (-), geometric mean (x), IV pro: represents pro-netupitant, IV: represents Netupitant Pro-netupitant = fosnetupitant</p>

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Figure 11.1-16 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	<p>Scatter plot of individual and mean dose-normalized AUC_{inf} of fosnetupitant and NETU as a function of Pro-NETU dose</p> <p>Data: individual data, arithmetic mean (-), geometric mean (x), IV pro: represents Pro-netupitant, IV: represents Netupitant Pro-netupitant = fosnetupitant</p>

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Figure 11.1-17 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																											
Pro-NETU (PNET-12-23) (海外) 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の 安全性の検 討	ランダム 化、二重盲 検（用量コ ホート 内）、ダブル ダミー、2 期クロスオ ーバー	健康成人 (158 名)	Analysis of variance estimates performed for AUC _{inf} of NETU after IV administration of ascending Pro-NETU doses and after oral administration of a fixed dose of NETU																																																																																											
					<table><tr><th>Treatment Dose</th><th>Estimated F_{rel IV}</th><th colspan="2">95% CI of F_{rel IV}</th><th>IV Pro-NETU dose equivalent to 300 mg NETU [mg]</th><th colspan="2">90% CI of equivalent IV Pro-NETU dose [mg]</th></tr><tr><td>118 mg</td><td>1.28</td><td>0.95</td><td>1.72</td><td>235.01</td><td>184.88</td><td>298.74</td></tr><tr><td>176 mg (S)</td><td>1.24</td><td>1.04</td><td>1.48</td><td>241.62</td><td>209.75</td><td>278.33</td></tr><tr><td>176 mg (P)</td><td>1.12</td><td>0.98</td><td>1.29</td><td>267.57</td><td>238.92</td><td>299.66</td></tr><tr><td>176 mg (S+P)[#]</td><td>1.14</td><td>1.03</td><td>1.26</td><td>263.82</td><td>242.64</td><td>286.85</td></tr><tr><td>212 mg (F)</td><td>1.15</td><td>0.97</td><td>1.38</td><td>259.97</td><td>224.41</td><td>301.16</td></tr><tr><td>235 mg (S)</td><td>1.02</td><td>0.86</td><td>1.21</td><td>294.53</td><td>256.22</td><td>338.56</td></tr><tr><td>235 mg (P)</td><td>1.02</td><td>0.89</td><td>1.15</td><td>295.47</td><td>266.24</td><td>327.91</td></tr><tr><td>235 mg (S+P)[#]</td><td>1.02</td><td>0.93</td><td>1.12</td><td>293.04</td><td>271.62</td><td>316.14</td></tr><tr><td>259 mg (F)</td><td>1.32</td><td>1.05</td><td>1.65</td><td>228.07</td><td>189.68</td><td>274.22</td></tr><tr><td>294 mg</td><td>1.30</td><td>0.80</td><td>2.09</td><td>231.54</td><td>157.76</td><td>339.82</td></tr><tr><td>353 mg</td><td>1.51</td><td>1.03</td><td>2.22</td><td>198.20</td><td>145.85</td><td>269.35</td></tr><tr><td>Cumulated</td><td>1.17</td><td>1.09</td><td>1.24</td><td>257.06</td><td>243.66</td><td>271.20</td></tr></table>	Treatment Dose	Estimated F _{rel IV}	95% CI of F _{rel IV}		IV Pro-NETU dose equivalent to 300 mg NETU [mg]	90% CI of equivalent IV Pro-NETU dose [mg]		118 mg	1.28	0.95	1.72	235.01	184.88	298.74	176 mg (S)	1.24	1.04	1.48	241.62	209.75	278.33	176 mg (P)	1.12	0.98	1.29	267.57	238.92	299.66	176 mg (S+P) [#]	1.14	1.03	1.26	263.82	242.64	286.85	212 mg (F)	1.15	0.97	1.38	259.97	224.41	301.16	235 mg (S)	1.02	0.86	1.21	294.53	256.22	338.56	235 mg (P)	1.02	0.89	1.15	295.47	266.24	327.91	235 mg (S+P) [#]	1.02	0.93	1.12	293.04	271.62	316.14	259 mg (F)	1.32	1.05	1.65	228.07	189.68	274.22	294 mg	1.30	0.80	2.09	231.54	157.76	339.82	353 mg	1.51	1.03	2.22	198.20	145.85	269.35	Cumulated	1.17	1.09	1.24	257.06	243.66	271.20
					Treatment Dose	Estimated F _{rel IV}	95% CI of F _{rel IV}		IV Pro-NETU dose equivalent to 300 mg NETU [mg]	90% CI of equivalent IV Pro-NETU dose [mg]																																																																																						
					118 mg	1.28	0.95	1.72	235.01	184.88	298.74																																																																																					
					176 mg (S)	1.24	1.04	1.48	241.62	209.75	278.33																																																																																					
					176 mg (P)	1.12	0.98	1.29	267.57	238.92	299.66																																																																																					
					176 mg (S+P) [#]	1.14	1.03	1.26	263.82	242.64	286.85																																																																																					
					212 mg (F)	1.15	0.97	1.38	259.97	224.41	301.16																																																																																					
					235 mg (S)	1.02	0.86	1.21	294.53	256.22	338.56																																																																																					
					235 mg (P)	1.02	0.89	1.15	295.47	266.24	327.91																																																																																					
					235 mg (S+P) [#]	1.02	0.93	1.12	293.04	271.62	316.14																																																																																					
					259 mg (F)	1.32	1.05	1.65	228.07	189.68	274.22																																																																																					
					294 mg	1.30	0.80	2.09	231.54	157.76	339.82																																																																																					
					353 mg	1.51	1.03	2.22	198.20	145.85	269.35																																																																																					
					Cumulated	1.17	1.09	1.24	257.06	243.66	271.20																																																																																					
					#:cumulated data of SAD-CO and P-CO cohort																																																																																											
					F _{rel IV} : relative availability factor of IV NETU, F: final crossover (F-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part, S: single ascending dose crossover (SAD-CO) part, S+P: SAD-CO + P-CO part																																																																																											

第 5.3.3.1.2 項 PNET-12-23 CSR In-text Table 11.1-9 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																				
NETU (NETU-09-21) (海外) 第 5.3.3.1.3 項	1	NETU の放射標識体を用いたマス バランスの 検討	非盲検	健康成人 男性 (6 名)	Pharmacokinetic parameters of total radioactivity after oral administration of 300 mg [¹⁴ C]-NETU																				
					<table><tr><th>Parameter</th><th>Total Radioactivity in Plasma</th><th>Total Radioactivity in Whole Blood</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)^a</td><td>672 (38.5%)</td><td>740 (30.2%)</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)^b</td><td>4.50 (1.0 - 5.5)</td><td>5.50 (5.0 - 192.0)</td></tr><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)^c</td><td>28800.2 (37.2%)</td><td>15049.6 (112.5%)</td></tr></table>	Parameter	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood	C _{max} (ng/mL) ^a	672 (38.5%)	740 (30.2%)	T _{max} (hr) ^b	4.50 (1.0 - 5.5)	5.50 (5.0 - 192.0)	AUC _{last} (ng·hr/mL) ^c	28800.2 (37.2%)	15049.6 (112.5%)								
					Parameter	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood																		
					C _{max} (ng/mL) ^a	672 (38.5%)	740 (30.2%)																		
					T _{max} (hr) ^b	4.50 (1.0 - 5.5)	5.50 (5.0 - 192.0)																		
					AUC _{last} (ng·hr/mL) ^c	28800.2 (37.2%)	15049.6 (112.5%)																		
					Geometric mean (geometric CV%), N=6																				
					^a Units are ng equiv/mL in plasma and ng equiv/g in whole blood																				
					^b Median (range) for T _{max} only																				
					^c Units are ng equiv·hr/mL in plasma and ng equiv·hr/g in whole blood																				
Pharmacokinetic parameters of NETU, M1, M2 and M3 after oral administration of 300 mg [¹⁴ C]-NETU																									
<table><tr><th>Parameter</th><th>NETU</th><th>M1</th><th>M2</th><th>M3</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>275 (74.3%)</td><td>28.1 (40.5%)</td><td>133 (65.8%)</td><td>51.5 (35.8%)</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)^a</td><td>3.25 (2.0 - 5.5)</td><td>10.00 (5.5 - 24.0)</td><td>2.00 (2.0 - 4.0)</td><td>24.00 (5.5 - 24.0)</td></tr><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>9798.61 (44.9%)</td><td>2814.7 (35.0%)</td><td>1371.5 (56.1%)</td><td>3249.4 (40.9%)</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>NC</td><td>64.77 (27.5%)*</td><td>17.10 (32.9%)**</td><td>41.49 (22.3%)**</td></tr></table>	Parameter	NETU	M1	M2	M3	C _{max} (ng/mL)	275 (74.3%)	28.1 (40.5%)	133 (65.8%)	51.5 (35.8%)	T _{max} (hr) ^a	3.25 (2.0 - 5.5)	10.00 (5.5 - 24.0)	2.00 (2.0 - 4.0)	24.00 (5.5 - 24.0)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	9798.61 (44.9%)	2814.7 (35.0%)	1371.5 (56.1%)	3249.4 (40.9%)	T _{1/2} (hr)	NC	64.77 (27.5%)*	17.10 (32.9%)**	41.49 (22.3%)**
Parameter	NETU	M1	M2	M3																					
C _{max} (ng/mL)	275 (74.3%)	28.1 (40.5%)	133 (65.8%)	51.5 (35.8%)																					
T _{max} (hr) ^a	3.25 (2.0 - 5.5)	10.00 (5.5 - 24.0)	2.00 (2.0 - 4.0)	24.00 (5.5 - 24.0)																					
AUC _{last} (ng·hr/mL)	9798.61 (44.9%)	2814.7 (35.0%)	1371.5 (56.1%)	3249.4 (40.9%)																					
T _{1/2} (hr)	NC	64.77 (27.5%)*	17.10 (32.9%)**	41.49 (22.3%)**																					
Geometric mean (geometric CV%), N=6 (*N=5, **N=4)																									
^a Median (range) for T _{max} only																									

第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Table 3 and Table 4 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-09-21) (海外) 第 5.3.3.1.3 項	1	NETU の放 射標識体を用いたマス バランスの 検討	非盲検	健康成人 男性 (6 名)	Excretion and recovery of total radioactivity: Cumulative excretion (%) in urine after oral administration of 300 mg [¹⁴ C]-NETU
					Collection period (hr)MeanMedianSDCV (%)MinMaxN
					Predose0.0000.0000.000NC0.000.006
					0 - 40.3580.3900.06919.20.230.416
					4 - 80.5830.6200.12321.00.340.676
					8 - 120.7330.7950.15320.90.430.836
					12 - 241.0221.0850.24223.70.551.256
					24 - 481.5251.6000.37124.30.811.906
					48 - 721.9122.0100.44623.31.052.366
					72 - 962.2502.3850.52723.41.232.776
					96 - 1202.5252.6950.60423.91.353.106
					120 - 1442.7552.9400.64123.31.513.386
					144 - 1682.9783.1800.70923.81.603.646
					168 - 1923.1633.3800.75723.91.723.856
					192 - 2163.3583.6400.89326.61.804.045
					216 - 2403.4903.7800.92126.41.884.165
					240 - 2643.6243.9400.94926.21.964.275
					264 - 2883.7404.0900.96925.92.044.375
					288 - 3123.8424.1600.98725.72.124.545
					312 - 3363.9364.2700.99925.42.194.605
672 - 6963.9504.2701.01125.62.194.625					

第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Table 14.2.7.1 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-09-21) (海外) 第 5.3.3.1.3 項	1	NETU の放 射標識体を用いたマス バランスの 検討	非盲検	健康成人 男性 (6 名)	Excretion and recovery of total radioactivity: Cumulative excretion (%) in feces after oral administration of 300 mg [¹⁴ C]-NETU
					Collection period (hr) Mean Median SD CV (%) Min Max N
					Predose 0.000 0.000 0.000 NC 0.00 0.00 6
					0 - 24 0.260 0.000 0.558 214.5 0.00 1.39 6
					24 - 48 14.648 12.330 14.806 101.1 0.00 39.58 6
					48 - 72 20.588 21.970 17.215 83.6 1.48 46.00 6
					72 - 96 28.955 27.995 13.968 48.2 13.58 50.92 6
					96 - 120 39.808 40.315 10.105 25.4 26.19 56.87 6
					120 - 144 43.748 41.800 8.821 20.2 34.58 59.76 6
					144 - 168 49.327 49.435 6.271 12.7 40.65 59.76 6
					168 - 192 54.308 53.395 6.735 12.4 44.41 64.68 6
					192 - 216 60.040 60.340 7.090 11.8 49.90 68.85 5
					216 - 240 61.600 63.720 7.204 11.7 50.58 70.10 5
					240 - 264 64.204 66.650 6.710 10.5 53.12 70.10 5
					264 - 288 66.380 68.100 6.637 10.0 55.67 72.12 5
					288 - 312 67.488 68.100 6.322 9.4 57.86 73.21 5
					312 - 336 69.126 69.950 5.900 8.5 60.25 74.65 5
					456 - 480 70.248 72.970 5.632 8.0 61.62 74.65 5
					672 - 696 70.728 73.520 5.612 7.9 62.10 75.17 5

第 5.3.3.1.3 項 NETU-09-21 CSR Table 14.2.7.2 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果									
NETU (NP16601) (海外) 第 5.3.3.1.5 項	1	NETU 反復 投与時の安全 性及び薬物動態の検 討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康 成人 (24 名)	Pharmacokinetics of NETU after oral daily administration of NETU									
					Accum.: accumulation; CL _{ss} /F: oral clearance at steady state									

第 5.3.3.1.5 項 NP16601 CSR Table 5 及び Table 6 改変

表 2.7.2.6.1-1 薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果									
NETU (NP16601) (海外) 第 5.3.3.1.5 項	1	NETU 反復 投与時の安全 性及び薬物 動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康 成人 (24 名)	Pharmacokinetics of M1 after oral daily administration of NETU									
					Dose	Day 1			Day 7					
						C _{max}	T _{max}	AUC _{0-23.5}	C _{max}	T _{max}	T _{1/2}	AUC _{0-23.5}	Accum.	
						(ng/mL)	(hr)	(hr·ng/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	(hr·ng/mL)	index	
					100 mg	N	8	8	8	8	8	8	8	8
						Mean	12.7	10.25	220	61.3	10.25	80.71	1280	5.83
						SD	2.25	3.24	37.1	13.8	6.16	18.52	308	1.11
						Min	9.56	5.00	169	41.7	5.00	60.82	837	4.68
						Max	15.4	12.02	258	83.7	24.00	113.13	1740	7.90
						CV%	17.6	31.6	16.8	22.5	60.1	23.0	24.0	19.1
					300 mg	N	8	8	8	8	8	8	8	8
						Mean	37.5	10.88	618	198	9.00	82.63	4230	7.08
						SD	10.9	8.18	139	27	3.59	21.81	590	1.57
						Min	28.0	5.00	462	165	3.00	54.42	3620	4.61
						Max	62.9	23.57	927	240	12.00	113.42	5210	9.40
						CV%	29.2	75.1	22.5	13.8	39.8	26.4	13.9	22.1
					450 mg	N	8	8	8	8	8	8	8	8
						Mean	58.8	17.32	1040	328	8.13	104.54	6770	6.48
						SD	13.8	8.59	207	69.5	3.94	29.79	1580	0.852
						Min	43.5	5.00	792	242	2.02	72.53	4330	5.05
						Max	80.1	23.53	1310	443	12.00	160.66	9150	7.87
						CV%	23.4	49.6	19.9	21.2	48.5	28.5	23.3	13.1
					Accum.: accumulation									

第 5.3.3.1.5 項 NP16601 CSR Page 80～83 の表改変

2.7.2.6.2 薬物動態試験の要約（患者）

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果									
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試 験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of fosnetupitant after Pro-NETU dosing									
					Unchanged drug	Group	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)	
					Fosnetupitant	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	16	4	5	4	4
							Mean	0.44	3244	1466	1536	0.51	54.3	7.91
							SD	0.10	1289	368	277	0.42	9.8	2.28
							CV (%)	23.4	39.7	25.1	18.0	83.3	18.1	28.8
							gMean	0.43	3055	1422	1517	0.35	53.6	7.65
							gCV (%)	29.9	35.1	26.3	18.3	139.4	18.3	30.5
							Min	0.22	1900	818	1263	0.08	44.9	5.22
							Median	0.48	2815	1389	1534	0.29	54.0	7.83
							Max	0.53	6470	2266	1814	1.04	64.4	10.76
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	6	6	6	6
							Mean	0.41	8448	4283	4445	0.60	53.8	8.88
							SD	0.12	1438	651	607	0.51	8.4	2.39
							CV (%)	28.7	17.0	15.2	13.7	85.2	15.5	26.9
							gMean	0.39	8340	4237	4408	0.43	53.3	8.63
							gCV (%)	34.2	17.0	15.7	14.6	124.0	14.6	26.4
							Min	0.23	6390	3382	3387	0.13	46.6	6.42
							Median	0.47	8335	4350	4479	0.56	52.5	7.98
							Max	0.52	10800	5057	5047	1.54	69.4	11.97

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-1 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of NETU after Pro-NETU dosing							
					Metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
					NETU	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	15	10	14
							Mean	0.77	267	3359	3941	82.7
							SD	1.11	84	918	983	29.2
							CV (%)	144.6	31.6	27.3	24.9	35.3
							gMean	0.56	255	3245	3847	77.8
							gCV (%)	63.3	31.8	27.9	22.6	39.0
							Min	0.42	147	2038	3078	33.0
							Median	0.50	244	3259	3676	77.4
							Max	4.92	452	5163	6148	139.0
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	5	8
							Mean	0.68	1009	15259	15196	69.5
							SD	0.48	341	4451	3609	30.6
							CV (%)	69.9	33.8	29.2	23.8	44.1
							gMean	0.60	961	14771	14904	63.7
							gCV (%)	49.3	33.0	26.2	21.4	47.5
							Min	0.43	666	11894	12910	30.7
							Median	0.49	878	13014	14200	61.9
							Max	2.00	1550	25065	21528	124.1

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-1 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of M1 after Pro-NETU dosing							
					Metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
					M1	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	15	0	12
							Mean	8.43	7.9	668	NC	115.9
							SD	7.60	1.9	241	NC	54.4
							CV (%)	90.2	24.7	36.1	NC	46.9
							gMean	6.17	7.7	622	NC	106.7
							gCV (%)	91.7	24.6	43.6	NC	42.1
							Min	2.00	4.5	205	NC	74.3
							Median	4.96	7.8	665	NC	90.6
							Max	23.55	13.2	1072	NC	223.2
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	1	6
							Mean	40.38	21.9	2780	2467	94.8
							SD	49.27	6.7	699	NC	32.0
							CV (%)	122.0	30.5	25.1	NC	33.8
							gMean	21.67	21.1	2707	2467	90.1
							gCV (%)	181.3	30.0	24.5	NC	37.3
							Min	4.97	13.4	1977	2467	52.9
							Median	23.57	20.2	2816	2467	97.8
							Max	165.70	35.7	4292	2467	141.8

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-2 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of M2 after Pro-NETU dosing							
					Metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
					M2	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	15	8	12
							Mean	2.21	59.0	1086	1101	64.4
							SD	1.23	31.7	476	572	32.8
							CV (%)	55.6	53.7	43.9	52.0	51.0
							gMean	1.79	53.0	969	942	51.8
							gCV (%)	86.3	48.3	58.8	72.9	96.6
							Min	0.50	21.7	229	275	8.5
							Median	2.01	52.8	1016	1163	74.9
							Max	4.92	157.0	2154	1904	110.9
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	6	8
							Mean	2.00	259.1	4650	5733	71.2
							SD	1.39	170.9	2335	2435	39.7
							CV (%)	69.6	66.0	50.2	42.5	55.7
							gMean	1.56	214.9	4127	5294	63.0
							gCV (%)	93.3	74.0	56.2	46.6	55.9
							Min	0.47	58.7	1663	3062	33.8
							Median	2.03	204.0	3560	5481	66.3
							Max	4.97	632.0	8072	8960	153.7

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-2 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of M3 after Pro-NETU dosing							
					Metabolite	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
					M3	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	15	3	13
							Mean	16.95	14.0	804	1359	80.6
							SD	8.91	6.7	351	461	49.2
							CV (%)	52.6	47.6	43.6	33.9	61.1
							gMean	13.55	12.9	736	1303	68.2
							gCV (%)	94.7	42.2	46.2	37.8	65.8
							Min	2.00	7.3	400	875	29.5
							Median	23.22	12.9	730	1408	53.2
							Max	24.00	32.8	1602	1794	176.6
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	6	8
							Mean	20.50	43.7	3381	3773	58.6
							SD	12.98	21.9	1224	1320	25.8
							CV (%)	63.3	50.2	36.2	35.0	44.0
							gMean	15.78	39.8	3204	3604	54.0
							gCV (%)	105.8	46.4	34.7	33.3	45.3
							Min	3.00	17.9	2201	2491	30.5
							Median	23.23	39.4	2905	3344	46.1
							Max	48.00	98.5	5860	6082	97.1

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-2 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果					
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試 験	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 (47 名)	AUC _{last} ratios of fosnetupitant, M1, M2, and M3 to NETU (without adjustment by molecular weight)					
					Group		AUC _{last} ratio to NETU			
							Fosnetupitant	M1	M2	M3
					Pro-NETU 81 mg	n	15	15	15	15
						Mean	0.39	0.20	0.31	0.23
						SD	0.13	0.04	0.11	0.06
						CV (%)	34.3	19.6	34.8	26.3
					Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	10
						Mean	0.25	0.19	0.29	0.22
						SD	0.06	0.05	0.09	0.06
						CV (%)	24.1	23.6	32.5	26.0

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-5 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果								
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of palonosetron after PALO dosing								
					Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _z (L)
					Pro-NETU 81 mg	n	16	16	15	14	16	14	14
						Mean	0.46	5.80	120.9	140.0	62.1	5.79	482
						SD	0.09	2.01	29.8	38.8	12.9	1.83	130
						CV (%)	19.8	34.6	24.7	27.7	20.8	31.6	27.0
						gMean	0.44	5.52	117.3	134.9	60.9	5.56	467
						gCV (%)	26.0	32.8	26.0	29.6	20.7	29.6	26.6
						Min	0.22	3.31	68.5	71.9	41.2	3.28	278
						Median	0.48	5.49	120.1	138.4	60.8	5.43	479
						Max	0.53	11.10	184.8	228.6	92.8	10.43	821
					Pro-NETU 235 mg	n	10	10	10	10	10	10	10
						Mean	0.49	5.62	122.4	138.8	55.0	5.78	443
						SD	0.18	1.35	30.5	36.8	11.2	1.64	89
						CV (%)	37.2	23.9	24.9	26.5	20.4	28.3	20.1
						gMean	0.46	5.47	119.0	134.3	53.9	5.58	434
						gCV (%)	40.4	25.3	25.3	28.0	22.0	28.0	21.8
						Min	0.25	3.52	79.5	82.1	36.0	3.79	283
						Median	0.48	5.76	116.6	134.7	55.8	5.58	452
						Max	0.80	8.10	174.2	197.7	73.0	9.13	582
					Pro-NETU Placebo	n	19	19	20	17	20	17	17
						Mean	0.42	5.75	110.3	113.6	57.2	6.97	493
						SD	0.15	1.99	30.6	26.2	19.7	1.83	73
						CV (%)	36.5	34.6	27.7	23.1	34.4	26.3	14.7
						gMean	0.39	5.42	106.6	110.7	54.7	6.78	488
						gCV (%)	39.9	37.6	27.2	24.4	30.2	24.4	15.6
						Min	0.20	2.72	56.8	59.8	29.2	4.43	361
						Median	0.47	5.59	101.4	110.2	52.7	6.81	508
						Max	0.80	9.78	196.0	169.5	122.9	12.54	628
					PALO dose: 0.75 mg (as palonosetron amount)								

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-3 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																																					
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of dexamethasone after dexamethasone dosing (Day 1)																																																																																																																																																																																																																																					
					Dosing day	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)	Day 1	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	16	16	17	16	16	Mean	0.65	205	1162	1223	5.59	8.49	54.9	SD	0.14	39	231	265	1.07	1.98	8.6	CV (%)	21.5	19.2	19.9	21.6	19.2	23.4	15.7	gMean	0.63	202	1140	1195	5.50	8.29	54.3	gCV (%)	23.5	19.5	21.0	22.9	18.5	22.9	16.0	Min	0.42	142	789	809	4.30	5.81	37.4	Median	0.72	206	1238	1340	5.62	7.39	52.2	Max	0.82	296	1556	1704	8.23	12.24	70.5	Pro-NETU 235 mg	n	10	10	9	9	9	9	9	Mean	0.70	208	1608	1773	6.99	5.98	51.4	SD	0.12	22	424	505	0.95	1.58	8.6	CV (%)	17.3	10.4	26.4	28.5	13.6	26.4	16.8	gMean	0.69	207	1561	1712	6.93	5.78	50.8	gCV (%)	20.0	10.6	26.0	28.3	13.7	28.3	17.6	Min	0.47	170	1175	1250	5.41	3.85	37.2	Median	0.74	207	1533	1765	6.86	5.61	48.9	Max	0.80	239	2312	2569	8.60	7.92	61.4	Pro-NETU Placebo	n	19	19	19	18	19	18	18	Mean	0.57	285	1381	1349	4.70	11.31	50.9	SD	0.13	46	458	394	1.99	6.56	7.5	CV (%)	23.1	16.2	33.2	29.2	42.4	58.0	14.7	gMean	0.56	281	1296	1275	4.41	10.35	50.4	gCV (%)	21.8	16.8	41.2	39.7	36.6	39.7	14.3	Min	0.43	200	367	366	1.88	6.70	40.5	Median	0.50	292	1339	1337	4.25	9.87	48.7	Max	0.82	364	2560	1970	11.84	36.06	65.5
					Dosing day	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _{ss} (L)																																																																																																																																																																																																																												
					Day 1	Pro-NETU 81 mg	n	16	16	16	16	17	16	16																																																																																																																																																																																																																												
							Mean	0.65	205	1162	1223	5.59	8.49	54.9																																																																																																																																																																																																																												
							SD	0.14	39	231	265	1.07	1.98	8.6																																																																																																																																																																																																																												
							CV (%)	21.5	19.2	19.9	21.6	19.2	23.4	15.7																																																																																																																																																																																																																												
							gMean	0.63	202	1140	1195	5.50	8.29	54.3																																																																																																																																																																																																																												
							gCV (%)	23.5	19.5	21.0	22.9	18.5	22.9	16.0																																																																																																																																																																																																																												
							Min	0.42	142	789	809	4.30	5.81	37.4																																																																																																																																																																																																																												
							Median	0.72	206	1238	1340	5.62	7.39	52.2																																																																																																																																																																																																																												
						Max	0.82	296	1556	1704	8.23	12.24	70.5																																																																																																																																																																																																																													
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	9	9	9	9	9																																																																																																																																																																																																																												
							Mean	0.70	208	1608	1773	6.99	5.98	51.4																																																																																																																																																																																																																												
							SD	0.12	22	424	505	0.95	1.58	8.6																																																																																																																																																																																																																												
							CV (%)	17.3	10.4	26.4	28.5	13.6	26.4	16.8																																																																																																																																																																																																																												
							gMean	0.69	207	1561	1712	6.93	5.78	50.8																																																																																																																																																																																																																												
							gCV (%)	20.0	10.6	26.0	28.3	13.7	28.3	17.6																																																																																																																																																																																																																												
							Min	0.47	170	1175	1250	5.41	3.85	37.2																																																																																																																																																																																																																												
							Median	0.74	207	1533	1765	6.86	5.61	48.9																																																																																																																																																																																																																												
						Max	0.80	239	2312	2569	8.60	7.92	61.4																																																																																																																																																																																																																													
						Pro-NETU Placebo	n	19	19	19	18	19	18	18																																																																																																																																																																																																																												
							Mean	0.57	285	1381	1349	4.70	11.31	50.9																																																																																																																																																																																																																												
							SD	0.13	46	458	394	1.99	6.56	7.5																																																																																																																																																																																																																												
							CV (%)	23.1	16.2	33.2	29.2	42.4	58.0	14.7																																																																																																																																																																																																																												
							gMean	0.56	281	1296	1275	4.41	10.35	50.4																																																																																																																																																																																																																												
							gCV (%)	21.8	16.8	41.2	39.7	36.6	39.7	14.3																																																																																																																																																																																																																												
							Min	0.43	200	367	366	1.88	6.70	40.5																																																																																																																																																																																																																												
Median	0.50	292	1339	1337			4.25	9.87	48.7																																																																																																																																																																																																																																	
Max	0.82	364	2560	1970		11.84	36.06	65.5																																																																																																																																																																																																																																		
Dexamethasone dose (infusion) on Day 1: 9.9 mg (Pro-NETU 81 mg and 235 mg groups) and 13.2 mg (Pro-NETU Placebo group)																																																																																																																																																																																																																																										

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-4 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																								
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Summary of pharmacokinetic parameters of dexamethasone after dexamethasone dosing (Day 4)																																																																																																																																																								
					<table><tr><th>Dosing day</th><th colspan="2">Group</th><th>T_{max} (hr)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₂₄ (ng·hr/mL)</th><th>T_{1/2} (hr)</th></tr><tr><td rowspan="10">Day 4</td><td rowspan="2">Pro-NETU 81 mg</td><td>n</td><td>17</td><td>17</td><td>14</td><td>14</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.17</td><td>207</td><td>871</td><td>4.98</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.02</td><td>61</td><td>324</td><td>0.90</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>10.7</td><td>29.7</td><td>37.2</td><td>18.1</td></tr><tr><td>gMean</td><td>0.17</td><td>197</td><td>819</td><td>4.91</td></tr><tr><td>gCV (%)</td><td>10.9</td><td>34.3</td><td>37.9</td><td>18.0</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.13</td><td>73</td><td>402</td><td>3.70</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.17</td><td>201</td><td>850</td><td>4.84</td></tr><tr><td>Max</td><td>0.20</td><td>353</td><td>1643</td><td>6.90</td></tr><tr><td rowspan="10">Pro-NETU 235 mg</td><td>n</td><td>10</td><td>10</td><td>9</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.16</td><td>222</td><td>1107</td><td>5.94</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.01</td><td>43</td><td>267</td><td>0.78</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>7.1</td><td>19.6</td><td>24.2</td><td>13.1</td></tr><tr><td>gMean</td><td>0.16</td><td>218</td><td>1080</td><td>5.90</td></tr><tr><td>gCV (%)</td><td>7.2</td><td>20.0</td><td>24.0</td><td>12.2</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.15</td><td>155</td><td>801</td><td>5.11</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.17</td><td>218</td><td>1018</td><td>5.80</td></tr><tr><td>Max</td><td>0.18</td><td>301</td><td>1568</td><td>7.91</td></tr><tr><td rowspan="8">Pro-NETU Placebo</td><td>n</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.17</td><td>202</td><td>743</td><td>4.83</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.02</td><td>44</td><td>398</td><td>1.85</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>9.4</td><td>21.8</td><td>53.6</td><td>38.4</td></tr><tr><td>gMean</td><td>0.17</td><td>197</td><td>671</td><td>4.55</td></tr><tr><td>gCV (%)</td><td>10.0</td><td>20.4</td><td>45.9</td><td>36.2</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.13</td><td>141</td><td>276</td><td>1.96</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.17</td><td>193</td><td>632</td><td>4.34</td></tr><tr><td>Max</td><td>0.20</td><td>318</td><td>1828</td><td>10.91</td></tr></table>							Dosing day	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Day 4	Pro-NETU 81 mg	n	17	17	14	14	Mean	0.17	207	871	4.98	SD	0.02	61	324	0.90	CV (%)	10.7	29.7	37.2	18.1	gMean	0.17	197	819	4.91	gCV (%)	10.9	34.3	37.9	18.0	Min	0.13	73	402	3.70	Median	0.17	201	850	4.84	Max	0.20	353	1643	6.90	Pro-NETU 235 mg	n	10	10	9	10	Mean	0.16	222	1107	5.94	SD	0.01	43	267	0.78	CV (%)	7.1	19.6	24.2	13.1	gMean	0.16	218	1080	5.90	gCV (%)	7.2	20.0	24.0	12.2	Min	0.15	155	801	5.11	Median	0.17	218	1018	5.80	Max	0.18	301	1568	7.91	Pro-NETU Placebo	n	20	20	20	20	Mean	0.17	202	743	4.83	SD	0.02	44	398	1.85	CV (%)	9.4	21.8	53.6	38.4	gMean	0.17	197	671	4.55	gCV (%)	10.0	20.4	45.9	36.2	Min	0.13	141	276	1.96	Median	0.17	193	632	4.34	Max	0.20	318	1828	10.91
					Dosing day	Group		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																																																																																																																		
					Day 4	Pro-NETU 81 mg	n	17	17	14	14																																																																																																																																																		
							Mean	0.17	207	871	4.98																																																																																																																																																		
						SD	0.02	61	324	0.90																																																																																																																																																			
						CV (%)	10.7	29.7	37.2	18.1																																																																																																																																																			
						gMean	0.17	197	819	4.91																																																																																																																																																			
						gCV (%)	10.9	34.3	37.9	18.0																																																																																																																																																			
						Min	0.13	73	402	3.70																																																																																																																																																			
						Median	0.17	201	850	4.84																																																																																																																																																			
						Max	0.20	353	1643	6.90																																																																																																																																																			
						Pro-NETU 235 mg	n	10	10	9	10																																																																																																																																																		
					Mean		0.16	222	1107	5.94																																																																																																																																																			
					SD		0.01	43	267	0.78																																																																																																																																																			
					CV (%)		7.1	19.6	24.2	13.1																																																																																																																																																			
					gMean		0.16	218	1080	5.90																																																																																																																																																			
					gCV (%)		7.2	20.0	24.0	12.2																																																																																																																																																			
					Min		0.15	155	801	5.11																																																																																																																																																			
					Median		0.17	218	1018	5.80																																																																																																																																																			
					Max		0.18	301	1568	7.91																																																																																																																																																			
					Pro-NETU Placebo		n	20	20	20	20																																																																																																																																																		
						Mean	0.17	202	743	4.83																																																																																																																																																			
						SD	0.02	44	398	1.85																																																																																																																																																			
						CV (%)	9.4	21.8	53.6	38.4																																																																																																																																																			
						gMean	0.17	197	671	4.55																																																																																																																																																			
						gCV (%)	10.0	20.4	45.9	36.2																																																																																																																																																			
						Min	0.13	141	276	1.96																																																																																																																																																			
Median	0.17	193	632	4.34																																																																																																																																																									
Max	0.20	318	1828	10.91																																																																																																																																																									
Dexamethasone dose (bolus) on Day 4: 6.6 mg (all groups)																																																																																																																																																													

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-4 改変改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試 験	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 (47 名)	Student's t-test for pharmacokinetic parameters of Fosnetupitant between Pro-NETU 81 mg and 235 mg groups
					Unchanged drug/metabolite
					Parameter*
					Group
					n
					Mean
					SE
					Difference**
					Mean
					95% CI
					Lower
					Upper
					p-value
					Result
					Fosnetupitant
					C _{max} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					1.5747
					0.0370
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.5500
					0.0232
					AUC _{last} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					1.2424
					0.0281
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.2559
					0.0214
					T _{1/2}
					Pro-NETU 81 mg
					5
					-0.4522
					0.2018
					Pro-NETU 235 mg
					6
					-0.3693
					0.1711
					CL _{tot}
					Pro-NETU 81 mg
					4
					1.7294
					0.0395
					Pro-NETU 235 mg
					6
					1.7269
					0.0258
					V _{ss}
					Pro-NETU 81 mg
					4
					0.8839
					0.0647
					Pro-NETU 235 mg
					6
					0.9361
					0.0460
					NETU
					C _{max} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					0.4961
					0.0337
					Pro-NETU 235 mg
					10
					0.6117
					0.0442
					AUC _{last} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					15
					1.6008
					0.0307
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.7983
					0.0354
					T _{1/2}
					Pro-NETU 81 mg
					14
					1.8909
					0.0436
					Pro-NETU 235 mg
					8
					1.8041
					0.0693
					M1
					C _{max} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					-1.0266
					0.0263
					Pro-NETU 235 mg
					10
					-1.0471
					0.0403
					AUC _{last} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					15
					0.8833
					0.0468
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.0613
					0.0332
					T _{1/2}
					Pro-NETU 81 mg
					12
					2.0283
					0.0506
					Pro-NETU 235 mg
					6
					1.9545
					0.0639
					M2
					C _{max} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					-0.1857
					0.0497
					Pro-NETU 235 mg
					10
					-0.0389
					0.0907
					AUC _{last} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					15
					1.0757
					0.0611
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.2445
					0.0719
					T _{1/2}
					Pro-NETU 81 mg
					12
					1.7142
					0.1018
					Pro-NETU 235 mg
					8
					1.7990
					0.0800
					M3
					C _{max} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					16
					-0.8008
					0.0440
					Pro-NETU 235 mg
					10
					-0.7710
					0.0607
					AUC _{last} /Dose
					Pro-NETU 81 mg
					15
					0.9562
					0.0493
					Pro-NETU 235 mg
					10
					1.1346
					0.0463
					T _{1/2}
					Pro-NETU 81 mg
					13
					1.8338
					0.0722
					Pro-NETU 235 mg
					8
					1.7323
					0.0663

* Log-converted value

** Difference = “Pro-NETU 235 mg group” – “Pro-NETU 81 mg group”

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 16 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果								
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Dunnett's multiple comparison test for pharmacokinetic parameters of palonosetron between Pro-NETU 81 mg and 235 mg groups and Pro-NETU								
					Placebo group								
					Palonosetron Parameter	Group	Palonosetron dose	n	Mean*	SE*	p-value	Result	Ratio to Pro-NETU Placebo group**
					C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	19	0.7336	0.0362	-	-	-
						Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	16	0.7420	0.0347	0.9791	NS	1.02
						Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	0.7378	0.0342	0.9960	NS	1.01
					AUC _{last}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	20	2.0278	0.0260	-	-	-
						Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	15	2.0694	0.0287	0.4713	NS	1.10
						Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	2.0755	0.0342	0.4641	NS	1.12
					T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	20	1.7382	0.0287	-	-	-
						Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	16	1.7847	0.0223	0.3592	NS	1.11
						Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	1.7318	0.0299	0.9846	NS	0.99
					CL _{tot}	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	17	0.8311	0.0253	-	-	-
						Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	14	0.7451	0.0336	0.0857	NS	0.82
						Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	0.7469	0.0377	0.1374	NS	0.82
					V _z	Pro-NETU Placebo [#]	0.75 mg	17	2.6885	0.0163	-	-	-
						Pro-NETU 81 mg	0.75 mg	14	2.6696	0.0304	0.7994	NS	0.96
Pro-NETU 235 mg	0.75 mg	10	2.6379	0.0296		0.3005	NS	0.89					
* Log-converted value													
** Ratio of parameter (geometric mean) in Pro-NETU 81 mg or 235 mg group to that in Pro-NETU Placebo group													
[#] Control group													
-: Not applicable													

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 17 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																				
Pro-NETU (10057020) (国内) 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の 用量設定試験	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 (47 名)	Dunnett's multiple comparison test for pharmacokinetic parameters of dexamethasone between Pro-NETU 81 mg and 235 mg groups and Pro-NETU Placebo group																																																																																																																																																																																																																				
					<table><tr><th>Dosing day</th><th>Dexamethasone Parameter</th><th>Group</th><th>Dexamethasone dose</th><th>n</th><th>Mean*</th><th>SE*</th><th>p-value</th><th>Result</th><th>Ratio to Pro-NETU Placebo group**</th></tr><tr><td rowspan="3">Day 1</td><td rowspan="3">C_{max}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>13.2 mg</td><td>19</td><td>2.4485</td><td>0.0166</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>9.9 mg</td><td>16</td><td>2.3047</td><td>0.0210</td><td>0.0000</td><td>p < 0.001</td><td>0.72</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>9.9 mg</td><td>10</td><td>2.3157</td><td>0.0145</td><td>0.0001</td><td>p < 0.001</td><td>0.74</td></tr><tr><td rowspan="3">AUC₀₋₂₄</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>13.2 mg</td><td>19</td><td>3.1127</td><td>0.0395</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>9.9 mg</td><td>16</td><td>3.0567</td><td>0.0226</td><td>0.3895</td><td>NS</td><td>0.88</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>9.9 mg</td><td>9</td><td>3.1933</td><td>0.0370</td><td>0.2629</td><td>NS</td><td>1.20</td></tr><tr><td rowspan="3">T_{1/2}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>13.2 mg</td><td>19</td><td>0.6444</td><td>0.0353</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>9.9 mg</td><td>17</td><td>0.7400</td><td>0.0193</td><td>0.0321</td><td>p < 0.05</td><td>1.25</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>9.9 mg</td><td>9</td><td>0.8408</td><td>0.0197</td><td>0.0003</td><td>p < 0.001</td><td>1.57</td></tr><tr><td rowspan="3">CL_{tot}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>13.2 mg</td><td>18</td><td>1.0150</td><td>0.0391</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>9.9 mg</td><td>16</td><td>0.9184</td><td>0.0245</td><td>0.0815</td><td>NS</td><td>0.80</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>9.9 mg</td><td>9</td><td>0.7621</td><td>0.0401</td><td>0.0001</td><td>p < 0.001</td><td>0.56</td></tr><tr><td rowspan="3">V_{ss}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>13.2 mg</td><td>18</td><td>1.7025</td><td>0.0146</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>9.9 mg</td><td>16</td><td>1.7348</td><td>0.0173</td><td>0.2990</td><td>NS</td><td>1.08</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>9.9 mg</td><td>9</td><td>1.7056</td><td>0.0253</td><td>0.9914</td><td>NS</td><td>1.01</td></tr><tr><td rowspan="3">Day 4</td><td rowspan="3">C_{max}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>6.6 mg</td><td>20</td><td>2.2955</td><td>0.0196</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>6.6 mg</td><td>17</td><td>2.2950</td><td>0.0351</td><td>0.9999</td><td>NS</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>6.6 mg</td><td>10</td><td>2.3378</td><td>0.0272</td><td>0.5341</td><td>NS</td><td>1.10</td></tr><tr><td rowspan="3">AUC₀₋₂₄</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>6.6 mg</td><td>20</td><td>2.8269</td><td>0.0424</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>6.6 mg</td><td>14</td><td>2.9130</td><td>0.0425</td><td>0.2543</td><td>NS</td><td>1.22</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>6.6 mg</td><td>9</td><td>3.0333</td><td>0.0342</td><td>0.0068</td><td>p < 0.01</td><td>1.61</td></tr><tr><td rowspan="3">T_{1/2}</td><td>Pro-NETU Placebo[#]</td><td>6.6 mg</td><td>20</td><td>0.6578</td><td>0.0340</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Pro-NETU 81 mg</td><td>6.6 mg</td><td>14</td><td>0.6907</td><td>0.0207</td><td>0.6418</td><td>NS</td><td>1.08</td></tr><tr><td>Pro-NETU 235 mg</td><td>6.6 mg</td><td>10</td><td>0.7708</td><td>0.0166</td><td>0.0290</td><td>p < 0.05</td><td>1.30</td></tr></table>	Dosing day	Dexamethasone Parameter	Group	Dexamethasone dose	n	Mean*	SE*	p-value	Result	Ratio to Pro-NETU Placebo group**	Day 1	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	2.4485	0.0166	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	2.3047	0.0210	0.0000	p < 0.001	0.72	Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	10	2.3157	0.0145	0.0001	p < 0.001	0.74	AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	3.1127	0.0395	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	3.0567	0.0226	0.3895	NS	0.88	Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	3.1933	0.0370	0.2629	NS	1.20	T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	0.6444	0.0353	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	17	0.7400	0.0193	0.0321	p < 0.05	1.25	Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.8408	0.0197	0.0003	p < 0.001	1.57	CL _{tot}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.0150	0.0391	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	0.9184	0.0245	0.0815	NS	0.80	Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.7621	0.0401	0.0001	p < 0.001	0.56	V _{ss}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.7025	0.0146	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	1.7348	0.0173	0.2990	NS	1.08	Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	1.7056	0.0253	0.9914	NS	1.01	Day 4	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.2955	0.0196	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	17	2.2950	0.0351	0.9999	NS	1.00	Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	2.3378	0.0272	0.5341	NS	1.10	AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.8269	0.0424	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	2.9130	0.0425	0.2543	NS	1.22	Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	9	3.0333	0.0342	0.0068	p < 0.01	1.61	T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	0.6578	0.0340	-	-	-	Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	0.6907	0.0207	0.6418	NS	1.08	Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	0.7708	0.0166	0.0290	p < 0.05	1.30
					Dosing day	Dexamethasone Parameter	Group	Dexamethasone dose	n	Mean*	SE*	p-value	Result	Ratio to Pro-NETU Placebo group**																																																																																																																																																																																																											
					Day 1	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	2.4485	0.0166	-	-	-																																																																																																																																																																																																											
							Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	2.3047	0.0210	0.0000	p < 0.001	0.72																																																																																																																																																																																																											
							Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	10	2.3157	0.0145	0.0001	p < 0.001	0.74																																																																																																																																																																																																											
					AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	3.1127	0.0395	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	3.0567	0.0226	0.3895	NS	0.88																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	3.1933	0.0370	0.2629	NS	1.20																																																																																																																																																																																																												
					T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	19	0.6444	0.0353	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	17	0.7400	0.0193	0.0321	p < 0.05	1.25																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.8408	0.0197	0.0003	p < 0.001	1.57																																																																																																																																																																																																												
					CL _{tot}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.0150	0.0391	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	0.9184	0.0245	0.0815	NS	0.80																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	0.7621	0.0401	0.0001	p < 0.001	0.56																																																																																																																																																																																																												
					V _{ss}	Pro-NETU Placebo [#]	13.2 mg	18	1.7025	0.0146	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	9.9 mg	16	1.7348	0.0173	0.2990	NS	1.08																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	9.9 mg	9	1.7056	0.0253	0.9914	NS	1.01																																																																																																																																																																																																												
					Day 4	C _{max}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.2955	0.0196	-	-	-																																																																																																																																																																																																											
							Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	17	2.2950	0.0351	0.9999	NS	1.00																																																																																																																																																																																																											
							Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	2.3378	0.0272	0.5341	NS	1.10																																																																																																																																																																																																											
					AUC ₀₋₂₄	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	2.8269	0.0424	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	2.9130	0.0425	0.2543	NS	1.22																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	9	3.0333	0.0342	0.0068	p < 0.01	1.61																																																																																																																																																																																																												
					T _{1/2}	Pro-NETU Placebo [#]	6.6 mg	20	0.6578	0.0340	-	-	-																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 81 mg	6.6 mg	14	0.6907	0.0207	0.6418	NS	1.08																																																																																																																																																																																																												
						Pro-NETU 235 mg	6.6 mg	10	0.7708	0.0166	0.0290	p < 0.05	1.30																																																																																																																																																																																																												
* Log-converted value																																																																																																																																																																																																																									
** Ratio of parameter (geometric mean) in Pro-NETU 81 mg or 235 mg group to that in Pro-NETU Placebo group																																																																																																																																																																																																																									
[#] Control group																																																																																																																																																																																																																									
-: Not applicable																																																																																																																																																																																																																									

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 付録 16.2.5-6 薬物動態報告書 Table 18 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果															
Pro-NETU (NEPA-15-19) (海外) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU- PALO FDC の薬物動態 の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of fosnetupitant (free-base) after intravenous administration of Pro-NETU-PALO FDC (235 mg/0.25 mg) by gender and overall															
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL _{tot} (L/hr)	V _z (L)	V _{ss} (L)	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)	
					Male															
					n	11	10	10	11	11	10	10	10	10	10	10	11	11	11	
					Arithmetic Mean	1260.84	1246.95	0.26	3154.55	0.54	1.55053	0.57	0.58	233.17	180.82	133.51	3154.55	3.39	2.73	
					SD	583.02	612	0.18	1402.46	0.02	0.778935	0.29	0.03	114.3	110.05	64.22	1402.46	0.93	0.9	
					Minimum	498.89	501.63	0.1	1280	0.52	0.66088	0.25	0.54	93.57	59.25	57.74	1280	2.23	2	
					Median	1168.26	1056.55	0.21	2960	0.53	1.39023	0.51	0.57	224.99	151.57	127.35	2960	3.26	2	
					Maximum	2507.88	2511.36	0.55	6020	0.58	2.7979	1.05	0.62	468.47	400.6	262.78	6020	5.1	4	
					Geometric Mean	1143.06	1120.96	0.21	2877.26	0.54	1.374118	0.5	0.57	209.64	152.56	120.53	2877.26	3.27	2.6	
					CV (%)	46.24	49.08	68.62	44.46	3.73	50.24	50.41	4.68	49.02	60.86	48.1	44.46	27.57	33.17	
					Female															
					n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
					Arithmetic Mean	1514.78	1519.47	0.75	3752.31	0.55	1.028015	0.89	0.62	261.32	384.23	198.04	3752.31	3.57	3.46	
					SD	676.28	675.57	1.73	1684.43	0.03	0.61765	0.43	0.12	351.03	703.82	360.94	1684.43	1.39	1.2	
					Minimum	156.41	167.26	0.05	340	0.52	0.39194	0.31	0.54	91.04	55	58.5	340	2.09	2	
					Median	1555.88	1559.91	0.26	4020	0.53	0.84429	0.82	0.58	150.65	178.43	84.26	4020	3.4	3	
					Maximum	2578.13	2581.19	6.48	6400	0.62	2.24799	1.77	0.99	1405.04	2706.65	1390.33	6400	6.2	6	
					Geometric Mean	1280.43	1290.32	0.29	3141.89	0.55	0.887447	0.78	0.62	182.13	205.22	112.32	3141.89	3.34	3.29	
					CV (%)	44.65	44.46	230.18	44.89	5.39	60.08	48.52	18.94	134.33	183.17	182.26	44.89	39.08	34.62	
					Overall															
					n	24	23	23	24	24	23	23	23	23	23	23	24	24	24	
					Arithmetic Mean	1398.39	1400.98	0.54	3478.33	0.55	1.255195	0.75	0.6	249.08	295.79	169.98	3478.33	3.48	3.13	
					SD	634.91	649.04	1.31	1558.23	0.03	0.725563	0.4	0.09	269.74	534.58	271.7	1558.23	1.18	1.12	
					Minimum	156.41	167.26	0.05	340	0.52	0.39194	0.25	0.54	91.04	55	57.74	340	2.09	2	
					Median	1395.65	1385.82	0.21	3480	0.53	0.95249	0.73	0.57	169.57	178.43	97.84	3480	3.33	3	
					Maximum	2578.13	2581.19	6.48	6400	0.62	2.7979	1.77	0.99	1405.04	2706.65	1390.33	6400	6.2	6	
					Geometric Mean	1215.53	1213.75	0.25	3017.71	0.55	1.073247	0.65	0.6	193.61	180.4	115.82	3017.71	3.31	2.95	
					CV (%)	45.4	46.33	243.41	44.8	4.67	57.80	53.5	15.34	108.3	180.73	159.84	44.8	33.98	35.7	
					%AUC _{extrap} : AUC extrapolated from T _{last} to infinity as a percentage of total AUC; C _{end} : plasma concentration at the end of the infusion; C _{last} : last measurable plasma concentration; T _{last} : time of C _{last}															

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-1 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対 象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Pro-NETU (NEPA-15-19) (海外) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU- PALO FDC の薬物動態 の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after intravenous administration of Pro-NETU-PALO FDC (235 mg/0.25 mg) by gender and overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{net/pnet}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)	Male													n	11	11	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	Arithmetic Mean	10956.4	15672.01	26.84	567.09	0.72	0.006094	147.18	166.2	19.15	561.82	20.35	192	SD	2976.23	5495.62	16.08	174.25	0.45	0.00268	96.64	127.03	14	179.71	8.79	0	Minimum	6215.77	10006.51	8.18	310	0.52	0.0018	62.65	65.16	4.75	274	9.28	192	Median	10517.35	14834.83	19.57	530	0.55	0.00576	120.24	104.99	14.75	530	18.8	192	Maximum	15494.75	26238.86	63.09	977	2	0.01106	385.55	493.39	47.98	977	37.8	192	Geometric Mean	10578.63	14869.48	23.08	545.11	0.65	0.005454	127.08	137.74	15.43	537.14	18.72	192	CV (%)	27.16	35.07	59.92	30.73	62.46	43.99	65.66	76.43	73.12	31.99	43.18	0	Female													n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	Arithmetic Mean	10527.48	15517.83	28.86	608.54	1.34	0.005708	140.8	159.54	15.8	562.38	21.82	191.93	Std Dev	2103.35	4813.95	13.71	161.16	1.29	0.002658	47.88	69.61	10.19	190.14	9.7	0.25	Minimum	5934.3	6150.79	3.52	413	0.52	0.00314	57.27	40.81	7.54	312	2.62	191.08	Median	10586.67	16323.01	30.05	584	0.62	0.00453	152.85	159.16	11.2	474	21.1	192	Maximum	13245.28	23888.73	51.53	872	4	0.0121	221.06	294.65	43.83	872	38.6	192	Geometric Mean	10303.31	14735.24	24.29	588.89	0.96	0.00526	131.79	142.69	13.61	532.7	18.82	191.93	CV (%)	19.98	31.02	47.5	26.48	96.8	46.57	34.01	43.63	64.5	33.81	44.45	0.13	Overall													n	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	24	24	Arithmetic Mean	10724.07	15588.49	27.93	589.54	1.05	0.005885	143.73	162.59	17.26	562.13	21.15	191.96	SD	2491.42	5022.77	14.55	164.91	1.03	0.002617	72.57	97.75	11.82	181.4	9.12	0.19	Minimum	5934.3	6150.79	3.52	310	0.52	0.0018	57.27	40.81	4.75	274	2.62	191.08	Median	10563.92	15578.92	28.19	556.5	0.56	0.005095	136.05	147.39	14.05	512	19.85	192	Maximum	15494.75	26238.86	63.09	977	4	0.0121	385.55	493.39	47.98	977	38.6	192	Geometric Mean	10428.6	14796.61	23.73	568.41	0.8	0.005348	129.61	140.4	14.37	534.73	18.78	191.96	CV (%)	23.23	32.22	52.07	27.97	97.81	44.47	50.49	60.12	68.51	32.27	43.14	0.1
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{net/pnet}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Male																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
					n	11	11	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Arithmetic Mean	10956.4	15672.01	26.84	567.09	0.72	0.006094	147.18	166.2	19.15	561.82	20.35	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					SD	2976.23	5495.62	16.08	174.25	0.45	0.00268	96.64	127.03	14	179.71	8.79	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Minimum	6215.77	10006.51	8.18	310	0.52	0.0018	62.65	65.16	4.75	274	9.28	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Median	10517.35	14834.83	19.57	530	0.55	0.00576	120.24	104.99	14.75	530	18.8	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Maximum	15494.75	26238.86	63.09	977	2	0.01106	385.55	493.39	47.98	977	37.8	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Geometric Mean	10578.63	14869.48	23.08	545.11	0.65	0.005454	127.08	137.74	15.43	537.14	18.72	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					CV (%)	27.16	35.07	59.92	30.73	62.46	43.99	65.66	76.43	73.12	31.99	43.18	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Female																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
					n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Arithmetic Mean	10527.48	15517.83	28.86	608.54	1.34	0.005708	140.8	159.54	15.8	562.38	21.82	191.93																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Std Dev	2103.35	4813.95	13.71	161.16	1.29	0.002658	47.88	69.61	10.19	190.14	9.7	0.25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Minimum	5934.3	6150.79	3.52	413	0.52	0.00314	57.27	40.81	7.54	312	2.62	191.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Median	10586.67	16323.01	30.05	584	0.62	0.00453	152.85	159.16	11.2	474	21.1	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Maximum	13245.28	23888.73	51.53	872	4	0.0121	221.06	294.65	43.83	872	38.6	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Geometric Mean	10303.31	14735.24	24.29	588.89	0.96	0.00526	131.79	142.69	13.61	532.7	18.82	191.93																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					CV (%)	19.98	31.02	47.5	26.48	96.8	46.57	34.01	43.63	64.5	33.81	44.45	0.13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
					n	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	24	24																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Arithmetic Mean	10724.07	15588.49	27.93	589.54	1.05	0.005885	143.73	162.59	17.26	562.13	21.15	191.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					SD	2491.42	5022.77	14.55	164.91	1.03	0.002617	72.57	97.75	11.82	181.4	9.12	0.19																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Minimum	5934.3	6150.79	3.52	310	0.52	0.0018	57.27	40.81	4.75	274	2.62	191.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Median	10563.92	15578.92	28.19	556.5	0.56	0.005095	136.05	147.39	14.05	512	19.85	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					Maximum	15494.75	26238.86	63.09	977	4	0.0121	385.55	493.39	47.98	977	38.6	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Geometric Mean	10428.6	14796.61	23.73	568.41	0.8	0.005348	129.61	140.4	14.37	534.73	18.78	191.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
CV (%)	23.23	32.22	52.07	27.97	97.81	44.47	50.49	60.12	68.51	32.27	43.14	0.1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
%AUC _{extrap} : AUC extrapolated from T _{last} to infinity as a percentage of total AUC; RAUC _{net/pnet} : Ratio between AUC _{inf} of NETU and that of fosnetupitant; C _{end} : plasma concentration at the end of the infusion C _{last} : last measurable plasma concentration; T _{last} : time of C _{last}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-2 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Pro-NETU (NEPA-15-19) (海外) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU- PALO FDC の薬物動態 の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of M1 after intravenous administration of Pro-NETU-PALO FDC (235 mg/0.25 mg) by gender and overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					<table><tr><th>Summary Statistics (N = 24)</th><th>AUC_{last} (ng.hr/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng.hr/mL)</th><th>%AUC_{extrap}</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>λ_z (1/hr)</th><th>T_{1/2} (hr)</th><th>MRT (hr)</th><th>RAUC_{M1/net}</th><th>C_{end} (ng/mL)</th><th>C_{last} (ng/mL)</th><th>T_{last} (hr)</th></tr><tr><td colspan="13">Male</td></tr><tr><td>n</td><td>11</td><td>9</td><td>9</td><td>11</td><td>11</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2268.84</td><td>4277.03</td><td>41.38</td><td>19.84</td><td>48.92</td><td>0.004874</td><td>162.66</td><td>236.31</td><td>0.31</td><td>3.25</td><td>8.14</td><td>192</td></tr><tr><td>Std Dev</td><td>426.64</td><td>1034.84</td><td>13.7</td><td>8.11</td><td>63.44</td><td>0.00164</td><td>72.42</td><td>103.03</td><td>0.07</td><td>2.51</td><td>2.22</td><td>0</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1249.77</td><td>2783.83</td><td>24.81</td><td>7.53</td><td>2</td><td>0.00217</td><td>100.13</td><td>137.89</td><td>0.23</td><td>0</td><td>5.07</td><td>192</td></tr><tr><td>Median</td><td>2297.46</td><td>3868.99</td><td>36.22</td><td>17.7</td><td>24</td><td>0.0053</td><td>130.83</td><td>189.39</td><td>0.28</td><td>3.55</td><td>7.69</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>2909.14</td><td>5817.56</td><td>63.72</td><td>35.9</td><td>192</td><td>0.00692</td><td>318.76</td><td>445.49</td><td>0.46</td><td>6.8</td><td>13.2</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2224.86</td><td>4166.92</td><td>39.43</td><td>18.34</td><td>20.4</td><td>0.004586</td><td>151.13</td><td>219.51</td><td>0.31</td><td>4.18</td><td>7.89</td><td>192</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>18.8</td><td>24.2</td><td>33.11</td><td>40.86</td><td>129.69</td><td>33.64</td><td>44.52</td><td>43.6</td><td>23.57</td><td>77.28</td><td>27.26</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="13">Female</td></tr><tr><td>n</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2818.87</td><td>5043.9</td><td>38.41</td><td>26.24</td><td>10.55</td><td>0.006069</td><td>157.38</td><td>224.93</td><td>0.32</td><td>3.96</td><td>8.59</td><td>188.31</td></tr><tr><td>Std Dev</td><td>843.11</td><td>2311.75</td><td>17.57</td><td>9.45</td><td>8.41</td><td>0.004432</td><td>75.64</td><td>105.9</td><td>0.07</td><td>5.35</td><td>4.01</td><td>13.31</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1620.04</td><td>1737.71</td><td>6.77</td><td>11.8</td><td>2</td><td>0.00242</td><td>37.42</td><td>52.4</td><td>0.23</td><td>0</td><td>2.18</td><td>144</td></tr><tr><td>Median</td><td>2809.27</td><td>4808.34</td><td>43.79</td><td>23.8</td><td>6</td><td>0.00403</td><td>172.05</td><td>233.52</td><td>0.29</td><td>2.43</td><td>7.49</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>4596.11</td><td>10283.09</td><td>62.3</td><td>48.4</td><td>24</td><td>0.01852</td><td>285.98</td><td>410.46</td><td>0.46</td><td>15.7</td><td>17.8</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2708.77</td><td>4565.55</td><td>33.21</td><td>24.76</td><td>7.63</td><td>0.005056</td><td>137.07</td><td>197.34</td><td>0.32</td><td>4.67</td><td>7.67</td><td>187.8</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>29.91</td><td>45.83</td><td>45.74</td><td>36.02</td><td>79.76</td><td>73.03</td><td>48.06</td><td>47.08</td><td>22.97</td><td>135.1</td><td>46.68</td><td>7.07</td></tr><tr><td colspan="13">Overall</td></tr><tr><td>n</td><td>24</td><td>22</td><td>22</td><td>24</td><td>24</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2566.78</td><td>4730.18</td><td>39.62</td><td>23.31</td><td>28.14</td><td>0.00558</td><td>159.54</td><td>229.58</td><td>0.32</td><td>3.63</td><td>8.39</td><td>190</td></tr><tr><td>Std Dev</td><td>726.9</td><td>1900.19</td><td>15.81</td><td>9.26</td><td>46.56</td><td>0.003551</td><td>72.62</td><td>102.4</td><td>0.07</td><td>4.22</td><td>3.25</td><td>9.8</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1249.77</td><td>1737.71</td><td>6.77</td><td>7.53</td><td>2</td><td>0.00217</td><td>37.42</td><td>52.4</td><td>0.23</td><td>0</td><td>2.18</td><td>144</td></tr><tr><td>Median</td><td>2475.95</td><td>4186.72</td><td>41.07</td><td>22.6</td><td>12</td><td>0.004585</td><td>152.11</td><td>217.93</td><td>0.28</td><td>2.58</td><td>7.59</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>4596.11</td><td>10283.09</td><td>63.72</td><td>48.4</td><td>192</td><td>0.01852</td><td>318.76</td><td>445.49</td><td>0.46</td><td>15.7</td><td>17.8</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2475.13</td><td>4398.06</td><td>35.63</td><td>21.58</td><td>11.97</td><td>0.004858</td><td>142.66</td><td>206.13</td><td>0.31</td><td>4.42</td><td>7.77</td><td>189.71</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>28.32</td><td>40.17</td><td>39.91</td><td>39.74</td><td>165.5</td><td>63.64</td><td>45.52</td><td>44.6</td><td>22.72</td><td>116.13</td><td>38.8</td><td>5.16</td></tr></table>	Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{M1/net}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)	Male													n	11	9	9	11	11	9	9	9	9	11	11	11	Arithmetic Mean	2268.84	4277.03	41.38	19.84	48.92	0.004874	162.66	236.31	0.31	3.25	8.14	192	Std Dev	426.64	1034.84	13.7	8.11	63.44	0.00164	72.42	103.03	0.07	2.51	2.22	0	Minimum	1249.77	2783.83	24.81	7.53	2	0.00217	100.13	137.89	0.23	0	5.07	192	Median	2297.46	3868.99	36.22	17.7	24	0.0053	130.83	189.39	0.28	3.55	7.69	192	Maximum	2909.14	5817.56	63.72	35.9	192	0.00692	318.76	445.49	0.46	6.8	13.2	192	Geometric Mean	2224.86	4166.92	39.43	18.34	20.4	0.004586	151.13	219.51	0.31	4.18	7.89	192	CV (%)	18.8	24.2	33.11	40.86	129.69	33.64	44.52	43.6	23.57	77.28	27.26	0	Female													n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	Arithmetic Mean	2818.87	5043.9	38.41	26.24	10.55	0.006069	157.38	224.93	0.32	3.96	8.59	188.31	Std Dev	843.11	2311.75	17.57	9.45	8.41	0.004432	75.64	105.9	0.07	5.35	4.01	13.31	Minimum	1620.04	1737.71	6.77	11.8	2	0.00242	37.42	52.4	0.23	0	2.18	144	Median	2809.27	4808.34	43.79	23.8	6	0.00403	172.05	233.52	0.29	2.43	7.49	192	Maximum	4596.11	10283.09	62.3	48.4	24	0.01852	285.98	410.46	0.46	15.7	17.8	192	Geometric Mean	2708.77	4565.55	33.21	24.76	7.63	0.005056	137.07	197.34	0.32	4.67	7.67	187.8	CV (%)	29.91	45.83	45.74	36.02	79.76	73.03	48.06	47.08	22.97	135.1	46.68	7.07	Overall													n	24	22	22	24	24	22	22	22	22	24	24	24	Arithmetic Mean	2566.78	4730.18	39.62	23.31	28.14	0.00558	159.54	229.58	0.32	3.63	8.39	190	Std Dev	726.9	1900.19	15.81	9.26	46.56	0.003551	72.62	102.4	0.07	4.22	3.25	9.8	Minimum	1249.77	1737.71	6.77	7.53	2	0.00217	37.42	52.4	0.23	0	2.18	144	Median	2475.95	4186.72	41.07	22.6	12	0.004585	152.11	217.93	0.28	2.58	7.59	192	Maximum	4596.11	10283.09	63.72	48.4	192	0.01852	318.76	445.49	0.46	15.7	17.8	192	Geometric Mean	2475.13	4398.06	35.63	21.58	11.97	0.004858	142.66	206.13	0.31	4.42	7.77	189.71	CV (%)	28.32	40.17	39.91	39.74	165.5	63.64	45.52	44.6	22.72	116.13	38.8	5.16
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{M1/net}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Male																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	11	9	9	11	11	9	9	9	9	11	11	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2268.84	4277.03	41.38	19.84	48.92	0.004874	162.66	236.31	0.31	3.25	8.14	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Std Dev	426.64	1034.84	13.7	8.11	63.44	0.00164	72.42	103.03	0.07	2.51	2.22	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1249.77	2783.83	24.81	7.53	2	0.00217	100.13	137.89	0.23	0	5.07	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	2297.46	3868.99	36.22	17.7	24	0.0053	130.83	189.39	0.28	3.55	7.69	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Maximum	2909.14	5817.56	63.72	35.9	192	0.00692	318.76	445.49	0.46	6.8	13.2	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Geometric Mean	2224.86	4166.92	39.43	18.34	20.4	0.004586	151.13	219.51	0.31	4.18	7.89	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					CV (%)	18.8	24.2	33.11	40.86	129.69	33.64	44.52	43.6	23.57	77.28	27.26	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Female																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2818.87	5043.9	38.41	26.24	10.55	0.006069	157.38	224.93	0.32	3.96	8.59	188.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Std Dev	843.11	2311.75	17.57	9.45	8.41	0.004432	75.64	105.9	0.07	5.35	4.01	13.31																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1620.04	1737.71	6.77	11.8	2	0.00242	37.42	52.4	0.23	0	2.18	144																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	2809.27	4808.34	43.79	23.8	6	0.00403	172.05	233.52	0.29	2.43	7.49	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Maximum	4596.11	10283.09	62.3	48.4	24	0.01852	285.98	410.46	0.46	15.7	17.8	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Geometric Mean	2708.77	4565.55	33.21	24.76	7.63	0.005056	137.07	197.34	0.32	4.67	7.67	187.8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					CV (%)	29.91	45.83	45.74	36.02	79.76	73.03	48.06	47.08	22.97	135.1	46.68	7.07																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	24	22	22	24	24	22	22	22	22	24	24	24																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2566.78	4730.18	39.62	23.31	28.14	0.00558	159.54	229.58	0.32	3.63	8.39	190																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Std Dev	726.9	1900.19	15.81	9.26	46.56	0.003551	72.62	102.4	0.07	4.22	3.25	9.8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1249.77	1737.71	6.77	7.53	2	0.00217	37.42	52.4	0.23	0	2.18	144																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	2475.95	4186.72	41.07	22.6	12	0.004585	152.11	217.93	0.28	2.58	7.59	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Maximum	4596.11	10283.09	63.72	48.4	192	0.01852	318.76	445.49	0.46	15.7	17.8	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Geometric Mean	2475.13	4398.06	35.63	21.58	11.97	0.004858	142.66	206.13	0.31	4.42	7.77	189.71																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
CV (%)	28.32	40.17	39.91	39.74	165.5	63.64	45.52	44.6	22.72	116.13	38.8	5.16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
%AUC _{extrap} : AUC extrapolated from T _{last} to infinity as a percentage of total AUC; RAUC _{M1/net} : Ratio between AUC _{inf} of M1 and that of NETU; C _{end} : plasma concentration at the end of the infusion C _{last} : last measurable plasma concentration; T _{last} : time of C _{last}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-3 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Pro-NETU (NEPA-15-19) (海外) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU- PALO FDC の薬物動態 の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after intravenous administration of Pro-NETU-PALO FDC (235 mg/0.25 mg) by gender and overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					<table><tr><th>Summary Statistics (N = 24)</th><th>AUC_{last} (ng.hr/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng.hr/mL)</th><th>%AUC_{extrap}</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>λ_z (1/hr)</th><th>T_{1/2} (hr)</th><th>MRT (hr)</th><th>RAUC_{M2/net}</th><th>C_{end} (ng/mL)</th><th>C_{last} (ng/mL)</th><th>T_{last} (hr)</th></tr><tr><td colspan="13">Male</td></tr><tr><td>n</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2249.12</td><td>3072.95</td><td>22.5</td><td>163.25</td><td>2.46</td><td>0.009703</td><td>113.75</td><td>122.66</td><td>0.19</td><td>24.75</td><td>4.45</td><td>165.82</td></tr><tr><td>Std Dev</td><td>838.67</td><td>1537.95</td><td>15.05</td><td>91.54</td><td>0.53</td><td>0.007067</td><td>83.01</td><td>97.8</td><td>0.06</td><td>13.83</td><td>2.73</td><td>44.84</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1426.71</td><td>1591.69</td><td>6.28</td><td>61</td><td>2</td><td>0.00228</td><td>28.09</td><td>29.62</td><td>0.11</td><td>9.77</td><td>2.44</td><td>96</td></tr><tr><td>Median</td><td>1817.01</td><td>2640.7</td><td>17.59</td><td>129</td><td>2</td><td>0.00739</td><td>93.79</td><td>96.54</td><td>0.18</td><td>23.1</td><td>3.23</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>3956.37</td><td>6793.22</td><td>49.59</td><td>379</td><td>3.08</td><td>0.02468</td><td>303.7</td><td>337.7</td><td>0.32</td><td>50.6</td><td>10.5</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2120.83</td><td>2789.88</td><td>18.24</td><td>144.17</td><td>2.41</td><td>0.007682</td><td>90.22</td><td>92.57</td><td>0.18</td><td>21.47</td><td>3.91</td><td>158.93</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>37.29</td><td>50.05</td><td>66.88</td><td>56.07</td><td>21.59</td><td>72.84</td><td>72.98</td><td>79.73</td><td>31.22</td><td>55.86</td><td>61.49</td><td>27.04</td></tr><tr><td colspan="13">Female</td></tr><tr><td>n</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td><td>13</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2641.02</td><td>3690.57</td><td>23.05</td><td>191.85</td><td>2.31</td><td>0.008341</td><td>155.56</td><td>153.13</td><td>0.23</td><td>32.94</td><td>3.74</td><td>179.08</td></tr><tr><td>SD</td><td>948.1</td><td>1818.02</td><td>18.17</td><td>79.39</td><td>0.63</td><td>0.008453</td><td>123.93</td><td>139.07</td><td>0.06</td><td>21.72</td><td>1.91</td><td>34.8</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1281.55</td><td>1539.78</td><td>5.44</td><td>101</td><td>2</td><td>0.00175</td><td>19.97</td><td>20.54</td><td>0.09</td><td>9.02</td><td>2.14</td><td>72</td></tr><tr><td>Median</td><td>2615.14</td><td>3376.93</td><td>12.07</td><td>159</td><td>2</td><td>0.00818</td><td>84.75</td><td>73.74</td><td>0.24</td><td>25</td><td>2.91</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>4654.87</td><td>7897.86</td><td>51.49</td><td>319</td><td>4</td><td>0.03471</td><td>397.03</td><td>398.93</td><td>0.34</td><td>79.9</td><td>8.12</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2485.84</td><td>3328.4</td><td>17.05</td><td>177.66</td><td>2.25</td><td>0.005999</td><td>115.56</td><td>104.03</td><td>0.22</td><td>27.3</td><td>3.4</td><td>174.15</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>35.9</td><td>49.26</td><td>78.85</td><td>41.38</td><td>27.32</td><td>101.34</td><td>79.67</td><td>90.82</td><td>26.93</td><td>65.95</td><td>51.13</td><td>19.43</td></tr><tr><td colspan="13">Overall</td></tr><tr><td>n</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr><tr><td>Arithmetic Mean</td><td>2461.4</td><td>3407.50</td><td>22.79</td><td>178.74</td><td>2.38</td><td>0.008965</td><td>136.4</td><td>139.16</td><td>0.21</td><td>29.19</td><td>4.06</td><td>173</td></tr><tr><td>SD</td><td>902.54</td><td>1688.69</td><td>16.46</td><td>84.52</td><td>0.58</td><td>0.007712</td><td>107.06</td><td>120.37</td><td>0.06</td><td>18.62</td><td>2.3</td><td>39.39</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>1281.55</td><td>1539.78</td><td>5.44</td><td>61</td><td>2</td><td>0.00175</td><td>19.97</td><td>20.54</td><td>0.09</td><td>9.02</td><td>2.14</td><td>72</td></tr><tr><td>Median</td><td>2490.68</td><td>2974.18</td><td>16.73</td><td>152.5</td><td>2</td><td>0.007515</td><td>92.26</td><td>75.85</td><td>0.21</td><td>24.4</td><td>3.08</td><td>192</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>4654.87</td><td>7897.86</td><td>51.49</td><td>379</td><td>4</td><td>0.03471</td><td>397.03</td><td>398.93</td><td>0.34</td><td>79.9</td><td>10.5</td><td>192</td></tr><tr><td>Geometric Mean</td><td>2311.33</td><td>3069.76</td><td>17.58</td><td>161.44</td><td>2.32</td><td>0.006719</td><td>103.16</td><td>98.61</td><td>0.2</td><td>24.45</td><td>3.63</td><td>167</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>36.67</td><td>49.56</td><td>72.19</td><td>47.28</td><td>24.38</td><td>86.02</td><td>78.49</td><td>86.5</td><td>29.58</td><td>63.79</td><td>56.61</td><td>22.77</td></tr></table>	Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{M2/net}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)	Male													n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	Arithmetic Mean	2249.12	3072.95	22.5	163.25	2.46	0.009703	113.75	122.66	0.19	24.75	4.45	165.82	Std Dev	838.67	1537.95	15.05	91.54	0.53	0.007067	83.01	97.8	0.06	13.83	2.73	44.84	Minimum	1426.71	1591.69	6.28	61	2	0.00228	28.09	29.62	0.11	9.77	2.44	96	Median	1817.01	2640.7	17.59	129	2	0.00739	93.79	96.54	0.18	23.1	3.23	192	Maximum	3956.37	6793.22	49.59	379	3.08	0.02468	303.7	337.7	0.32	50.6	10.5	192	Geometric Mean	2120.83	2789.88	18.24	144.17	2.41	0.007682	90.22	92.57	0.18	21.47	3.91	158.93	CV (%)	37.29	50.05	66.88	56.07	21.59	72.84	72.98	79.73	31.22	55.86	61.49	27.04	Female													n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	Arithmetic Mean	2641.02	3690.57	23.05	191.85	2.31	0.008341	155.56	153.13	0.23	32.94	3.74	179.08	SD	948.1	1818.02	18.17	79.39	0.63	0.008453	123.93	139.07	0.06	21.72	1.91	34.8	Minimum	1281.55	1539.78	5.44	101	2	0.00175	19.97	20.54	0.09	9.02	2.14	72	Median	2615.14	3376.93	12.07	159	2	0.00818	84.75	73.74	0.24	25	2.91	192	Maximum	4654.87	7897.86	51.49	319	4	0.03471	397.03	398.93	0.34	79.9	8.12	192	Geometric Mean	2485.84	3328.4	17.05	177.66	2.25	0.005999	115.56	104.03	0.22	27.3	3.4	174.15	CV (%)	35.9	49.26	78.85	41.38	27.32	101.34	79.67	90.82	26.93	65.95	51.13	19.43	Overall													n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	Arithmetic Mean	2461.4	3407.50	22.79	178.74	2.38	0.008965	136.4	139.16	0.21	29.19	4.06	173	SD	902.54	1688.69	16.46	84.52	0.58	0.007712	107.06	120.37	0.06	18.62	2.3	39.39	Minimum	1281.55	1539.78	5.44	61	2	0.00175	19.97	20.54	0.09	9.02	2.14	72	Median	2490.68	2974.18	16.73	152.5	2	0.007515	92.26	75.85	0.21	24.4	3.08	192	Maximum	4654.87	7897.86	51.49	379	4	0.03471	397.03	398.93	0.34	79.9	10.5	192	Geometric Mean	2311.33	3069.76	17.58	161.44	2.32	0.006719	103.16	98.61	0.2	24.45	3.63	167	CV (%)	36.67	49.56	72.19	47.28	24.38	86.02	78.49	86.5	29.58	63.79	56.61	22.77
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{M2/net}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Male																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2249.12	3072.95	22.5	163.25	2.46	0.009703	113.75	122.66	0.19	24.75	4.45	165.82																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Std Dev	838.67	1537.95	15.05	91.54	0.53	0.007067	83.01	97.8	0.06	13.83	2.73	44.84																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1426.71	1591.69	6.28	61	2	0.00228	28.09	29.62	0.11	9.77	2.44	96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	1817.01	2640.7	17.59	129	2	0.00739	93.79	96.54	0.18	23.1	3.23	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Maximum	3956.37	6793.22	49.59	379	3.08	0.02468	303.7	337.7	0.32	50.6	10.5	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Geometric Mean	2120.83	2789.88	18.24	144.17	2.41	0.007682	90.22	92.57	0.18	21.47	3.91	158.93																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					CV (%)	37.29	50.05	66.88	56.07	21.59	72.84	72.98	79.73	31.22	55.86	61.49	27.04																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Female																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2641.02	3690.57	23.05	191.85	2.31	0.008341	155.56	153.13	0.23	32.94	3.74	179.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					SD	948.1	1818.02	18.17	79.39	0.63	0.008453	123.93	139.07	0.06	21.72	1.91	34.8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1281.55	1539.78	5.44	101	2	0.00175	19.97	20.54	0.09	9.02	2.14	72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	2615.14	3376.93	12.07	159	2	0.00818	84.75	73.74	0.24	25	2.91	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Maximum	4654.87	7897.86	51.49	319	4	0.03471	397.03	398.93	0.34	79.9	8.12	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Geometric Mean	2485.84	3328.4	17.05	177.66	2.25	0.005999	115.56	104.03	0.22	27.3	3.4	174.15																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					CV (%)	35.9	49.26	78.85	41.38	27.32	101.34	79.67	90.82	26.93	65.95	51.13	19.43																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Overall																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Arithmetic Mean	2461.4	3407.50	22.79	178.74	2.38	0.008965	136.4	139.16	0.21	29.19	4.06	173																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					SD	902.54	1688.69	16.46	84.52	0.58	0.007712	107.06	120.37	0.06	18.62	2.3	39.39																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Minimum	1281.55	1539.78	5.44	61	2	0.00175	19.97	20.54	0.09	9.02	2.14	72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
					Median	2490.68	2974.18	16.73	152.5	2	0.007515	92.26	75.85	0.21	24.4	3.08	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Maximum	4654.87	7897.86	51.49	379	4	0.03471	397.03	398.93	0.34	79.9	10.5	192																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Geometric Mean	2311.33	3069.76	17.58	161.44	2.32	0.006719	103.16	98.61	0.2	24.45	3.63	167																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
CV (%)	36.67	49.56	72.19	47.28	24.38	86.02	78.49	86.5	29.58	63.79	56.61	22.77																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
%AUC _{extrap} : AUC extrapolated from T _{last} to infinity as a percentage of total AUC; RAUC _{M2/net} : Ratio between AUC _{inf} of M2 and that of NETU; C _{end} : plasma concentration at the end of the infusion C _{last} : last measurable plasma concentration; T _{last} : time of C _{last}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-4 改変

表 2.7.2.6.2-1 薬物動態試験の要約（患者）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果													
Pro-NETU (NEPA-15-19) (海外) 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU- PALO FDC の薬物動態 の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of M3 after intravenous administration of Pro-NETU-PALO FDC (235 mg/0.25 mg) by gender and overall													
					Summary Statistics (N = 24)	AUC _{last} (ng.hr/mL)	AUC _{inf} (ng.hr/mL)	%AUC _{extrap}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	λ _z (1/hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	RAUC _{M3/net}	C _{end} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)	T _{last} (hr)	
					Male													
					n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
					Arithmetic Mean	2726.68	3741.87	23.38	39.66	15.28	0.008339	105.27	143.2	0.24	5.61	5.56	192	
					SD	546.15	1139.85	18.14	11.92	8.96	0.003614	63.88	100.52	0.06	3.46	2.92	0	
					Minimum	1582.28	2569.59	6.35	14.7	2	0.00265	49.16	64.88	0.17	0	2.3	192	
					Median	2636.3	3346.8	19.99	38.7	12	0.00804	86.25	120.49	0.24	6.11	4.7	192	
					Maximum	3595.6	6453.79	63.58	54.6	24.1	0.0141	261.59	393.03	0.37	10.3	12.2	192	
					Geometric Mean	2671.36	3606.2	18.23	37.57	11.92	0.007511	92.29	121.23	0.24	6.46	4.94	192	
					CV (%)	20.03	30.46	77.59	30.06	58.6	43.34	60.68	70.2	24.98	61.64	52.61	0	
					Female													
					n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
					Arithmetic Mean	3549.02	4768.61	24.51	52.27	14.15	0.007083	116.59	140.61	0.32	8.43	6.8	188.31	
					SD	766.86	1018.23	12.68	18.64	8.73	0.003354	46.4	61.47	0.08	8.8	2.6	13.31	
					Minimum	2317.44	3124.04	7.28	26.9	3	0.0035	48.12	67.35	0.19	0	3.2	144	
					Median	3510.15	4908.38	26.32	48.4	12	0.00611	113.46	140.43	0.3	5.67	6.95	192	
					Maximum	5056.55	6039.46	44.02	94.8	24	0.01441	197.98	249.91	0.49	32.6	11.8	192	
					Geometric Mean	3472.42	4662.8	21.06	49.36	11.12	0.006454	107.36	128.42	0.31	6.67	6.34	187.8	
					CV (%)	21.61	21.35	51.71	35.67	61.68	47.36	39.79	43.71	24.82	104.4	38.2	7.07	
					Overall													
					n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
					Arithmetic Mean	3172.11	4298.02	23.99	46.49	14.67	0.007659	111.4	141.8	0.28	7.14	6.23	190	
					SD	782.11	1174.28	15.08	16.86	8.66	0.003458	54.13	79.79	0.08	6.9	2.76	9.8	
					Minimum	1582.28	2569.59	6.35	14.7	2	0.00265	48.12	64.88	0.17	0	2.3	144	
					Median	3179.02	4211.14	20.92	43.05	12	0.00709	97.87	121.35	0.27	6.05	5.71	192	
					Maximum	5056.55	6453.79	63.58	94.8	24.1	0.01441	261.59	393.03	0.49	32.6	12.2	192	
Geometric Mean	3079.13	4144.75	19.71	43.56	11.48	0.006919	100.17	125.07	0.27	6.57	5.65	189.71						
CV (%)	24.66	27.32	62.83	36.27	59.01	45.15	48.59	56.27	27.96	96.73	44.36	5.16						
%AUC _{extrap} : AUC extrapolated from T _{last} to infinity as a percentage of total AUC; RAUC _{M3/net} : Ratio between AUC _{inf} of M3 and that of NETU; C _{end} : plasma concentration at the end of the infusion C _{last} : last measurable plasma concentration; T _{last} : time of C _{last}																		

第 5.3.3.2.2 項 NEPA-15-19 CSR Table 11.5.2-5 改変

2.7.2.6.3 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																										
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と グラニセト ロンの相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性	GRA (40 μg/kg) 単独投与及び本剤 (235 mg) 併用投与後の GRA の薬物速度論的パラメータ (要約統計量)																																																																																																																																																																										
					Treatment	Summary	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	Pro-NETU + GRA	N	22	22	22	22	22	22	22		Mean	0.49	30.5	211.0	216.9	7.64	0.2513	1.909		SD	0.08	7.2	91.6	98.0	2.87	0.1935	0.297		Min	0.25	19.2	46.8	45.9	2.20	0.0977	1.406		Median	0.51	30.4	215.7	220.4	8.32	0.1815	1.819		Max	0.53	47.9	388.2	409.3	12.34	0.8707	2.658		CV (%)	16.1	23.5	43.4	45.2	37.5	77.0	15.6		Geometric Mean	0.48	29.7	187.5	191.2	6.94	0.2092	1.888		Geometric CV (%)	21.4	24.4	59.0	61.4	53.1	61.4	15.2	GRA	N	22	22	22	22	22	22	22		Mean	0.49	33.0	195.6	199.9	7.13	0.2602	1.887		SD	0.08	8.3	83.9	88.9	2.61	0.1708	0.249		Min	0.25	17.9	51.2	50.4	2.36	0.1004	1.454		Median	0.52	32.6	188.0	189.6	7.54	0.2110	1.873		Max	0.55	49.3	378.2	398.5	12.17	0.7944	2.290		CV (%)	16.2	25.3	42.9	44.5	36.6	65.6	13.2		Geometric Mean	0.48	31.9	175.7	178.4	6.59	0.2242	1.871		Geometric CV (%)	21.6	26.7	54.4	56.2	45.2	56.2	13.6
					Treatment	Summary	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)																																																																																																																																																																		
					Pro-NETU + GRA	N	22	22	22	22	22	22	22																																																																																																																																																																		
						Mean	0.49	30.5	211.0	216.9	7.64	0.2513	1.909																																																																																																																																																																		
						SD	0.08	7.2	91.6	98.0	2.87	0.1935	0.297																																																																																																																																																																		
						Min	0.25	19.2	46.8	45.9	2.20	0.0977	1.406																																																																																																																																																																		
						Median	0.51	30.4	215.7	220.4	8.32	0.1815	1.819																																																																																																																																																																		
						Max	0.53	47.9	388.2	409.3	12.34	0.8707	2.658																																																																																																																																																																		
						CV (%)	16.1	23.5	43.4	45.2	37.5	77.0	15.6																																																																																																																																																																		
						Geometric Mean	0.48	29.7	187.5	191.2	6.94	0.2092	1.888																																																																																																																																																																		
						Geometric CV (%)	21.4	24.4	59.0	61.4	53.1	61.4	15.2																																																																																																																																																																		
					GRA	N	22	22	22	22	22	22	22																																																																																																																																																																		
						Mean	0.49	33.0	195.6	199.9	7.13	0.2602	1.887																																																																																																																																																																		
						SD	0.08	8.3	83.9	88.9	2.61	0.1708	0.249																																																																																																																																																																		
						Min	0.25	17.9	51.2	50.4	2.36	0.1004	1.454																																																																																																																																																																		
						Median	0.52	32.6	188.0	189.6	7.54	0.2110	1.873																																																																																																																																																																		
						Max	0.55	49.3	378.2	398.5	12.17	0.7944	2.290																																																																																																																																																																		
						CV (%)	16.2	25.3	42.9	44.5	36.6	65.6	13.2																																																																																																																																																																		
						Geometric Mean	0.48	31.9	175.7	178.4	6.59	0.2242	1.871																																																																																																																																																																		
	Geometric CV (%)	21.6	26.7	54.4	56.2	45.2	56.2	13.6																																																																																																																																																																							

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.1-1 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																							
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と グラニセト ロンの相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性	本剤（235 mg）投与後の Fosnetupitant の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）																																																																																							
						T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}	T _{1/2}	CL _{tot}	V _{ss}	Summary	(hr)	(ng/mL)	(ng・hr/mL)	(ng・hr/mL)	(hr)	(L/hr)	(L)	N	22	22	22	22	22	22	22	Mean	0.32	7250	3407	3411	0.98	69.9	8.21	SD	0.12	847	411	411	0.20	8.9	1.28	Min	0.22	5700	2629	2636	0.58	55.1	6.15	Median	0.25	7355	3446	3451	0.99	68.1	8.14	Max	0.53	8840	4259	4264	1.40	89.2	12.01	CV (%)	37.6	11.7	12.1	12.1	20.4	12.7	15.6	Geometric Mean	0.30	7203	3382	3387	0.96	69.4	8.12	Geometric CV (%)	34.1	11.8	12.4	12.4	21.6	12.4	14.9
						T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}	T _{1/2}	CL _{tot}	V _{ss}																																																																																
					Summary	(hr)	(ng/mL)	(ng・hr/mL)	(ng・hr/mL)	(hr)	(L/hr)	(L)																																																																																
					N	22	22	22	22	22	22	22																																																																																
					Mean	0.32	7250	3407	3411	0.98	69.9	8.21																																																																																
					SD	0.12	847	411	411	0.20	8.9	1.28																																																																																
					Min	0.22	5700	2629	2636	0.58	55.1	6.15																																																																																
					Median	0.25	7355	3446	3451	0.99	68.1	8.14																																																																																
					Max	0.53	8840	4259	4264	1.40	89.2	12.01																																																																																
					CV (%)	37.6	11.7	12.1	12.1	20.4	12.7	15.6																																																																																
					Geometric Mean	0.30	7203	3382	3387	0.96	69.4	8.12																																																																																
					Geometric CV (%)	34.1	11.8	12.4	12.4	21.6	12.4	14.9																																																																																
					本剤（235 mg）投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）																																																																																							

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-1 及び表 11.4.4.2-2 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																											
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と グラニセト ロンの相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性	本剤（235 mg）投与後の M1 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）																																																											
					Summary	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	N	22	22	22	17	22	Mean	16.16	28	3441	3830	72.3	SD	18.70	5	698	854	22.0	Min	1.50	20	2125	2373	47.1	Median	5.00	28	3351	3758	67.7	Max	72.00	38	5264	6435	128.9	CV (%)	115.7	18.4	20.3	22.3	30.4	Geometric Mean	8.92	28	3379	3750	69.5	Geometric CV (%)	158.3	18.7	19.4	21.0	29.1
					Summary	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																						
					N	22	22	22	17	22																																																						
					Mean	16.16	28	3441	3830	72.3																																																						
					SD	18.70	5	698	854	22.0																																																						
					Min	1.50	20	2125	2373	47.1																																																						
					Median	5.00	28	3351	3758	67.7																																																						
					Max	72.00	38	5264	6435	128.9																																																						
					CV (%)	115.7	18.4	20.3	22.3	30.4																																																						
					Geometric Mean	8.92	28	3379	3750	69.5																																																						
					Geometric CV (%)	158.3	18.7	19.4	21.0	29.1																																																						
					本剤（235 mg）投与後の M2 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）																																																											

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-3 及び表 11.4.4.2-4 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果									
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と グラニセト ロンの相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性	本剤（235 mg）投与後の M3 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）									
										T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}	T _{1/2}
					Summary	(hr)	(ng/mL)	(ng・hr/mL)	(ng・hr/mL)	(hr)				
					N	22	22	22	18	21				
					Mean	18.50	42	2870	3336	82.1				
					SD	15.37	13	1100	1389	44.2				
					Min	1.02	23	1653	1804	31.1				
					Median	24.00	39	2791	3176	69.7				
					Max	72.00	74	7071	8339	237.6				
					CV (%)	83.1	31.0	38.3	41.6	53.8				
					Geometric Mean	11.95	40	2728	3151	73.8				
					Geometric CV (%)	157.1	29.7	31.4	33.3	48.0				

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-5 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果				
Pro-NETU (10057050) (国内) 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と グラニセト ロンの相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性	主要評価パラメータ (C _{max} 及び AUC) における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の最小二乗幾何平均値の比				
					Pharmacokinetic	Least Squares Geometric Mean*		Ratio of Least	90% CI
					Parameter	GRA(combined Pro-NETU)	GRA(single)	Squares Geometric Mean**	
					C _{max} (ng/mL)	29.7	31.9	0.929	0.841 - 1.026
					AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	187.5	175.7	1.067	1.012 - 1.125
					AUC _{inf} (ng・hr/mL)	191.2	178.4	1.072	1.015 - 1.131
					*: Natural Logarithm				
					**: GRA(combined Pro-NETU) / GRA(single)				
					副次評価パラメータ (T _{1/2} 及び V _{ss}) における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比				
					Pharmacokinetic	Geometric Mean		Ratio of	90% CI
					Parameter	GRA(combined Pro-NETU)	GRA(single)	Geometric Mean*	
					T _{1/2} (hr)	6.94	6.59	1.054	0.832 - 1.335
					V _{ss} (L/kg)	1.888	1.871	1.009	0.938 - 1.085
					*:GRA(combined Pro-NETU) / GRA(single)				

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.5-1 及び表 11.4.5-2 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																	
NETU (NETU-06-27) (海外) 第 5.3.3.4.4 項	1	NETU と PALO の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (18 名)	Summary of NETU pharmacokinetic parameters by treatment																																																																																																																	
					<table><thead><tr><th>Treatment</th><th>Parameter</th><th>n</th><th>nmiss</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Min</th><th>Median</th><th>Max</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="5">Netupitant 450 mg (N=18)</td><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>22808</td><td>7270</td><td>9597</td><td>23549</td><td>33492</td><td>21575</td><td>31.9</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>17</td><td>1</td><td>25927</td><td>10156</td><td>9948</td><td>25494</td><td>48503</td><td>24000</td><td>39.2</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>650.2</td><td>257.8</td><td>104.7</td><td>637.2</td><td>1120.0</td><td>575.1</td><td>39.6</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>5.98</td><td>4.95</td><td>3.00</td><td>4.50</td><td>24.00</td><td>5.07</td><td>82.8</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>17</td><td>1</td><td>90.44</td><td>53.47</td><td>37.10</td><td>71.81</td><td>261.61</td><td>80.19</td><td>59.1</td></tr><tr><td rowspan="5">Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)</td><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>22775</td><td>10064</td><td>7025</td><td>21824</td><td>44367</td><td>20585</td><td>44.2</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>26241</td><td>13219</td><td>7260</td><td>23839</td><td>60246</td><td>23182</td><td>50.4</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>659.7</td><td>325.7</td><td>118.6</td><td>612.4</td><td>1372.7</td><td>560.0</td><td>49.4</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>5.61</td><td>4.62</td><td>3.00</td><td>4.50</td><td>23.95</td><td>4.92</td><td>82.4</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>88.11</td><td>36.88</td><td>50.17</td><td>78.31</td><td>196.13</td><td>82.32</td><td>41.9</td></tr></tbody></table>	Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	22808	7270	9597	23549	33492	21575	31.9	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	25927	10156	9948	25494	48503	24000	39.2	C _{max} (ng/mL)	18	0	650.2	257.8	104.7	637.2	1120.0	575.1	39.6	T _{max} (hr)	18	0	5.98	4.95	3.00	4.50	24.00	5.07	82.8	T _{1/2} (hr)	17	1	90.44	53.47	37.10	71.81	261.61	80.19	59.1	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	22775	10064	7025	21824	44367	20585	44.2	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	26241	13219	7260	23839	60246	23182	50.4	C _{max} (ng/mL)	18	0	659.7	325.7	118.6	612.4	1372.7	560.0	49.4	T _{max} (hr)	18	0	5.61	4.62	3.00	4.50	23.95	4.92	82.4	T _{1/2} (hr)	18	0	88.11	36.88	50.17	78.31	196.13	82.32	41.9
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																							
					Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	22808	7270	9597	23549	33492	21575	31.9																																																																																																							
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	25927	10156	9948	25494	48503	24000	39.2																																																																																																							
						C _{max} (ng/mL)	18	0	650.2	257.8	104.7	637.2	1120.0	575.1	39.6																																																																																																							
						T _{max} (hr)	18	0	5.98	4.95	3.00	4.50	24.00	5.07	82.8																																																																																																							
						T _{1/2} (hr)	17	1	90.44	53.47	37.10	71.81	261.61	80.19	59.1																																																																																																							
					Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	22775	10064	7025	21824	44367	20585	44.2																																																																																																							
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	26241	13219	7260	23839	60246	23182	50.4																																																																																																							
						C _{max} (ng/mL)	18	0	659.7	325.7	118.6	612.4	1372.7	560.0	49.4																																																																																																							
						T _{max} (hr)	18	0	5.61	4.62	3.00	4.50	23.95	4.92	82.4																																																																																																							
						T _{1/2} (hr)	18	0	88.11	36.88	50.17	78.31	196.13	82.32	41.9																																																																																																							
					Summary of M1 pharmacokinetic parameters by treatment																																																																																																																	
					<table><thead><tr><th>Treatment</th><th>Parameter</th><th>n</th><th>nmiss</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Min</th><th>Median</th><th>Max</th><th>Geometric Mean</th><th>CV%</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="5">Netupitant 450 mg (N=18)</td><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>7122</td><td>1689</td><td>4369</td><td>7122</td><td>10177</td><td>6919</td><td>23.7</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>8185</td><td>2548</td><td>4498</td><td>8016</td><td>13388</td><td>7800</td><td>31.1</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>60.7</td><td>12.5</td><td>36.3</td><td>62.7</td><td>87.8</td><td>59.4</td><td>20.6</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>24.18</td><td>16.47</td><td>5.50</td><td>24.00</td><td>48.15</td><td>18.83</td><td>68.1</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>69.58</td><td>28.04</td><td>30.41</td><td>59.66</td><td>136.92</td><td>64.82</td><td>40.3</td></tr><tr><td rowspan="5">Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)</td><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>6880</td><td>2425</td><td>2308</td><td>6476</td><td>12536</td><td>6431</td><td>35.2</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>8073</td><td>3649</td><td>2421</td><td>7686</td><td>17874</td><td>7318</td><td>45.2</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18</td><td>0</td><td>59.1</td><td>17.4</td><td>28.5</td><td>61.4</td><td>89.1</td><td>56.5</td><td>29.5</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>19.67</td><td>12.74</td><td>5.50</td><td>23.95</td><td>47.72</td><td>15.95</td><td>64.8</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>18</td><td>0</td><td>73.76</td><td>32.19</td><td>31.57</td><td>67.24</td><td>137.82</td><td>67.57</td><td>43.6</td></tr></tbody></table>	Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7122	1689	4369	7122	10177	6919	23.7	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	8185	2548	4498	8016	13388	7800	31.1	C _{max} (ng/mL)	18	0	60.7	12.5	36.3	62.7	87.8	59.4	20.6	T _{max} (hr)	18	0	24.18	16.47	5.50	24.00	48.15	18.83	68.1	T _{1/2} (hr)	18	0	69.58	28.04	30.41	59.66	136.92	64.82	40.3	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	6880	2425	2308	6476	12536	6431	35.2	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	8073	3649	2421	7686	17874	7318	45.2	C _{max} (ng/mL)	18	0	59.1	17.4	28.5	61.4	89.1	56.5	29.5	T _{max} (hr)	18	0	19.67	12.74	5.50	23.95	47.72	15.95	64.8	T _{1/2} (hr)	18	0	73.76	32.19	31.57	67.24	137.82	67.57	43.6
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																							
					Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7122	1689	4369	7122	10177	6919	23.7																																																																																																							
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	8185	2548	4498	8016	13388	7800	31.1																																																																																																							
						C _{max} (ng/mL)	18	0	60.7	12.5	36.3	62.7	87.8	59.4	20.6																																																																																																							
						T _{max} (hr)	18	0	24.18	16.47	5.50	24.00	48.15	18.83	68.1																																																																																																							
						T _{1/2} (hr)	18	0	69.58	28.04	30.41	59.66	136.92	64.82	40.3																																																																																																							
					Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	6880	2425	2308	6476	12536	6431	35.2																																																																																																							
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18	0	8073	3649	2421	7686	17874	7318	45.2																																																																																																							
						C _{max} (ng/mL)	18	0	59.1	17.4	28.5	61.4	89.1	56.5	29.5																																																																																																							
						T _{max} (hr)	18	0	19.67	12.74	5.50	23.95	47.72	15.95	64.8																																																																																																							
						T _{1/2} (hr)	18	0	73.76	32.19	31.57	67.24	137.82	67.57	43.6																																																																																																							
					nmiss: Number of subjects with missing data																																																																																																																	

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 18 及び Table 22 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																
NETU (NETU-06-27) (海外) 第 5.3.3.4.4 項	1	NETU と PALO の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (18 名)	Summary of M2 pharmacokinetic parameters by treatment																																																																																																																
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	2539	1098	966	2227	5030	2318	43.2	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	12	6	2916	1386	1088	2590	5445	2605	47.5	C _{max} (ng/mL)	18	0	227.5	113.4	33.5	218.9	438.5	191.6	49.9	T _{max} (hr)	18	0	4.47	0.44	3.45	4.50	5.50	4.45	9.9	T _{1/2} (hr)	12	6	67.17	37.21	24.45	59.34	144.66	57.95	55.4	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	2547	1404	768	2354	6172	2201	55.1	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	15	3	2761	1611	818	2397	6865	2361	58.3	C _{max} (ng/mL)	18	0	219.1	108.0	40.6	217.5	426.0	188.2	49.3	T _{max} (hr)	18	0	4.39	0.36	3.02	4.50	4.52	4.37	8.2	T _{1/2} (hr)	15	3	68.57	38.74	12.29	51.97	149.83	57.62	56.5
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																						
					Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	2539	1098	966	2227	5030	2318	43.2																																																																																																						
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	12	6	2916	1386	1088	2590	5445	2605	47.5																																																																																																						
						C _{max} (ng/mL)	18	0	227.5	113.4	33.5	218.9	438.5	191.6	49.9																																																																																																						
						T _{max} (hr)	18	0	4.47	0.44	3.45	4.50	5.50	4.45	9.9																																																																																																						
						T _{1/2} (hr)	12	6	67.17	37.21	24.45	59.34	144.66	57.95	55.4																																																																																																						
					Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	2547	1404	768	2354	6172	2201	55.1																																																																																																						
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	15	3	2761	1611	818	2397	6865	2361	58.3																																																																																																						
						C _{max} (ng/mL)	18	0	219.1	108.0	40.6	217.5	426.0	188.2	49.3																																																																																																						
						T _{max} (hr)	18	0	4.39	0.36	3.02	4.50	4.52	4.37	8.2																																																																																																						
						T _{1/2} (hr)	15	3	68.57	38.74	12.29	51.97	149.83	57.62	56.5																																																																																																						
					Summary of M3 pharmacokinetic parameters by treatment																																																																																																																
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7323	2000	4022	7635	10982	7048	27.3	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	8090	2687	4144	8314	12636	7654	33.2	C _{max} (ng/mL)	18	0	93.0	24.4	47.5	96.0	130.2	89.7	26.2	T _{max} (hr)	18	0	19.66	15.83	3.00	24.00	48.00	13.15	80.5	T _{1/2} (hr)	17	1	67.86	30.91	29.19	63.86	148.58	62.23	45.5	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7144	3370	2271	6160	15399	6446	47.2	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	7927	4004	2377	6517	16101	7031	50.5	C _{max} (ng/mL)	18	0	97.7	36.4	41.5	96.6	187.3	91.6	37.2	T _{max} (hr)	18	0	11.42	8.49	4.00	7.00	24.08	8.79	74.3	T _{1/2} (hr)	17	1	78.81	35.81	26.91	70.81	168.58	71.32	45.4
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																						
					Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7323	2000	4022	7635	10982	7048	27.3																																																																																																						
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	8090	2687	4144	8314	12636	7654	33.2																																																																																																						
						C _{max} (ng/mL)	18	0	93.0	24.4	47.5	96.0	130.2	89.7	26.2																																																																																																						
						T _{max} (hr)	18	0	19.66	15.83	3.00	24.00	48.00	13.15	80.5																																																																																																						
						T _{1/2} (hr)	17	1	67.86	30.91	29.19	63.86	148.58	62.23	45.5																																																																																																						
					Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	18	0	7144	3370	2271	6160	15399	6446	47.2																																																																																																						
						AUC _{inf} (ng·hr/mL)	17	1	7927	4004	2377	6517	16101	7031	50.5																																																																																																						
						C _{max} (ng/mL)	18	0	97.7	36.4	41.5	96.6	187.3	91.6	37.2																																																																																																						
						T _{max} (hr)	18	0	11.42	8.49	4.00	7.00	24.08	8.79	74.3																																																																																																						
						T _{1/2} (hr)	17	1	78.81	35.81	26.91	70.81	168.58	71.32	45.4																																																																																																						
					nmiss: Number of subjects with missing data																																																																																																																
					Summary of pharmacokinetics parameters of NETU derived from urine by treatment																																																																																																																
Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Netupitant 450 mg (N=13)	CL _R (mL/min)	2	0	0.07	0.01	0.07	0.07	0.08	0.07	13.46	Fe (%)	2	0	0.03	0.00	0.03	0.03	0.03	0.03	3.34	Ae, total (mg)	2	0	0.12	0.00	0.12	0.12	0.13	0.12	3.54																																																																												
Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																											
Netupitant 450 mg (N=13)	CL _R (mL/min)	2	0	0.07	0.01	0.07	0.07	0.08	0.07	13.46																																																																																																											
	Fe (%)	2	0	0.03	0.00	0.03	0.03	0.03	0.03	3.34																																																																																																											
	Ae, total (mg)	2	0	0.12	0.00	0.12	0.12	0.13	0.12	3.54																																																																																																											
nmiss: Number of subjects with missing data																																																																																																																					

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 26, Table 30 及び Table 35 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																
NETU (NETU-06-27) (海外) 第 5.3.3.4.4 項	1	NETU と PALO の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (18 名)	Summary of palonosetron pharmacokinetic parameters by treatment																																																																																																																
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (pg·hr/mL)	18	0	74230	24866	25998	76371	114091	69543	33.5	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	18	0	77254	25402	28645	78579	118992	72596	32.9	C _{max} (pg/mL)	18	0	1863.1	487.1	1050.1	1823.0	2766.7	1799.9	26.1	T _{max} (hr)	18	0	4.69	0.75	3.00	4.50	6.02	4.63	16.0	T _{1/2} (hr)	18	0	38.47	10.79	20.23	36.91	56.08	36.98	28.1	Palonosetron 0.75 mg (N=17)	AUC _{last} (pg·hr/mL)	17	0	67415	19554	24569	71027	105268	64259	29.0	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	17	0	70813	20415	26900	73306	111520	67593	28.8	C _{max} (pg/mL)	17	0	1638.4	415.5	959.9	1552.6	2463.9	1587.2	25.4	T _{max} (hr)	17	0	5.50	1.40	4.00	5.02	8.00	5.35	25.5	T _{1/2} (hr)	17	0	37.05	11.77	19.61	34.73	70.46	35.51	31.8
					Treatment	Parameter	n	nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	CV%																																																																																																						
					Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg (N=18)	AUC _{last} (pg·hr/mL)	18	0	74230	24866	25998	76371	114091	69543	33.5																																																																																																						
						AUC _{inf} (pg·hr/mL)	18	0	77254	25402	28645	78579	118992	72596	32.9																																																																																																						
						C _{max} (pg/mL)	18	0	1863.1	487.1	1050.1	1823.0	2766.7	1799.9	26.1																																																																																																						
						T _{max} (hr)	18	0	4.69	0.75	3.00	4.50	6.02	4.63	16.0																																																																																																						
						T _{1/2} (hr)	18	0	38.47	10.79	20.23	36.91	56.08	36.98	28.1																																																																																																						
					Palonosetron 0.75 mg (N=17)	AUC _{last} (pg·hr/mL)	17	0	67415	19554	24569	71027	105268	64259	29.0																																																																																																						
						AUC _{inf} (pg·hr/mL)	17	0	70813	20415	26900	73306	111520	67593	28.8																																																																																																						
C _{max} (pg/mL)	17	0	1638.4	415.5		959.9	1552.6	2463.9	1587.2	25.4																																																																																																											
T _{max} (hr)	17	0	5.50	1.40		4.00	5.02	8.00	5.35	25.5																																																																																																											
T _{1/2} (hr)	17	0	37.05	11.77		19.61	34.73	70.46	35.51	31.8																																																																																																											
nmiss: Number of subjects with missing data																																																																																																																					
Point estimates (least square means) and 90% confidence intervals of treatment geometric mean ratios (combination/single dose) of selected pharmacokinetic parameters of NETU																																																																																																																					
<table><tr><th rowspan="2">Comparison</th><th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th><th rowspan="2">Point estimate* (%)</th><th colspan="2">90% Confidence interval* (%)</th></tr><tr><th>Lower</th><th>Upper</th></tr><tr><td rowspan="3">Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Netupitant 450 mg</td><td>AUC_{last} (pg·hr/mL)</td><td>95.41</td><td>84.68</td><td>107.50</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (pg·hr/mL)</td><td>92.18</td><td>81.97</td><td>103.66</td></tr><tr><td>C_{max} (pg/mL)</td><td>97.37</td><td>81.89</td><td>115.77</td></tr></table>	Comparison	Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence interval* (%)		Lower	Upper	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Netupitant 450 mg	AUC _{last} (pg·hr/mL)	95.41	84.68	107.50	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	92.18	81.97	103.66	C _{max} (pg/mL)	97.37	81.89	115.77																																																																																																	
Comparison				Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence interval* (%)																																																																																																															
	Lower	Upper																																																																																																																			
Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Netupitant 450 mg	AUC _{last} (pg·hr/mL)	95.41	84.68	107.50																																																																																																																	
	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	92.18	81.97	103.66																																																																																																																	
	C _{max} (pg/mL)	97.37	81.89	115.77																																																																																																																	
Point estimates (least square means) and 90% confidence intervals of treatment geometric mean ratios (combination/single dose) of selected pharmacokinetic parameters of palonosetron																																																																																																																					
<table><tr><th rowspan="2">Comparison</th><th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th><th rowspan="2">Point estimate* (%)</th><th colspan="2">90% Confidence Interval* (%)</th></tr><tr><th>Lower</th><th>Upper</th></tr><tr><td rowspan="3">Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Palonosetron 0.75 mg</td><td>AUC_{last} (pg·hr/mL)</td><td>110.92</td><td>100.64</td><td>122.25</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (pg·hr/mL)</td><td>110.13</td><td>100.09</td><td>121.18</td></tr><tr><td>C_{max} (pg/mL)</td><td>115.44</td><td>105.52</td><td>126.28</td></tr></table>	Comparison	Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence Interval* (%)		Lower	Upper	Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Palonosetron 0.75 mg	AUC _{last} (pg·hr/mL)	110.92	100.64	122.25	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	110.13	100.09	121.18	C _{max} (pg/mL)	115.44	105.52	126.28																																																																																																	
Comparison				Pharmacokinetic parameter	Point estimate* (%)	90% Confidence Interval* (%)																																																																																																															
	Lower	Upper																																																																																																																			
Palonosetron 0.75 mg + Netupitant 450 mg vs Palonosetron 0.75 mg	AUC _{last} (pg·hr/mL)	110.92	100.64	122.25																																																																																																																	
	AUC _{inf} (pg·hr/mL)	110.13	100.09	121.18																																																																																																																	
	C _{max} (pg/mL)	115.44	105.52	126.28																																																																																																																	
* From ANOVA model with sequence, period, treatment and gender as fixed factors and subject within sequence as a random factor																																																																																																																					

第 5.3.3.4.4 項 NETU-06-27 CSR Table 8, Table 11 及び Table 39 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対 象	薬物動態結果																																																																																																																																							
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of dexamethasone after oral administration of 20 mg dexamethasone on Day 1																																																																																																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Statistics</th><th colspan="4">Treatment</th></tr><tr><th>A Dexamethasone alone N=28</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC₀₋₂₄ (ng・hr/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1319.38</td><td>1556.37</td><td>1950.27</td><td>2037.26</td></tr><tr><td>SD</td><td>413.09</td><td>422.29</td><td>585.68</td><td>451.31</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>31.31</td><td>27.13</td><td>30.03</td><td>22.15</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1256.95</td><td>1503.15</td><td>1870.39</td><td>1992.34</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>250.59</td><td>258.71</td><td>255.12</td><td>256.63</td></tr><tr><td>SD</td><td>84.55</td><td>59.92</td><td>61.53</td><td>62.66</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>33.74</td><td>23.16</td><td>24.12</td><td>24.42</td></tr><tr><td>gMean</td><td>238.57</td><td>251.69</td><td>248.58</td><td>249.17</td></tr><tr><td rowspan="4">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.50</td><td>0.50</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Median</td><td>1.00</td><td>0.75</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Max</td><td>2.00</td><td>3.00</td><td>3.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{min} (ng/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>4.26</td><td>10.62</td><td>17.08</td><td>18.64</td></tr><tr><td>SD</td><td>2.97</td><td>7.43</td><td>9.40</td><td>7.43</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>69.60</td><td>69.93</td><td>55.01</td><td>39.85</td></tr><tr><td>gMean</td><td>3.47</td><td>8.90</td><td>14.92</td><td>17.36</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>3.68</td><td>5.63</td><td>6.16</td><td>6.37</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.79</td><td>1.18</td><td>0.82</td><td>0.94</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>21.50</td><td>20.90</td><td>13.26</td><td>14.72</td></tr><tr><td>gMean</td><td>3.60</td><td>5.52</td><td>6.11</td><td>6.31</td></tr></table>	Parameter	Statistics	Treatment				A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	n	28	18	19	17	Mean	1319.38	1556.37	1950.27	2037.26	SD	413.09	422.29	585.68	451.31	CV (%)	31.31	27.13	30.03	22.15	gMean	1256.95	1503.15	1870.39	1992.34	C _{max} (ng/mL)	n	28	18	19	17	Mean	250.59	258.71	255.12	256.63	SD	84.55	59.92	61.53	62.66	CV (%)	33.74	23.16	24.12	24.42	gMean	238.57	251.69	248.58	249.17	T _{max} (hr)	n	28	18	19	17	Min	0.50	0.50	0.50	0.50	Median	1.00	0.75	1.00	1.00	Max	2.00	3.00	3.00	2.00	C _{min} (ng/mL)	n	28	18	19	17	Mean	4.26	10.62	17.08	18.64	SD	2.97	7.43	9.40	7.43	CV (%)	69.60	69.93	55.01	39.85	gMean	3.47	8.90	14.92	17.36	T _{1/2} (hr)	n	28	18	19	17	Mean	3.68	5.63	6.16	6.37	SD	0.79	1.18	0.82	0.94	CV (%)	21.50	20.90	13.26	14.72	gMean	3.60	5.52	6.11	6.31
					Parameter			Statistics	Treatment																																																																																																																																			
						A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18		C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																																																		
					AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	n	28	18	19	17																																																																																																																																		
						Mean	1319.38	1556.37	1950.27	2037.26																																																																																																																																		
						SD	413.09	422.29	585.68	451.31																																																																																																																																		
						CV (%)	31.31	27.13	30.03	22.15																																																																																																																																		
						gMean	1256.95	1503.15	1870.39	1992.34																																																																																																																																		
					C _{max} (ng/mL)	n	28	18	19	17																																																																																																																																		
Mean	250.59	258.71	255.12	256.63																																																																																																																																								
SD	84.55	59.92	61.53	62.66																																																																																																																																								
CV (%)	33.74	23.16	24.12	24.42																																																																																																																																								
gMean	238.57	251.69	248.58	249.17																																																																																																																																								
T _{max} (hr)	n	28	18	19	17																																																																																																																																							
	Min	0.50	0.50	0.50	0.50																																																																																																																																							
	Median	1.00	0.75	1.00	1.00																																																																																																																																							
	Max	2.00	3.00	3.00	2.00																																																																																																																																							
C _{min} (ng/mL)	n	28	18	19	17																																																																																																																																							
	Mean	4.26	10.62	17.08	18.64																																																																																																																																							
	SD	2.97	7.43	9.40	7.43																																																																																																																																							
	CV (%)	69.60	69.93	55.01	39.85																																																																																																																																							
	gMean	3.47	8.90	14.92	17.36																																																																																																																																							
T _{1/2} (hr)	n	28	18	19	17																																																																																																																																							
	Mean	3.68	5.63	6.16	6.37																																																																																																																																							
	SD	0.79	1.18	0.82	0.94																																																																																																																																							
	CV (%)	21.50	20.90	13.26	14.72																																																																																																																																							
	gMean	3.60	5.52	6.11	6.31																																																																																																																																							
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																																																												
A: oral dexamethasone alone																																																																																																																																												
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																																																												
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																																																												
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																																																												

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-3 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対 象	薬物動態結果																																																																																																																																							
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of dexamethasone after oral administration (twice daily) of 20 mg dexamethasone on Day 4																																																																																																																																							
					<table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Statistics</th><th colspan="4">Treatment</th></tr><tr><th>A Dexamethasone alone N=28</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC₈₄₋₁₀₈ (ng・hr/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>411.36</td><td>669.79</td><td>898.07</td><td>1013.46</td></tr><tr><td>SD</td><td>175.63</td><td>219.19</td><td>367.30</td><td>314.67</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>42.70</td><td>32.72</td><td>40.90</td><td>31.05</td></tr><tr><td>gMean</td><td>377.92</td><td>631.80</td><td>830.87</td><td>959.87</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>63.64</td><td>93.92</td><td>97.73</td><td>111.17</td></tr><tr><td>SD</td><td>17.42</td><td>24.97</td><td>38.44</td><td>27.48</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>27.38</td><td>26.58</td><td>39.33</td><td>24.72</td></tr><tr><td>gMean</td><td>61.29</td><td>90.81</td><td>90.81</td><td>107.24</td></tr><tr><td rowspan="4">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>0.97</td></tr><tr><td>Median</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Max</td><td>4.00</td><td>6.00</td><td>4.00</td><td>4.00</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{min} (ng/mL)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>10.52</td><td>18.57</td><td>29.36</td><td>32.98</td></tr><tr><td>SD</td><td>5.74</td><td>8.22</td><td>13.40</td><td>14.44</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>54.53</td><td>44.26</td><td>45.62</td><td>43.80</td></tr><tr><td>gMean</td><td>9.05</td><td>16.66</td><td>26.46</td><td>30.18</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>28</td><td>18</td><td>18</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>4.22</td><td>4.92</td><td>6.14</td><td>6.07</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.97</td><td>1.17</td><td>0.95</td><td>0.97</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>22.90</td><td>23.77</td><td>15.43</td><td>15.92</td></tr><tr><td>gMean</td><td>4.12</td><td>4.80</td><td>6.07</td><td>6.00</td></tr></table>	Parameter	Statistics	Treatment				A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC ₈₄₋₁₀₈ (ng・hr/mL)	n	28	18	18	17	Mean	411.36	669.79	898.07	1013.46	SD	175.63	219.19	367.30	314.67	CV (%)	42.70	32.72	40.90	31.05	gMean	377.92	631.80	830.87	959.87	C _{max} (ng/mL)	n	28	18	18	17	Mean	63.64	93.92	97.73	111.17	SD	17.42	24.97	38.44	27.48	CV (%)	27.38	26.58	39.33	24.72	gMean	61.29	90.81	90.81	107.24	T _{max} (hr)	n	28	18	18	17	Min	1.00	1.00	1.00	0.97	Median	2.00	1.00	2.00	1.00	Max	4.00	6.00	4.00	4.00	C _{min} (ng/mL)	n	28	18	18	17	Mean	10.52	18.57	29.36	32.98	SD	5.74	8.22	13.40	14.44	CV (%)	54.53	44.26	45.62	43.80	gMean	9.05	16.66	26.46	30.18	T _{1/2} (hr)	n	28	18	18	17	Mean	4.22	4.92	6.14	6.07	SD	0.97	1.17	0.95	0.97	CV (%)	22.90	23.77	15.43	15.92	gMean	4.12	4.80	6.07	6.00
					Parameter			Statistics	Treatment																																																																																																																																			
						A Dexamethasone alone N=28	B 118 mg Pro-NETU N=18		C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																																																		
					AUC ₈₄₋₁₀₈ (ng・hr/mL)	n	28	18	18	17																																																																																																																																		
						Mean	411.36	669.79	898.07	1013.46																																																																																																																																		
						SD	175.63	219.19	367.30	314.67																																																																																																																																		
						CV (%)	42.70	32.72	40.90	31.05																																																																																																																																		
						gMean	377.92	631.80	830.87	959.87																																																																																																																																		
					C _{max} (ng/mL)	n	28	18	18	17																																																																																																																																		
Mean	63.64	93.92	97.73	111.17																																																																																																																																								
SD	17.42	24.97	38.44	27.48																																																																																																																																								
CV (%)	27.38	26.58	39.33	24.72																																																																																																																																								
gMean	61.29	90.81	90.81	107.24																																																																																																																																								
T _{max} (hr)	n	28	18	18	17																																																																																																																																							
	Min	1.00	1.00	1.00	0.97																																																																																																																																							
	Median	2.00	1.00	2.00	1.00																																																																																																																																							
	Max	4.00	6.00	4.00	4.00																																																																																																																																							
C _{min} (ng/mL)	n	28	18	18	17																																																																																																																																							
	Mean	10.52	18.57	29.36	32.98																																																																																																																																							
	SD	5.74	8.22	13.40	14.44																																																																																																																																							
	CV (%)	54.53	44.26	45.62	43.80																																																																																																																																							
	gMean	9.05	16.66	26.46	30.18																																																																																																																																							
T _{1/2} (hr)	n	28	18	18	17																																																																																																																																							
	Mean	4.22	4.92	6.14	6.07																																																																																																																																							
	SD	0.97	1.17	0.95	0.97																																																																																																																																							
	CV (%)	22.90	23.77	15.43	15.92																																																																																																																																							
	gMean	4.12	4.80	6.07	6.00																																																																																																																																							
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																																																												
A: oral dexamethasone alone																																																																																																																																												
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																																																												
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																																																												
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																																																												

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-4 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																								
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of fosnetupitant after administration of Pro-NETU																																																																																																																																																								
					<table><tr><th>Parameter</th><th>Statistics</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1516.12</td><td>2186.29</td><td>2851.65</td></tr><tr><td>SD</td><td>295.60</td><td>418.29</td><td>662.30</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>19.50</td><td>19.13</td><td>23.23</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1488.39</td><td>2147.58</td><td>2772.72</td></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>15</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1558.88</td><td>2189.70</td><td>2855.47</td></tr><tr><td>SD</td><td>294.03</td><td>418.54</td><td>662.62</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>18.86</td><td>19.11</td><td>23.21</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1532.05</td><td>2150.98</td><td>2776.58</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>3862.84</td><td>5693.43</td><td>7366.61</td></tr><tr><td>SD</td><td>1106.15</td><td>1093.85</td><td>1737.41</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>28.64</td><td>19.21</td><td>23.58</td></tr><tr><td>gMean</td><td>3548.51</td><td>5590.67</td><td>7159.58</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.50</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.50</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr><tr><td>Max</td><td>0.75</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>15</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.51</td><td>0.74</td><td>0.92</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.16</td><td>0.34</td><td>0.42</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>31.47</td><td>46.77</td><td>45.08</td></tr><tr><td>gMean</td><td>0.49</td><td>0.66</td><td>0.84</td></tr><tr><td rowspan="5">CL_{tot} (L/hr)</td><td>n</td><td>15</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>86.42</td><td>92.36</td><td>96.59</td></tr><tr><td>SD</td><td>17.58</td><td>18.79</td><td>26.10</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>20.34</td><td>20.34</td><td>27.02</td></tr><tr><td>gMean</td><td>84.85</td><td>90.66</td><td>93.64</td></tr><tr><td rowspan="5">V_z (L)</td><td>n</td><td>15</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>62.89</td><td>96.55</td><td>127.32</td></tr><tr><td>SD</td><td>19.89</td><td>44.66</td><td>58.54</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>31.63</td><td>46.26</td><td>45.98</td></tr><tr><td>gMean</td><td>60.08</td><td>86.73</td><td>112.90</td></tr></table>	Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	1516.12	2186.29	2851.65	SD	295.60	418.29	662.30	CV [%]	19.50	19.13	23.23	gMean	1488.39	2147.58	2772.72	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	15	19	17	Mean	1558.88	2189.70	2855.47	SD	294.03	418.54	662.62	CV [%]	18.86	19.11	23.21	gMean	1532.05	2150.98	2776.58	C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17	Mean	3862.84	5693.43	7366.61	SD	1106.15	1093.85	1737.41	CV [%]	28.64	19.21	23.58	gMean	3548.51	5590.67	7159.58	T _{max} (hr)	n	18	19	17	Min	0.50	0.50	0.50	Median	0.50	0.50	0.50	Max	0.75	0.50	0.50					T _{1/2} (hr)	n	15	19	17	Mean	0.51	0.74	0.92	SD	0.16	0.34	0.42	CV [%]	31.47	46.77	45.08	gMean	0.49	0.66	0.84	CL _{tot} (L/hr)	n	15	19	17	Mean	86.42	92.36	96.59	SD	17.58	18.79	26.10	CV [%]	20.34	20.34	27.02	gMean	84.85	90.66	93.64	V _z (L)	n	15	19	17	Mean	62.89	96.55	127.32	SD	19.89	44.66	58.54	CV [%]	31.63	46.26	45.98	gMean	60.08	86.73	112.90
					Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																																																																				
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																																																																				
						Mean	1516.12	2186.29	2851.65																																																																																																																																																				
						SD	295.60	418.29	662.30																																																																																																																																																				
						CV [%]	19.50	19.13	23.23																																																																																																																																																				
						gMean	1488.39	2147.58	2772.72																																																																																																																																																				
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	15	19	17																																																																																																																																																				
						Mean	1558.88	2189.70	2855.47																																																																																																																																																				
						SD	294.03	418.54	662.62																																																																																																																																																				
						CV [%]	18.86	19.11	23.21																																																																																																																																																				
						gMean	1532.05	2150.98	2776.58																																																																																																																																																				
					C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17																																																																																																																																																				
						Mean	3862.84	5693.43	7366.61																																																																																																																																																				
SD	1106.15	1093.85	1737.41																																																																																																																																																										
CV [%]	28.64	19.21	23.58																																																																																																																																																										
gMean	3548.51	5590.67	7159.58																																																																																																																																																										
T _{max} (hr)	n	18	19	17																																																																																																																																																									
	Min	0.50	0.50	0.50																																																																																																																																																									
	Median	0.50	0.50	0.50																																																																																																																																																									
	Max	0.75	0.50	0.50																																																																																																																																																									
T _{1/2} (hr)	n	15	19	17																																																																																																																																																									
	Mean	0.51	0.74	0.92																																																																																																																																																									
	SD	0.16	0.34	0.42																																																																																																																																																									
	CV [%]	31.47	46.77	45.08																																																																																																																																																									
	gMean	0.49	0.66	0.84																																																																																																																																																									
CL _{tot} (L/hr)	n	15	19	17																																																																																																																																																									
	Mean	86.42	92.36	96.59																																																																																																																																																									
	SD	17.58	18.79	26.10																																																																																																																																																									
	CV [%]	20.34	20.34	27.02																																																																																																																																																									
	gMean	84.85	90.66	93.64																																																																																																																																																									
V _z (L)	n	15	19	17																																																																																																																																																									
	Mean	62.89	96.55	127.32																																																																																																																																																									
	SD	19.89	44.66	58.54																																																																																																																																																									
	CV [%]	31.63	46.26	45.98																																																																																																																																																									
	gMean	60.08	86.73	112.90																																																																																																																																																									
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																																																																													
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																																																																													
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																																																																													
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																																																																													

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-7 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果				
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of NETU after administration of Pro-NETU				
					Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17
						Mean	4793.61	8177.65	12305.61
						SD	1108.41	2047.93	3817.43
						CV [%]	23.12	25.04	31.02
						gMean	4663.19	7944.08	11796.23
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17
						Mean	5295.59	9010.36	13600.41
						SD	1356.09	2324.50	4355.21
CV [%]	25.61	25.80	32.02						
gMean	5122.96	8732.39	12987.62						
C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17					
	Mean	383.82	604.59	812.78					
	SD	63.43	135.52	200.89					
	CV [%]	16.53	22.42	24.72					
	gMean	378.82	589.72	786.65					
T _{max} (hr)	n	18	19	17					
	Min	0.50	0.50	0.50					
	Median	0.50	0.50	0.50					
	Max	4.00	2.00	4.00					
T _{1/2} (hr)	n	18	19	17					
	Mean	40.02	36.21	37.57					
	SD	18.54	17.73	12.38					
	CV [%]	46.32	48.96	32.94					
	gMean	36.44	33.11	35.66					
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics									
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU									
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU									
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU									

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-9 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																														
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of M1 after administration of Pro-NETU																																																																																																														
					<table><tr><th>Parameter</th><th>Statistics</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>928.22</td><td>1538.47</td><td>2224.11</td></tr><tr><td>SD</td><td>175.16</td><td>265.25</td><td>571.67</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>18.87</td><td>17.24</td><td>25.70</td></tr><tr><td>gMean</td><td>913.00</td><td>1516.27</td><td>2166.97</td></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{inf}(ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1391.42</td><td>2622.85</td><td>3469.82</td></tr><tr><td>SD</td><td>521.93</td><td>1039.91</td><td>1203.54</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>37.51</td><td>39.65</td><td>34.69</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1320.29</td><td>2468.14</td><td>3300.94</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>13.95</td><td>21.75</td><td>29.16</td></tr><tr><td>SD</td><td>3.13</td><td>4.60</td><td>8.30</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>22.40</td><td>21.13</td><td>28.47</td></tr><tr><td>gMean</td><td>13.64</td><td>21.26</td><td>28.25</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>4.00</td><td>3.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td>Median</td><td>8.00</td><td>8.00</td><td>12.00</td></tr><tr><td>Max</td><td>35.92</td><td>23.92</td><td>35.92</td></tr><tr><td>gMean</td><td>13.64</td><td>21.26</td><td>28.25</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>69.26</td><td>92.08</td><td>74.86</td></tr><tr><td>SD</td><td>35.33</td><td>55.34</td><td>37.13</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>51.01</td><td>60.10</td><td>49.59</td></tr><tr><td>gMean</td><td>63.77</td><td>80.41</td><td>68.15</td></tr></table>	Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	928.22	1538.47	2224.11	SD	175.16	265.25	571.67	CV [%]	18.87	17.24	25.70	gMean	913.00	1516.27	2166.97	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	1391.42	2622.85	3469.82	SD	521.93	1039.91	1203.54	CV [%]	37.51	39.65	34.69	gMean	1320.29	2468.14	3300.94	C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17	Mean	13.95	21.75	29.16	SD	3.13	4.60	8.30	CV [%]	22.40	21.13	28.47	gMean	13.64	21.26	28.25	T _{max} (hr)	n	18	19	17	Min	4.00	3.00	2.00	Median	8.00	8.00	12.00	Max	35.92	23.92	35.92	gMean	13.64	21.26	28.25	T _{1/2} (hr)	n	18	19	17	Mean	69.26	92.08	74.86	SD	35.33	55.34	37.13	CV [%]	51.01	60.10	49.59	gMean	63.77	80.41	68.15
					Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																										
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																										
						Mean	928.22	1538.47	2224.11																																																																																																										
						SD	175.16	265.25	571.67																																																																																																										
						CV [%]	18.87	17.24	25.70																																																																																																										
						gMean	913.00	1516.27	2166.97																																																																																																										
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																										
						Mean	1391.42	2622.85	3469.82																																																																																																										
SD	521.93	1039.91	1203.54																																																																																																																
CV [%]	37.51	39.65	34.69																																																																																																																
gMean	1320.29	2468.14	3300.94																																																																																																																
C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17																																																																																																															
	Mean	13.95	21.75	29.16																																																																																																															
	SD	3.13	4.60	8.30																																																																																																															
	CV [%]	22.40	21.13	28.47																																																																																																															
	gMean	13.64	21.26	28.25																																																																																																															
T _{max} (hr)	n	18	19	17																																																																																																															
	Min	4.00	3.00	2.00																																																																																																															
	Median	8.00	8.00	12.00																																																																																																															
	Max	35.92	23.92	35.92																																																																																																															
	gMean	13.64	21.26	28.25																																																																																																															
T _{1/2} (hr)	n	18	19	17																																																																																																															
	Mean	69.26	92.08	74.86																																																																																																															
	SD	35.33	55.34	37.13																																																																																																															
	CV [%]	51.01	60.10	49.59																																																																																																															
	gMean	63.77	80.41	68.15																																																																																																															
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																																			
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																																			
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																																			
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																																			

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-11 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																										
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of M2 after administration of Pro-NETU																																																																																																										
					<table><tr><th>Parameter</th><th>Statistics</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>600.84</td><td>1089.53</td><td>2002.61</td></tr><tr><td>SD</td><td>232.94</td><td>379.52</td><td>909.13</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>38.77</td><td>34.83</td><td>45.40</td></tr><tr><td>gMean</td><td>558.43</td><td>1027.09</td><td>1859.96</td></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{inf}(ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>681.25</td><td>1229.60</td><td>2154.82</td></tr><tr><td>SD</td><td>268.00</td><td>465.09</td><td>962.88</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>39.34</td><td>37.82</td><td>44.68</td></tr><tr><td>gMean</td><td>634.30</td><td>1147.63</td><td>2007.57</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>64.32</td><td>106.25</td><td>172.16</td></tr><tr><td>SD</td><td>27.40</td><td>36.27</td><td>66.35</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>42.60</td><td>34.14</td><td>38.54</td></tr><tr><td>gMean</td><td>58.14</td><td>99.63</td><td>161.11</td></tr><tr><td rowspan="4">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>2.00</td><td>2.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td>Median</td><td>4.00</td><td>3.00</td><td>4.00</td></tr><tr><td>Max</td><td>4.00</td><td>4.00</td><td>4.00</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>22.24</td><td>36.98</td><td>35.49</td></tr><tr><td>SD</td><td>22.37</td><td>41.80</td><td>14.70</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>100.56</td><td>113.02</td><td>41.43</td></tr><tr><td>gMean</td><td>16.70</td><td>24.69</td><td>32.83</td></tr></table>	Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	600.84	1089.53	2002.61	SD	232.94	379.52	909.13	CV [%]	38.77	34.83	45.40	gMean	558.43	1027.09	1859.96	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	681.25	1229.60	2154.82	SD	268.00	465.09	962.88	CV [%]	39.34	37.82	44.68	gMean	634.30	1147.63	2007.57	C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17	Mean	64.32	106.25	172.16	SD	27.40	36.27	66.35	CV [%]	42.60	34.14	38.54	gMean	58.14	99.63	161.11	T _{max} (hr)	n	18	19	17	Min	2.00	2.00	2.00	Median	4.00	3.00	4.00	Max	4.00	4.00	4.00	T _{1/2} (hr)	n	18	19	17	Mean	22.24	36.98	35.49	SD	22.37	41.80	14.70	CV [%]	100.56	113.02	41.43	gMean	16.70	24.69	32.83
					Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																						
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																						
						Mean	600.84	1089.53	2002.61																																																																																																						
						SD	232.94	379.52	909.13																																																																																																						
						CV [%]	38.77	34.83	45.40																																																																																																						
						gMean	558.43	1027.09	1859.96																																																																																																						
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																						
						Mean	681.25	1229.60	2154.82																																																																																																						
SD	268.00	465.09	962.88																																																																																																												
CV [%]	39.34	37.82	44.68																																																																																																												
gMean	634.30	1147.63	2007.57																																																																																																												
C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17																																																																																																											
	Mean	64.32	106.25	172.16																																																																																																											
	SD	27.40	36.27	66.35																																																																																																											
	CV [%]	42.60	34.14	38.54																																																																																																											
	gMean	58.14	99.63	161.11																																																																																																											
T _{max} (hr)	n	18	19	17																																																																																																											
	Min	2.00	2.00	2.00																																																																																																											
	Median	4.00	3.00	4.00																																																																																																											
	Max	4.00	4.00	4.00																																																																																																											
T _{1/2} (hr)	n	18	19	17																																																																																																											
	Mean	22.24	36.98	35.49																																																																																																											
	SD	22.37	41.80	14.70																																																																																																											
	CV [%]	100.56	113.02	41.43																																																																																																											
	gMean	16.70	24.69	32.83																																																																																																											
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																															
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																															
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																															
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																															

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-13 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																										
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Summary of main pharmacokinetic parameters of M3 after administration of Pro-NETU																																																																																																										
					<table><tr><th>Parameter</th><th>Statistics</th><th>B 118 mg Pro-NETU N=18</th><th>C 176 mg Pro-NETU N=19</th><th>D 235 mg Pro-NETU N=17</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1421.69</td><td>2447.64</td><td>3675.40</td></tr><tr><td>SD</td><td>496.74</td><td>640.59</td><td>1396.41</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>34.94</td><td>26.17</td><td>37.99</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1342.71</td><td>2357.58</td><td>3476.49</td></tr><tr><td rowspan="5">AUC_{inf}(ng·hr/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1586.39</td><td>2828.25</td><td>4231.51</td></tr><tr><td>SD</td><td>551.39</td><td>784.38</td><td>1545.97</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>34.76</td><td>27.73</td><td>36.53</td></tr><tr><td>gMean</td><td>1501.02</td><td>2711.16</td><td>4010.55</td></tr><tr><td rowspan="5">C_{max} (ng/mL)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>32.48</td><td>52.16</td><td>69.73</td></tr><tr><td>SD</td><td>11.88</td><td>17.21</td><td>20.09</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>36.57</td><td>33.00</td><td>28.80</td></tr><tr><td>gMean</td><td>30.18</td><td>49.24</td><td>67.45</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{max} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Min</td><td>4.00</td><td>4.00</td><td>4.00</td></tr><tr><td>Median</td><td>16.00</td><td>16.00</td><td>23.92</td></tr><tr><td>Max</td><td>23.92</td><td>23.92</td><td>23.95</td></tr><tr><td rowspan="5">T_{1/2} (hr)</td><td>n</td><td>18</td><td>19</td><td>17</td></tr><tr><td>Mean</td><td>33.38</td><td>42.27</td><td>42.42</td></tr><tr><td>SD</td><td>9.16</td><td>14.47</td><td>25.54</td></tr><tr><td>CV [%]</td><td>27.43</td><td>34.24</td><td>60.20</td></tr><tr><td>gMean</td><td>32.25</td><td>40.37</td><td>38.62</td></tr></table>	Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17	AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	1421.69	2447.64	3675.40	SD	496.74	640.59	1396.41	CV [%]	34.94	26.17	37.99	gMean	1342.71	2357.58	3476.49	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17	Mean	1586.39	2828.25	4231.51	SD	551.39	784.38	1545.97	CV [%]	34.76	27.73	36.53	gMean	1501.02	2711.16	4010.55	C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17	Mean	32.48	52.16	69.73	SD	11.88	17.21	20.09	CV [%]	36.57	33.00	28.80	gMean	30.18	49.24	67.45	T _{max} (hr)	n	18	19	17	Min	4.00	4.00	4.00	Median	16.00	16.00	23.92	Max	23.92	23.92	23.95	T _{1/2} (hr)	n	18	19	17	Mean	33.38	42.27	42.42	SD	9.16	14.47	25.54	CV [%]	27.43	34.24	60.20	gMean	32.25	40.37	38.62
					Parameter	Statistics	B 118 mg Pro-NETU N=18	C 176 mg Pro-NETU N=19	D 235 mg Pro-NETU N=17																																																																																																						
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																						
						Mean	1421.69	2447.64	3675.40																																																																																																						
						SD	496.74	640.59	1396.41																																																																																																						
						CV [%]	34.94	26.17	37.99																																																																																																						
						gMean	1342.71	2357.58	3476.49																																																																																																						
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	n	18	19	17																																																																																																						
						Mean	1586.39	2828.25	4231.51																																																																																																						
SD	551.39	784.38	1545.97																																																																																																												
CV [%]	34.76	27.73	36.53																																																																																																												
gMean	1501.02	2711.16	4010.55																																																																																																												
C _{max} (ng/mL)	n	18	19	17																																																																																																											
	Mean	32.48	52.16	69.73																																																																																																											
	SD	11.88	17.21	20.09																																																																																																											
	CV [%]	36.57	33.00	28.80																																																																																																											
	gMean	30.18	49.24	67.45																																																																																																											
T _{max} (hr)	n	18	19	17																																																																																																											
	Min	4.00	4.00	4.00																																																																																																											
	Median	16.00	16.00	23.92																																																																																																											
	Max	23.92	23.92	23.95																																																																																																											
	T _{1/2} (hr)	n	18	19	17																																																																																																										
Mean		33.38	42.27	42.42																																																																																																											
SD		9.16	14.47	25.54																																																																																																											
CV [%]		27.43	34.24	60.20																																																																																																											
gMean		32.25	40.37	38.62																																																																																																											
N: number of subjects in the pharmacokinetic population; n: number of subjects with data for summary statistics																																																																																																															
B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU																																																																																																															
C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU																																																																																																															
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																																																																																																															

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR In-text Table 11.1-15 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果												
Pro-NETU (PNET-13-63) (海外) 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互 作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対 照 クロスオー バー	健康成人 (28 名)	Effect of Pro-NETU on dexamethasone pharmacokinetic: Analysis of variance for dexamethasone parameters- Days 1 and 4												
					<table><tr><th rowspan="3">Dexamethasone dose- normalized Parameter</th><th rowspan="3">Geometric mean (geometric standard deviation) : Treatment</th><th colspan="4">Least squares geometric mean ratio*</th></tr><tr><th rowspan="2">Ratio</th><th rowspan="2">Point estimate (%)</th><th colspan="2">90% Confidence interval (%)</th></tr><tr><th>Lower limit</th><th>Upper limit</th></tr></table>	Dexamethasone dose- normalized Parameter	Geometric mean (geometric standard deviation) : Treatment	Least squares geometric mean ratio*				Ratio	Point estimate (%)	90% Confidence interval (%)		Lower limit	Upper limit
					Dexamethasone dose- normalized Parameter			Geometric mean (geometric standard deviation) : Treatment	Least squares geometric mean ratio*								
									Ratio	Point estimate (%)	90% Confidence interval (%)						
						Lower limit	Upper limit										
					Day 1												
					AUC ₀₋₂₄ /Dose (hr/kL)	62.85 (1.38) : A 75.16 (1.32) : B 93.52 (1.35) : C 99.62 (1.24) : D	B/A C/A D/A	126.55 149.49 150.10	118.80 140.52 140.60	134.81 159.04 160.25							
					C _{max} /Dose (1/kL)	11.93 (1.37) : A 12.58 (1.28) : B 12.43 (1.26) : C 12.46 (1.29) : D	B/A C/A D/A	110.86 103.46 96.92	100.03 93.54 87.15	122.87 114.43 107.78							
					C _{min} /Dose (1/kL)	0.17 (1.90) : A 0.44 (1.81) : B 0.75 (1.71) : C 0.87 (1.48) : D	B/A C/A D/A	275.83 420.59 517.75	232.62 355.94 434.10	327.08 496.98 617.52							
					Day 4												
					AUC ₈₄₋₁₀₈ /Dose (hr/kL)	47.24 (1.52) : A 78.97 (1.44) : B 103.86 (1.51) : C 119.98 (1.44) : D	B/A C/A D/A	172.86 220.92 241.54	151.16 193.28 210.25	197.68 252.50 277.48							
					C _{max} /Dose (1/kL)	7.66 (1.33) : A 11.35 (1.31) : B 11.35 (1.49) : C 13.40 (1.34) : D	B/A C/A D/A	140.33 158.15 170.25	122.16 137.75 147.53	161.20 181.57 196.46							
					C _{min} /Dose (1/kL)	1.13 (1.78) : A 2.08 (1.66) : B 3.31 (1.63) : C 3.77 (1.57) : D	B/A C/A D/A	199.86 282.00 323.00	170.51 240.73 274.08	234.26 330.34 380.65							
					* From ANOVA model with fixed factors for period and treatment and a random factor for subject												
					A: oral dexamethasone alone												
					B: oral dexamethasone plus 118 mg Pro-NETU												
					C: oral dexamethasone plus 176 mg Pro-NETU												
D: oral dexamethasone plus 235 mg Pro-NETU																	

第 5.3.3.4.2 項 PNET-13-63 CSR 2. Synopsis Table 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																													
NETU (NEPA-14-39) (海外) 第 5.3.3.1.4 項	1	NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻 害期間の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of dexamethasone after oral administration of 8 or 12 mg dexamethasone on Days 1, 4, 6, 8 and 10																																																																																													
					Day	Treatment (N=24)	AUC _{last} (ng·hr/mL) Mean ± SD	C _{max} (ng/mL) Mean ± SD	C _{min} (ng/mL) Mean ± SD	T _{max} (hr) Median (range)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) Mean ± SD	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) Mean ± SD	T _{1/2} (hr) Mean ± SD	Day 1	DEXA	689.50 ± 197.70	126.59 ± 36.26	2.61 ± 1.62	1.00 (0.50 - 3.00)	600.04 ± 156.26	689.50 ± 197.70	4.31 ± 0.47	DEXA+NEPA	1083.06 ± 259.19	122.77 ± 31.02	13.19 ± 4.22	1.00 (0.50 - 3.00)	801.26 ± 181.15	1083.06 ± 259.19	7.66 ± 0.69	Day 4	DEXA	303.68 ± 76.20	62.52 ± 16.08	1.25 ± 0.47	1.00 (0.50 - 2.00)	271.72 ± 61.19	305.12 ± 74.65	4.09 ± 0.65	DEXA+NEPA	725.76 ± 152.27	94.69 ± 16.72	6.28 ± 2.46	1.00 (0.50 - 3.00)	576.13 ± 108.89	725.76 ± 152.27	6.37 ± 0.67	Day 6	DEXA	385.94 ± 88.43	72.45 ± 15.93	1.76 ± 0.89	1.00 (0.50 - 2.00)	332.06 ± 69.78	385.94 ± 88.43	4.77 ± 0.56	DEXA+NEPA	573.42 ± 121.32	94.78 ± 26.91	4.11 ± 1.78	1.50 (0.50 - 3.00)	469.82 ± 91.78	573.42 ± 121.32	5.78 ± 0.68	Day 8	DEXA	431.79 ± 93.08	84.89 ± 23.94	2.08 ± 1.04	1.00 (0.50 - 2.00)	370.34 ± 71.27	431.79 ± 93.08	4.91 ± 0.59	DEXA+NEPA	521.79 ± 126.55	90.09 ± 26.46	3.17 ± 1.61	1.00 (0.50 - 3.00)	435.56 ± 97.44	521.79 ± 126.55	5.32 ± 0.71	Day 10	DEXA	459.12 ± 101.12	88.27 ± 25.49	2.51 ± 1.15	1.00 (0.50 - 4.00)	387.84 ± 78.04	459.12 ± 101.12	5.15 ± 0.63	DEXA+NEPA	514.58 ± 133.95	87.05 ± 24.70	3.03 ± 1.53	1.00 (0.50 - 4.00)	430.55 ± 101.85	514.58 ± 133.95	5.25 ± 0.56
					Day	Treatment (N=24)	AUC _{last} (ng·hr/mL) Mean ± SD	C _{max} (ng/mL) Mean ± SD	C _{min} (ng/mL) Mean ± SD	T _{max} (hr) Median (range)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) Mean ± SD	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) Mean ± SD	T _{1/2} (hr) Mean ± SD																																																																																					
					Day 1	DEXA	689.50 ± 197.70	126.59 ± 36.26	2.61 ± 1.62	1.00 (0.50 - 3.00)	600.04 ± 156.26	689.50 ± 197.70	4.31 ± 0.47																																																																																					
						DEXA+NEPA	1083.06 ± 259.19	122.77 ± 31.02	13.19 ± 4.22	1.00 (0.50 - 3.00)	801.26 ± 181.15	1083.06 ± 259.19	7.66 ± 0.69																																																																																					
					Day 4	DEXA	303.68 ± 76.20	62.52 ± 16.08	1.25 ± 0.47	1.00 (0.50 - 2.00)	271.72 ± 61.19	305.12 ± 74.65	4.09 ± 0.65																																																																																					
						DEXA+NEPA	725.76 ± 152.27	94.69 ± 16.72	6.28 ± 2.46	1.00 (0.50 - 3.00)	576.13 ± 108.89	725.76 ± 152.27	6.37 ± 0.67																																																																																					
					Day 6	DEXA	385.94 ± 88.43	72.45 ± 15.93	1.76 ± 0.89	1.00 (0.50 - 2.00)	332.06 ± 69.78	385.94 ± 88.43	4.77 ± 0.56																																																																																					
						DEXA+NEPA	573.42 ± 121.32	94.78 ± 26.91	4.11 ± 1.78	1.50 (0.50 - 3.00)	469.82 ± 91.78	573.42 ± 121.32	5.78 ± 0.68																																																																																					
					Day 8	DEXA	431.79 ± 93.08	84.89 ± 23.94	2.08 ± 1.04	1.00 (0.50 - 2.00)	370.34 ± 71.27	431.79 ± 93.08	4.91 ± 0.59																																																																																					
DEXA+NEPA	521.79 ± 126.55	90.09 ± 26.46	3.17 ± 1.61	1.00 (0.50 - 3.00)		435.56 ± 97.44	521.79 ± 126.55	5.32 ± 0.71																																																																																										
Day 10	DEXA	459.12 ± 101.12	88.27 ± 25.49	2.51 ± 1.15	1.00 (0.50 - 4.00)	387.84 ± 78.04	459.12 ± 101.12	5.15 ± 0.63																																																																																										
	DEXA+NEPA	514.58 ± 133.95	87.05 ± 24.70	3.03 ± 1.53	1.00 (0.50 - 4.00)	430.55 ± 101.85	514.58 ± 133.95	5.25 ± 0.56																																																																																										
DEXA: Dexamethasone alone; DEXA+NEPA: Dexamethasone administered with NETU-PALO FDC																																																																																																		
Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)																																																																																																		
C _{max} (ng/mL)		T _{max} (hr)		AUC _{last} (hr·ng/mL)	AUC _{inf} (hr·ng/mL)	T _{1/2} (hr)	λ _z (h ⁻¹)																																																																																											
604.71±267.96		4.00 (2.00-6.00)		13569.92±4026.98	15588.87±5609.52	101.12±32.45	0.007477±0.002174																																																																																											
Mean ± SD except for T _{max} showing median (range)																																																																																																		
Statistical comparisons of the primary variable, AUC _{last} of dexamethasone from Day 1 to Day 10, after administration of dexamethasone alone with that after administration of dexamethasone with NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)																																																																																																		
Day	Treatment	AUC _{last} [*] (ng·hr/mL)	Point estimate ^{**} (%)	90% CI Lower limit ^{**} (%)	90% CI Upper limit ^{**} (%)																																																																																													
Day 1	DEXA	664.26	158.45	150.98	166.29																																																																																													
	DEXA+NEPA	1052.53																																																																																																
Day 4	DEXA	295.13	240.93	229.96	252.42																																																																																													
	DEXA+NEPA	711.07																																																																																																
Day 6	DEXA	376.08	149.39	143.05	156.00																																																																																													
	DEXA+NEPA	561.81																																																																																																
Day 8	DEXA	422.48	120.23	115.51	125.16																																																																																													
	DEXA+NEPA	507.96																																																																																																
Day 10	DEXA	448.71	111.13	107.23	115.17																																																																																													
	DEXA+NEPA	498.66																																																																																																
DEXA: Dexamethasone alone; DEXA+NEPA: Dexamethasone administered with NETU-PALO FDC																																																																																																		
* Geometric mean; ** Least squares geometric mean ratio of AUC _{last} (DEXA+NEPA/DEXA)																																																																																																		

第 5.3.3.1.4 項 NEPA-14-39 CSR Table 11.4.2.1, Table 11.4.2.2 及び Table 11.4.2.4 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																							
NETU (NEPA-14-39) (海外) 第 5.3.3.1.4 項	1	NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻 害期間の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 男性 (24 名)	Statistical comparisons of secondary variable values of dexamethasone from Day 1 to Day 10 after administration of dexamethasone alone with those after administration of dexamethasone with NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)																																																																																																																																							
					Parameter	Day	Point estimate* (%)	90% CI Lower limit* (%)	90% CI Upper limit* (%)	C _{max}	Day 1	97.98	91.55	104.86	Day 4	153.77	142.74	165.65	Day 6	129.10	120.45	138.37	Day 8	106.52	97.47	116.40	Day 10	98.54	89.84	108.08	C _{min}	Day 1	572.26	486.68	672.89	Day 4	506.22	433.51	591.12	Day 6	245.26	224.88	267.49	Day 8	152.41	138.02	168.30	Day 10	119.48	110.11	129.65	AUC ₀₋₁₂	Day 1	134.33	129.10	139.77	Day 4	213.31	204.67	222.31	Day 6	142.08	136.51	147.88	Day 8	117.00	112.90	121.25	Day 10	110.21	106.56	113.98	AUC ₀₋₂₄	Day 1	158.45	150.98	166.29	Day 4	239.38	229.05	250.18	Day 6	149.39	143.05	156.00	Day 8	120.23	115.51	125.16	Day 10	111.13	107.23	115.17	T _{1/2}	Day 1	177.68	172.84	182.52	Day 4	155.93	152.30	159.55	Day 6	121.28	118.45	124.12	Day 8	108.22	104.96	111.49	Day 10	101.94	99.56	104.32				p-value		T _{max}	Day 1		0.6527		Day 4		0.8092		Day 6		0.3454		Day 8		0.6325		Day 10		0.9771	
					Parameter	Day	Point estimate* (%)	90% CI Lower limit* (%)	90% CI Upper limit* (%)																																																																																																																																			
					C _{max}	Day 1	97.98	91.55	104.86																																																																																																																																			
						Day 4	153.77	142.74	165.65																																																																																																																																			
						Day 6	129.10	120.45	138.37																																																																																																																																			
						Day 8	106.52	97.47	116.40																																																																																																																																			
						Day 10	98.54	89.84	108.08																																																																																																																																			
					C _{min}	Day 1	572.26	486.68	672.89																																																																																																																																			
						Day 4	506.22	433.51	591.12																																																																																																																																			
						Day 6	245.26	224.88	267.49																																																																																																																																			
						Day 8	152.41	138.02	168.30																																																																																																																																			
						Day 10	119.48	110.11	129.65																																																																																																																																			
					AUC ₀₋₁₂	Day 1	134.33	129.10	139.77																																																																																																																																			
						Day 4	213.31	204.67	222.31																																																																																																																																			
						Day 6	142.08	136.51	147.88																																																																																																																																			
						Day 8	117.00	112.90	121.25																																																																																																																																			
						Day 10	110.21	106.56	113.98																																																																																																																																			
					AUC ₀₋₂₄	Day 1	158.45	150.98	166.29																																																																																																																																			
						Day 4	239.38	229.05	250.18																																																																																																																																			
						Day 6	149.39	143.05	156.00																																																																																																																																			
						Day 8	120.23	115.51	125.16																																																																																																																																			
						Day 10	111.13	107.23	115.17																																																																																																																																			
					T _{1/2}	Day 1	177.68	172.84	182.52																																																																																																																																			
						Day 4	155.93	152.30	159.55																																																																																																																																			
						Day 6	121.28	118.45	124.12																																																																																																																																			
						Day 8	108.22	104.96	111.49																																																																																																																																			
Day 10	101.94	99.56	104.32																																																																																																																																									
			p-value																																																																																																																																									
T _{max}	Day 1		0.6527																																																																																																																																									
	Day 4		0.8092																																																																																																																																									
	Day 6		0.3454																																																																																																																																									
	Day 8		0.6325																																																																																																																																									
	Day 10		0.9771																																																																																																																																									
* Least squares geometric mean ratio of parameters (DEXA+NEPA/DEXA) except for T _{max} Point estimate and 90% CI are reported with the exception of T _{max} for which the Wilcoxon signed rank test p-value is presented.																																																																																																																																												

第 5.3.3.1.4 項 NEPA-14-39 CSR Table 11.4.2.3 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																							
NETU (NP16599) (海外) 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミ ダゾラム及 びエリスロ マイシンの 相互作用の 検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオー バー	健康成人 (20 名)	Summary of key pharmacokinetic parameters of 7.5 mg midazolam orally taken alone and in combination with oral 300 mg NETU																																																							
					<table><tr><th colspan="2">Treatment</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</th><th>T_{1/2} (hr)</th></tr><tr><td rowspan="6">Midazolam alone</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>29.1</td><td>122</td><td>3.75</td></tr><tr><td>SD</td><td>13.9</td><td>47.2</td><td>1.40</td></tr><tr><td>Min</td><td>14.3</td><td>45.5</td><td>1.84</td></tr><tr><td>Max</td><td>65.7</td><td>209</td><td>6.32</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>47.7</td><td>38.6</td><td>37.2</td></tr><tr><td rowspan="6">Midazolam + NETU</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>40.6</td><td>298</td><td>6.16</td></tr><tr><td>SD</td><td>20.2</td><td>162</td><td>1.44</td></tr><tr><td>Min</td><td>19.1</td><td>91.8</td><td>3.73</td></tr><tr><td>Max</td><td>80.8</td><td>549</td><td>8.53</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>49.8</td><td>54.4</td><td>23.3</td></tr></table>	Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Midazolam alone	N	10	10	10	Mean	29.1	122	3.75	SD	13.9	47.2	1.40	Min	14.3	45.5	1.84	Max	65.7	209	6.32	CV (%)	47.7	38.6	37.2	Midazolam + NETU	N	10	10	10	Mean	40.6	298	6.16	SD	20.2	162	1.44	Min	19.1	91.8	3.73	Max	80.8	549	8.53	CV (%)	49.8	54.4	23.3
					Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																			
					Midazolam alone	N	10	10	10																																																			
						Mean	29.1	122	3.75																																																			
						SD	13.9	47.2	1.40																																																			
						Min	14.3	45.5	1.84																																																			
						Max	65.7	209	6.32																																																			
						CV (%)	47.7	38.6	37.2																																																			
					Midazolam + NETU	N	10	10	10																																																			
Mean	40.6	298	6.16																																																									
SD	20.2	162	1.44																																																									
Min	19.1	91.8	3.73																																																									
Max	80.8	549	8.53																																																									
CV (%)	49.8	54.4	23.3																																																									
Ratio of least squares means and 90% confidence intervals for assessment of bioavailability of midazolam taken alone and in combination with NETU																																																												
<table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Mean</th><th rowspan="2">Ratio of least squares means* (%)</th><th rowspan="2">90% CI (%)</th></tr><tr><th>Midazolam alone</th><th>Midazolam + NETU</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>29.1</td><td>40.6</td><td>136</td><td>116 - 159</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>122</td><td>298</td><td>226</td><td>189 - 270</td></tr></table>	Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)	Midazolam alone	Midazolam + NETU	C _{max} (ng/mL)	29.1	40.6	136	116 - 159	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	122	298	226	189 - 270																																											
Variable		Mean				Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)																																																					
	Midazolam alone	Midazolam + NETU																																																										
C _{max} (ng/mL)	29.1	40.6	136	116 - 159																																																								
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	122	298	226	189 - 270																																																								
* Geometric mean ratio for [NETU + Midazolam] / [Midazolam alone]																																																												

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 7 及び Table 8 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																										
NETU (NP16599) (海外) 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミ ダゾラム及 びエリスロ マイシンの 相互作用の 検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオー バー	健康成人 (20 名)	Summary of key pharmacokinetic parameters of 300 mg NETU orally taken alone and in combination with oral 7.5 mg midazolam																																																										
					<table><tr><th colspan="2">Treatment</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</th><th>T_{1/2} (hr)</th></tr><tr><td rowspan="6">NETU alone</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>479</td><td>18800</td><td>67.03</td></tr><tr><td>SD</td><td>120</td><td>6110</td><td>27.89</td></tr><tr><td>Min</td><td>269</td><td>10200</td><td>30.36</td></tr><tr><td>Max</td><td>615</td><td>33600</td><td>119.70</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>25.0</td><td>32.5</td><td>41.6</td></tr><tr><td rowspan="6">NETU + Midazolam</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>440</td><td>17000</td><td>64.14</td></tr><tr><td>SD</td><td>86.3</td><td>4880</td><td>16.16</td></tr><tr><td>Min</td><td>299</td><td>9080</td><td>37.70</td></tr><tr><td>Max</td><td>544</td><td>25400</td><td>97.39</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>19.6</td><td>28.7</td><td>25.2</td></tr></table>				Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	NETU alone	N	10	10	10	Mean	479	18800	67.03	SD	120	6110	27.89	Min	269	10200	30.36	Max	615	33600	119.70	CV (%)	25.0	32.5	41.6	NETU + Midazolam	N	10	10	10	Mean	440	17000	64.14	SD	86.3	4880	16.16	Min	299	9080	37.70	Max	544	25400	97.39	CV (%)	19.6	28.7	25.2
					Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																						
					NETU alone	N	10	10	10																																																						
						Mean	479	18800	67.03																																																						
						SD	120	6110	27.89																																																						
						Min	269	10200	30.36																																																						
						Max	615	33600	119.70																																																						
						CV (%)	25.0	32.5	41.6																																																						
					NETU + Midazolam	N	10	10	10																																																						
						Mean	440	17000	64.14																																																						
						SD	86.3	4880	16.16																																																						
						Min	299	9080	37.70																																																						
						Max	544	25400	97.39																																																						
						CV (%)	19.6	28.7	25.2																																																						
Ratio of least squares means and 90% confidence intervals for assessment of bioavailability of NETU taken alone and in combination with midazolam																																																															
<table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Mean</th><th rowspan="2">Ratio of least squares means* (%)</th><th rowspan="2">90% CI (%)</th></tr><tr><th>NETU alone</th><th>NETU + Midazolam</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>479</td><td>440</td><td>92.9</td><td>82.4 - 105</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>18800</td><td>17000</td><td>90.6</td><td>79.9 - 103</td></tr></table>				Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)	NETU alone	NETU + Midazolam	C _{max} (ng/mL)	479	440	92.9	82.4 - 105	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18800	17000	90.6	79.9 - 103																																											
Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)		90% CI (%)																																																										
	NETU alone	NETU + Midazolam																																																													
C _{max} (ng/mL)	479	440	92.9	82.4 - 105																																																											
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	18800	17000	90.6	79.9 - 103																																																											
* Geometric mean ratio for [NETU + Midazolam] / [NETU alone]																																																															

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 5 及び Table 6 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																							
NETU (NP16599) (海外) 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミ ダゾラム及 びエリスロ マイシンの 相互作用の 検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオー バー	健康成人 (20 名)	Summary of key pharmacokinetic parameters of 500 mg erythromycin orally taken alone and in combination with oral 300 mg NETU																																																							
					<table><tr><th colspan="2">Treatment</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</th><th>T_{1/2} (hr)</th></tr><tr><td rowspan="6">Erythromycin alone</td><td>N</td><td>10</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>Mean</td><td>766</td><td>2240</td><td>1.95</td></tr><tr><td>SD</td><td>780</td><td>1730</td><td>0.48</td></tr><tr><td>Min</td><td>36.4</td><td>417</td><td>1.34</td></tr><tr><td>Max</td><td>2550</td><td>5460</td><td>2.93</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>102</td><td>77.4</td><td>24.7</td></tr><tr><td rowspan="6">Erythromycin + NETU</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>985</td><td>2890</td><td>2.28</td></tr><tr><td>SD</td><td>656</td><td>1720</td><td>0.34</td></tr><tr><td>Min</td><td>126</td><td>623</td><td>1.81</td></tr><tr><td>Max</td><td>2240</td><td>5790</td><td>2.88</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>66.6</td><td>59.5</td><td>15.1</td></tr></table>	Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Erythromycin alone	N	10	9	9	Mean	766	2240	1.95	SD	780	1730	0.48	Min	36.4	417	1.34	Max	2550	5460	2.93	CV (%)	102	77.4	24.7	Erythromycin + NETU	N	10	10	10	Mean	985	2890	2.28	SD	656	1720	0.34	Min	126	623	1.81	Max	2240	5790	2.88	CV (%)	66.6	59.5	15.1
					Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																			
					Erythromycin alone	N	10	9	9																																																			
						Mean	766	2240	1.95																																																			
						SD	780	1730	0.48																																																			
						Min	36.4	417	1.34																																																			
						Max	2550	5460	2.93																																																			
						CV (%)	102	77.4	24.7																																																			
					Erythromycin + NETU	N	10	10	10																																																			
Mean	985	2890	2.28																																																									
SD	656	1720	0.34																																																									
Min	126	623	1.81																																																									
Max	2240	5790	2.88																																																									
CV (%)	66.6	59.5	15.1																																																									
Ratio of least squares means and 90% confidence intervals for assessment of bioavailability of erythromycin taken alone and in combination with NETU																																																												
<table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Mean</th><th rowspan="2">Ratio of least squares means* (%)</th><th rowspan="2">90% CI (%)</th></tr><tr><th>Erythromycin alone</th><th>Erythromycin + NETU</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>766</td><td>985</td><td>192</td><td>102 - 363</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>2240</td><td>2890</td><td>156</td><td>80.4 - 302</td></tr></table>					Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)	Erythromycin alone	Erythromycin + NETU	C _{max} (ng/mL)	766	985	192	102 - 363	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	2240	2890	156	80.4 - 302																																							
Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)																																																								
	Erythromycin alone	Erythromycin + NETU																																																										
C _{max} (ng/mL)	766	985	192	102 - 363																																																								
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	2240	2890	156	80.4 - 302																																																								
* Geometric mean ratio for [NETU + Erythromycin] / [Erythromycin alone]																																																												

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 11 及び Table 12 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開 発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																							
NETU (NP16599) (海外) 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミ ダゾラム及 びエリスロ マイシンの 相互作用の 検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオー バー	健康成人 (20 名)	Summary of key pharmacokinetic parameters of 300 mg NETU orally taken alone and in combination with oral 500 mg erythromycin																																																							
					<table><tr><th colspan="2">Treatment</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</th><th>T_{1/2} (hr)</th></tr><tr><td rowspan="6">NETU alone</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>384</td><td>16200</td><td>61.83</td></tr><tr><td>SD</td><td>114</td><td>4550</td><td>33.89</td></tr><tr><td>Min</td><td>200</td><td>8730</td><td>28.25</td></tr><tr><td>Max</td><td>585</td><td>22800</td><td>147.76</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>29.7</td><td>28.1</td><td>54.8</td></tr><tr><td rowspan="6">NETU + Erythromycin</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Mean</td><td>453</td><td>14100</td><td>53.50</td></tr><tr><td>SD</td><td>131</td><td>3600</td><td>19.53</td></tr><tr><td>Min</td><td>247</td><td>7090</td><td>26.83</td></tr><tr><td>Max</td><td>690</td><td>19200</td><td>94.58</td></tr><tr><td>CV (%)</td><td>29.0</td><td>25.5</td><td>36.5</td></tr></table>	Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	NETU alone	N	10	10	10	Mean	384	16200	61.83	SD	114	4550	33.89	Min	200	8730	28.25	Max	585	22800	147.76	CV (%)	29.7	28.1	54.8	NETU + Erythromycin	N	10	10	10	Mean	453	14100	53.50	SD	131	3600	19.53	Min	247	7090	26.83	Max	690	19200	94.58	CV (%)	29.0	25.5	36.5
					Treatment		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)																																																			
					NETU alone	N	10	10	10																																																			
						Mean	384	16200	61.83																																																			
						SD	114	4550	33.89																																																			
						Min	200	8730	28.25																																																			
						Max	585	22800	147.76																																																			
						CV (%)	29.7	28.1	54.8																																																			
					NETU + Erythromycin	N	10	10	10																																																			
Mean	453	14100	53.50																																																									
SD	131	3600	19.53																																																									
Min	247	7090	26.83																																																									
Max	690	19200	94.58																																																									
CV (%)	29.0	25.5	36.5																																																									
Ratio of least squares means and 90% confidence intervals for assessment of bioavailability of NETU taken alone and in combination with erythromycin																																																												
<table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Mean</th><th rowspan="2">Ratio of least squares means* (%)</th><th rowspan="2">90% CI (%)</th></tr><tr><th>NETU alone</th><th>NETU + Erythromycin</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>384</td><td>453</td><td>118</td><td>97.1 - 144</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>16200</td><td>14100</td><td>87.7</td><td>75.8 - 101</td></tr></table>	Variable	Mean		Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)	NETU alone	NETU + Erythromycin	C _{max} (ng/mL)	384	453	118	97.1 - 144	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	16200	14100	87.7	75.8 - 101																																											
Variable		Mean				Ratio of least squares means* (%)	90% CI (%)																																																					
	NETU alone	NETU + Erythromycin																																																										
C _{max} (ng/mL)	384	453	118	97.1 - 144																																																								
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	16200	14100	87.7	75.8 - 101																																																								
* Geometric mean ratio for [NETU + Erythromycin] / [NETU alone]																																																												

第 5.3.3.4.3 項 NP16599 CSR Table 9 及び Table 10 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-08) (海外) 第 5.3.3.4.6 項	I	NETU-PALO FDC と経口 避妊薬の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 女性 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol after single dose administration of the Test and Reference treatment
					Pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol
					T
					R
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					1006 (1.43)
					867.0 (1.44)
					Mean ± SD (CV%)
					1071 ± 397.0 (37.1)
					928.3 ± 383.2 (41.3)
					Min - Max
					555.4 - 2051
					525.7 - 2139
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					1158 (1.40)
					1033 (1.39)
					Mean ± SD (CV%)
					1224 ± 428.7 (35.0)
					1091 ± 400.9 (36.7)
					Min - Max
					625.8 - 2234
					616.3 - 2340
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					117.2 (1.28)
					111.5 (1.32)
					Mean ± SD (CV%)
					120.6 ± 28.3 (23.5)
					115.6 ± 30.9 (26.7)
					Min - Max
					65.7 - 181.7
					69.3 - 170.0
					N
					24
					24
					Median
					1.34
					1.33
					Min - Max
					1.00 - 2.50
					0.750 - 2.50
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					11.7 (1.60)
					10.4 (1.53)
					Mean ± SD (CV%)
					13.3 ± 8.74 (65.9)
					11.4 ± 5.20 (45.7)
					Min - Max
					6.85 - 48.8
					3.56 - 26.7
					R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)
					T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)
					Analysis of variance on ethinylestradiol pharmacokinetics
					Pharmacokinetic parameter of ethinylestradiol
					Ratio
					Point estimate*
					90% CI*
					(%)
					(%)
					AUC _{last}
					T/R
					116.05
					106.21 - 126.79
					AUC _{inf}
					T/R
					112.09
					102.80 - 122.22
					C _{max}
					T/R
					105.09
					98.33 - 112.32
					R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)
					T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)
					* Ratio of least squares means

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-1 及び In-Text-Table 11.4-5 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-08) (海外) 第 5.3.3.4.6 項	I	NETU-PALO FDC と経口 避妊薬の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 女性 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of levonorgestrel after single dose administration of the Test and Reference treatment
					Pharmacokinetic parameters of levonorgestrel
					T
					R
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					71.3 (2.00)
					48.7 (2.01)
					Mean ± SD (CV%)
					87.4 ± 54.1 (61.9)
					60.0 ± 37.0 (61.7)
					Min - Max
					16.8 - 244.3
					10.2 - 152.0
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					95.3 (1.90)
					68.3 (1.89)
					Mean ± SD (CV%)
					113.1 ± 63.5 (56.2)
					80.4 ± 42.4 (52.7)
					Min - Max
					20.0 - 307.7
					12.8 - 192.4
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					7.60 (1.45)
					7.75 (1.44)
					Mean ± SD (CV%)
					8.11 ± 2.93 (36.1)
					8.23 ± 2.79 (33.9)
					Min - Max
					4.11 - 13.4
					3.42 - 13.4
					N
					24
					24
					Median
					1.00
					1.00
					Min - Max
					0.750 - 1.67
					0.750 - 1.67
					N
					24
					24
					gMean (gSD)
					24.2 (1.79)
					16.7 (1.91)
					Mean ± SD (CV%)
					27.5 ± 12.7 (46.3)
					19.4 ± 9.13 (47.0)
					Min - Max
					3.58 - 65.2
					2.57 - 41.0
					R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)
					T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)
					Analysis of variance on levonorgestrel pharmacokinetics
					Pharmacokinetic parameter of levonorgestrel
					Ratio
					Point estimate*
					90% CI*
					(%)
					(%)
					AUC _{last}
					T/R
					146.21
					129.38 - 165.22
					AUC _{inf}
					T/R
					139.55
					123.55 - 157.61
					C _{max}
					T/R
					98.06
					92.53 - 103.92
					R: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) (Reference)
					T: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Test)
					* Ratio of least squares means

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-2 及び In-Text-Table 11.4-6 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-08) (海外) 第 5.3.3.4.6 項	1	NETU-PALO FDC と経口 避妊薬の相 互作用の検 討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 女性 (24 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU, M1, M2 and M3 after single dose administration of the Test treatment
					Pharmacokinetic characteristic
					NETU M1 M2 M3
					AUC _{last} (ng·hr/mL) N 24 24 24 24
					gMean (gSD) 13538 (1.62) 4052 (1.50) 1961 (1.79) 4305 (1.56)
					Mean ± SD (CV%) 14985 ± 6468 (43.2) 4342 ± 1483 (34.2) 2270 ± 1215 (53.5) 4694 ± 1963 (41.8)
					Min - Max 3739 - 28295 1259 - 7234 432.8 - 4994 1260 - 10283
					AUC _{inf} (ng·hr/mL) N 24 24 24 24
					gMean (gSD) 14957 (1.62) 4528 (1.50) 2140 (1.73) 4743 (1.55)
					Mean ± SD (CV%) 16519 ± 6968 (42.2) 4866 ± 1760 (36.2) 2442 ± 1249 (51.1) 5152 ± 2045 (39.7)
					Min - Max 4226 - 29554 1528 - 8620 583.1 - 5260 1385 - 10452
					C _{max} (ng/mL) N 24 24 24 24
					gMean (gSD) 499.1 (1.94) 39.5 (1.51) 212.7 (1.93) 71.9 (1.57)
					Mean ± SD (CV%) 599.6 ± 369.9 (61.7) 42.5 ± 14.7 (34.5) 256.3 ± 157.6 (61.5) 78.1 ± 28.9 (37.0)
					Min - Max 69.6 - 1829 12.5 - 67.4 32.1 - 633.4 17.6 - 140.9
					T _{max} (hr) N 24 24 24 24
					Median 4.50 12.0 4.02 8.00
					Min - Max 3.00 - 5.52 5.50 - 48.0 3.00 - 5.52 3.00 - 24.0
					T _{1/2} (hr) N 24 24 24 24
					gMean (gSD) 69.3 (1.50) 65.6 (1.29) 34.8 (1.87) 64.2 (1.68)
					Mean ± SD (CV%) 75.3 ± 33.7 (44.8) 67.7 ± 16.7 (24.8) 41.0 ± 21.9 (53.6) 73.5 ± 42.9 (58.4)
					Min - Max 41.1 - 156.6 37.9 - 100.6 8.19 - 86.1 26.1 - 206.5
					Test treatment: 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon®) and NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg)

第 5.3.3.4.6 項 NETU-10-08 CSR In-Text-Table 11.4-3 及び In-Text-Table 11.4-4 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																										
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボシ ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of docetaxel after intravenous administration of 75 ~ 100 mg/m ² docetaxel in combination with NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) and PALO (0.5 mg)																																																																																																																																																										
					Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)	Docetaxel with NETU-PALO FDC (N=8)	N	8	8	8	6	6	6	6	Mean	1.06	3119	5610	5063	16.40	31.41	7.635	SD	0.61	625.5	2093	1827	3.74	12.52	1.877	CV (%)	57.3	20.1	37.3	36.1	22.8	39.8	24.6	Min	0.5	1830	3250	3340	10.4	16.9	5.59	Median	1.00	3246	5570	4447	17.11	31.83	7.355	Max	1.8	3820	8840	7540	20.7	45.4	11.0	gMean	-	3053	5264	4806	-	29.17	7.459	gCV (%)	-	23.6	40.0	36.1	-	45.5	23.5	Docetaxel with PALO (N=7)	N	7	7	7	3	3	3	3	Mean	1.14	2093	3941	4398	16.82	34.52	7.431	SD	0.63	616.4	1019	1368	3.39	10.61	2.031	CV (%)	54.8	29.5	25.8	31.1	20.1	30.7	27.3	Min	0.5	1340	2850	3420	13.6	23.0	5.53	Median	1.50	1989	3588	3812	16.46	36.72	7.191	Max	2.0	3030	5700	5960	20.4	43.9	9.57	gMean	-	2018	3838	4268	-	33.32	7.248	gCV (%)	-	29.6	24.8	30.1	-	34.3	28.0
					Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)																																																																																																																																																		
					Docetaxel with NETU-PALO FDC (N=8)	N	8	8	8	6	6	6	6																																																																																																																																																		
						Mean	1.06	3119	5610	5063	16.40	31.41	7.635																																																																																																																																																		
						SD	0.61	625.5	2093	1827	3.74	12.52	1.877																																																																																																																																																		
						CV (%)	57.3	20.1	37.3	36.1	22.8	39.8	24.6																																																																																																																																																		
						Min	0.5	1830	3250	3340	10.4	16.9	5.59																																																																																																																																																		
						Median	1.00	3246	5570	4447	17.11	31.83	7.355																																																																																																																																																		
						Max	1.8	3820	8840	7540	20.7	45.4	11.0																																																																																																																																																		
						gMean	-	3053	5264	4806	-	29.17	7.459																																																																																																																																																		
					gCV (%)	-	23.6	40.0	36.1	-	45.5	23.5																																																																																																																																																			
					Docetaxel with PALO (N=7)	N	7	7	7	3	3	3	3																																																																																																																																																		
						Mean	1.14	2093	3941	4398	16.82	34.52	7.431																																																																																																																																																		
						SD	0.63	616.4	1019	1368	3.39	10.61	2.031																																																																																																																																																		
						CV (%)	54.8	29.5	25.8	31.1	20.1	30.7	27.3																																																																																																																																																		
						Min	0.5	1340	2850	3420	13.6	23.0	5.53																																																																																																																																																		
						Median	1.50	1989	3588	3812	16.46	36.72	7.191																																																																																																																																																		
						Max	2.0	3030	5700	5960	20.4	43.9	9.57																																																																																																																																																		
						gMean	-	2018	3838	4268	-	33.32	7.248																																																																																																																																																		
					gCV (%)	-	29.6	24.8	30.1	-	34.3	28.0																																																																																																																																																			
					-: Statistic not relevant																																																																																																																																																										
					Evaluation of an interaction between docetaxel and NETU: ANOVA results																																																																																																																																																										
					<table><tr><th rowspan="2">Chemo- therapeutic agent</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">Least square geometric means (SE)</th><th rowspan="2">Mean ratio (Test/Reference) (%)</th><th colspan="2">90% CI</th></tr><tr><th>With NETU-PALO FDC (Test)</th><th>With PALO (Reference)</th><th>Lower limit</th><th>Upper limit</th></tr><tr><td rowspan="3">Docetaxel</td><td>AUC_{inf}</td><td>8.63 (NC)</td><td>8.42 (NC)</td><td>124.36</td><td>NC</td><td>NC</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>8.57 (0.11)</td><td>8.27 (0.11)</td><td>135.16</td><td>98.90</td><td>184.71</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>8.03 (0.11)</td><td>7.64 (0.11)</td><td>149.01</td><td>108.50</td><td>204.66</td></tr></table>							Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)	Lower limit	Upper limit	Docetaxel	AUC _{inf}	8.63 (NC)	8.42 (NC)	124.36	NC	NC	AUC _{last}	8.57 (0.11)	8.27 (0.11)	135.16	98.90	184.71	C _{max}	8.03 (0.11)	7.64 (0.11)	149.01	108.50	204.66																																																																																																																						
					Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI																																																																																																																																																					
With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)	Lower limit	Upper limit																																																																																																																																																												
Docetaxel	AUC _{inf}	8.63 (NC)	8.42 (NC)	124.36	NC	NC																																																																																																																																																									
	AUC _{last}	8.57 (0.11)	8.27 (0.11)	135.16	98.90	184.71																																																																																																																																																									
	C _{max}	8.03 (0.11)	7.64 (0.11)	149.01	108.50	204.66																																																																																																																																																									

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 14 及び Table 15 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																									
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボシ ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of etoposide after intravenous administration of 35 ~ 100 mg/m ² etoposide in combination with NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) and PALO (0.5 mg)																																																																																																																																																																																									
					Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)	Etoposide with NETU-PALO FDC (N=12)	N	12	12	12	9	10	9	9	Mean	1.52	18.36	122.1	111.5	6.62	1.807	7.265	SD	0.71	3.500	47.91	21.45	1.69	0.4630	1.523	CV (%)	46.7	19.1	39.2	19.2	25.5	25.6	21.0	Min	0.5	13.4	75.4	79.5	4.9	1.25	5.71	Median	1.50	18.28	111.6	116.5	5.92	1.834	6.745	Max	2.5	25.3	258	143	10.1	2.64	10.7	gMean	-	18.07	115.8	109.6	-	1.756	7.139	gCV (%)	-	18.7	32.8	20.1	-	25.7	19.5	Etoposide with PALO (N=12)	N	12	12	12	10	10	10	10	Mean	1.77	17.73	99.26	111.3	5.63	1.898	7.266	SD	0.68	2.601	26.47	26.65	1.19	0.4610	1.781	CV (%)	38.3	14.7	26.7	23.9	21.2	24.3	24.5	Min	0.5	11.7	52.3	76.8	4.2	1.34	5.80	Median	1.75	17.78	98.25	107.6	5.38	1.851	6.535	Max	3.5	21.9	151	164	8.3	2.80	10.7	gMean	-	17.54	95.90	108.6	-	1.850	7.092	gCV (%)	-	15.9	28.5	23.8	-	24.4	22.9	Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)	Lower limit	Upper limit	Etoposide	AUC _{inf} [*]	4.74 (0.09)	4.51 (0.09)	125.22	98.53	159.13	AUC _{inf}	4.64 (0.05)	4.61 (0.05)	103.45	89.87	119.08	AUC _{last}	4.78 (0.08)	4.53 (0.08)	128.00	105.28	155.62	C _{max}
Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)																																																																																																																																																																																						
Etoposide with NETU-PALO FDC (N=12)	N	12	12	12	9	10	9	9																																																																																																																																																																																						
	Mean	1.52	18.36	122.1	111.5	6.62	1.807	7.265																																																																																																																																																																																						
	SD	0.71	3.500	47.91	21.45	1.69	0.4630	1.523																																																																																																																																																																																						
	CV (%)	46.7	19.1	39.2	19.2	25.5	25.6	21.0																																																																																																																																																																																						
	Min	0.5	13.4	75.4	79.5	4.9	1.25	5.71																																																																																																																																																																																						
	Median	1.50	18.28	111.6	116.5	5.92	1.834	6.745																																																																																																																																																																																						
	Max	2.5	25.3	258	143	10.1	2.64	10.7																																																																																																																																																																																						
	gMean	-	18.07	115.8	109.6	-	1.756	7.139																																																																																																																																																																																						
gCV (%)	-	18.7	32.8	20.1	-	25.7	19.5																																																																																																																																																																																							
Etoposide with PALO (N=12)	N	12	12	12	10	10	10	10																																																																																																																																																																																						
	Mean	1.77	17.73	99.26	111.3	5.63	1.898	7.266																																																																																																																																																																																						
	SD	0.68	2.601	26.47	26.65	1.19	0.4610	1.781																																																																																																																																																																																						
	CV (%)	38.3	14.7	26.7	23.9	21.2	24.3	24.5																																																																																																																																																																																						
	Min	0.5	11.7	52.3	76.8	4.2	1.34	5.80																																																																																																																																																																																						
	Median	1.75	17.78	98.25	107.6	5.38	1.851	6.535																																																																																																																																																																																						
	Max	3.5	21.9	151	164	8.3	2.80	10.7																																																																																																																																																																																						
	gMean	-	17.54	95.90	108.6	-	1.850	7.092																																																																																																																																																																																						
gCV (%)	-	15.9	28.5	23.8	-	24.4	22.9																																																																																																																																																																																							
Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI																																																																																																																																																																																									
		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)		Lower limit	Upper limit																																																																																																																																																																																								
Etoposide	AUC _{inf} [*]	4.74 (0.09)	4.51 (0.09)	125.22	98.53	159.13																																																																																																																																																																																								
	AUC _{inf}	4.64 (0.05)	4.61 (0.05)	103.45	89.87	119.08																																																																																																																																																																																								
	AUC _{last}	4.78 (0.08)	4.53 (0.08)	128.00	105.28	155.62																																																																																																																																																																																								
	C _{max}	2.93 (0.05)	2.83 (0.05)	110.20	95.99	126.53																																																																																																																																																																																								

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 17 及び Table 18 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																			
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル, エトボシ ド, シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of cyclophosphamide after intravenous administration of 500 ~ 1000 mg/m ² cyclophosphamide in combination with NETU- PALO FDC (300 mg/0.5 mg) and PALO (0.5 mg)																																																																																																																																																																																			
					Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)	Cyclophosphamide with NETU-PALO FDC (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10	Mean	1.14	307.4	525.9	533.3	5.59	2.883	6.550	SD	0.59	323.6	408.4	417.0	1.43	1.341	2.884	CV (%)	51.8	105.3	77.7	78.2	25.6	46.5	44.0	Min	0.5	15.5	179	182	3.6	1.26	2.29	Median	1.48	182.1	372.3	380.5	5.21	2.755	6.890	Max	2.0	783	1530	1560	8.1	4.89	9.67	gMean	-	135.8	426.4	432.1	-	2.580	5.847	gCV (%)	-	311.9	72.4	72.4	-	54.9	57.9	Cyclophosphamide with PALO (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10	Mean	1.07	285.5	475.6	480.0	5.02	3.267	6.142	SD	0.59	334.0	415.3	420.8	0.77	1.427	2.109	CV (%)	55.2	117.0	87.3	87.7	15.3	43.7	34.3	Min	0.5	25.1	199	200	4.1	1.37	2.66	Median	1.03	114.6	293.9	297.3	5.08	3.325	6.825	Max	1.8	953	1540	1560	6.2	5.09	9.87	gMean	-	125.4	375.3	378.5	-	2.945	5.775	gCV (%)	-	271.8	74.9	74.9	-	53.7	40.2	Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)	Lower limit	Upper limit	Cyclo- phosphamide	AUC _{inf}	6.06 (0.15)	5.88 (0.15)	120.12	81.58	176.89	AUC _{last}	6.05 (0.15)	5.87 (0.15)	119.52	81.03	176.28	C _{max}
Treatment	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	MRT _{inf} (hr)																																																																																																																																																																																
Cyclophosphamide with NETU-PALO FDC (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10																																																																																																																																																																																
	Mean	1.14	307.4	525.9	533.3	5.59	2.883	6.550																																																																																																																																																																																
	SD	0.59	323.6	408.4	417.0	1.43	1.341	2.884																																																																																																																																																																																
	CV (%)	51.8	105.3	77.7	78.2	25.6	46.5	44.0																																																																																																																																																																																
	Min	0.5	15.5	179	182	3.6	1.26	2.29																																																																																																																																																																																
	Median	1.48	182.1	372.3	380.5	5.21	2.755	6.890																																																																																																																																																																																
	Max	2.0	783	1530	1560	8.1	4.89	9.67																																																																																																																																																																																
	gMean	-	135.8	426.4	432.1	-	2.580	5.847																																																																																																																																																																																
gCV (%)	-	311.9	72.4	72.4	-	54.9	57.9																																																																																																																																																																																	
Cyclophosphamide with PALO (N=10)	N	10	10	10	10	10	10	10																																																																																																																																																																																
	Mean	1.07	285.5	475.6	480.0	5.02	3.267	6.142																																																																																																																																																																																
	SD	0.59	334.0	415.3	420.8	0.77	1.427	2.109																																																																																																																																																																																
	CV (%)	55.2	117.0	87.3	87.7	15.3	43.7	34.3																																																																																																																																																																																
	Min	0.5	25.1	199	200	4.1	1.37	2.66																																																																																																																																																																																
	Median	1.03	114.6	293.9	297.3	5.08	3.325	6.825																																																																																																																																																																																
	Max	1.8	953	1540	1560	6.2	5.09	9.87																																																																																																																																																																																
	gMean	-	125.4	375.3	378.5	-	2.945	5.775																																																																																																																																																																																
gCV (%)	-	271.8	74.9	74.9	-	53.7	40.2																																																																																																																																																																																	
Chemo- therapeutic agent	Parameter	Least square geometric means (SE)		Mean ratio (Test/Reference) (%)	90% CI																																																																																																																																																																																			
		With NETU-PALO FDC (Test)	With PALO (Reference)		Lower limit	Upper limit																																																																																																																																																																																		
Cyclo- phosphamide	AUC _{inf}	6.06 (0.15)	5.88 (0.15)	120.12	81.58	176.89																																																																																																																																																																																		
	AUC _{last}	6.05 (0.15)	5.87 (0.15)	119.52	81.03	176.28																																																																																																																																																																																		
	C _{max}	4.93 (0.44)	4.69 (0.44)	127.36	40.17	403.75																																																																																																																																																																																		

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 20 及び Table 21 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果								
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボン ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)								
					Treatment: NETU-PALO FDC with	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	MRT _{inf} (hr)
					Docetaxel (N=8)	N	8	8	8	2	4	2	2
						Mean	4.56	486.3	14.28	16.13	93.77	19.52	75.13
						SD	0.82	248.9	4.703	4.955	44.77	5.999	30.49
						CV (%)	18.0	51.2	32.9	30.7	47.7	30.7	40.6
						Min	4.0	275	9.36	12.6	37.2	15.3	53.6
						Median	4.00	403.8	13.58	16.13	97.20	19.52	75.13
						Max	6.0	980	21.9	19.6	143.4	23.8	96.7
						gMean	-	441.0	13.64	15.74	-	19.06	71.97
					gCV (%)	-	47.9	33.3	32.0	-	32.0	43.6	
					Etoposide (N=12)	N	12	12	12	9	10	9	9
						Mean	4.54	518.8	15.22	18.16	69.09	20.83	90.99
						SD	1.71	263.2	5.956	8.296	21.32	11.65	28.37
						CV (%)	37.7	50.7	39.1	45.7	30.9	55.9	31.2
						Min	3.0	93.0	6.52	7.22	37.7	9.21	54.2
						Median	4.00	428.8	15.39	17.72	64.60	16.93	97.86
						Max	8.0	915	27.8	32.6	107.3	41.6	123
						gMean	-	444.5	14.12	16.30	-	18.40	86.74
					gCV (%)	-	71.5	43.7	55.2	-	55.2	34.6	
					Cyclophosphamide (N=10)	N	10	10	10	5	6	5	5
						Mean	4.16	477.3	13.48	16.44	88.21	19.69	98.50
						SD	0.98	231.3	3.560	4.897	24.85	6.177	6.122
						CV (%)	23.7	48.5	26.4	29.8	28.2	31.4	6.2
						Min	2.1	220	8.62	10.4	56.4	13.4	93.4
						Median	4.24	452.3	12.92	15.20	87.74	19.74	95.26
						Max	5.0	998	19.3	22.3	126.4	28.9	108
						gMean	-	432.4	13.06	15.84	-	18.94	98.35
					gCV (%)	-	49.5	27.1	31.6	-	31.6	6.1	
					-: Statistic not relevant								

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 22 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボシ ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of M1 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)							
					Treatment: NETU-PALO FDC with	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
					Docetaxel (N=8)	N	8	8	8	0	0	0
						Mean	12.00	36.03	4.356	NC	NC	NC
						SD	5.58	11.67	1.778	NC	NC	NC
						CV (%)	46.5	32.4	40.8	NC	NC	NC
						Min	5.0	19.3	2.51	NC	NC	NC
						Median	12.00	36.84	3.922	NC	NC	NC
						Max	24.0	58.8	7.14	NC	NC	NC
						gMean	-	34.37	4.048	NC	-	NC
					gCV (%)	-	34.4	42.7	NC	-	NC	
					Etoposide (N=12)	N	12	12	12	4	9	4
						Mean	16.92	40.64	4.579	4.203	81.73	104.9
						SD	7.57	13.73	1.559	1.858	23.21	22.28
						CV (%)	44.7	33.8	34.0	44.2	28.4	21.2
						Min	7.0	13.1	1.99	2.35	53.3	75.0
						Median	18.04	39.61	4.690	4.223	71.04	109.7
						Max	24.0	64.2	7.06	6.01	126.4	125
						gMean	-	37.98	4.307	3.879	-	103.0
					gCV (%)	-	43.7	39.6	49.8	-	23.2	
					Cyclophosphamide (N=10)	N	10	10	10	4	8	4
						Mean	12.96	39.77	4.705	5.993	91.40	106.2
						SD	13.67	12.87	1.164	1.095	37.04	7.141
						CV (%)	105.5	32.3	24.7	18.3	40.5	6.7
						Min	4.5	22.8	2.96	5.16	44.4	99.2
						Median	6.49	41.57	4.769	5.603	88.80	106.4
						Max	48.0	61.4	7.08	7.60	143	113
						gMean	-	37.83	4.579	5.925	-	106.0
					gCV (%)	-	34.9	25.0	17.2	-	6.7	
					-: Statistic not relevant							

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 23 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果								
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボン ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)								
					Treatment: NETU-PALO FDC with	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	
					Docetaxel (N=8)	N	8	8	8	2	2	2	
						Mean	4.13	361.0	4.746	8.527	67.57	71.75	
						SD	0.95	205.5	2.690	0.8806	20.85	0.06435	
						CV (%)	23.1	56.9	56.7	10.3	30.9	0.1	
						Min	3.0	96.2	1.77	7.90	52.8	71.7	
						Median	4.00	366.2	4.128	8.527	67.57	71.75	
						Max	6.0	703	8.28	9.15	82.3	71.8	
						gMean	-	303.3	4.052	8.504	-	71.75	
						gCV (%)	-	75.5	68.2	10.4	-	0.1	
					Etoposide (N=12)	N	12	12	12	6	6	6	
						Mean	3.88	219.2	2.785	3.719	63.08	63.23	
						SD	1.58	121.0	1.179	1.512	30.93	25.29	
						CV (%)	40.8	55.2	42.3	40.6	49.0	40.0	
						Min	2.0	47.5	0.939	1.72	29.3	30.3	
						Median	4.00	205.4	2.795	4.134	59.45	72.79	
						Max	8.0	473	4.84	5.52	110.1	88.3	
						gMean	-	188.3	2.536	3.416	-	58.04	
						gCV (%)	-	67.4	50.1	50.5	-	50.9	
					Cyclophosphamide (N=10)	N	10	10	10	4	4	4	
						Mean	4.45	214.9	2.594	3.061	56.22	43.85	
						SD	0.83	60.06	0.7150	0.9217	19.99	14.16	
						CV (%)	18.7	27.9	27.6	30.1	35.6	32.3	
						Min	3.0	127	1.53	1.84	28.2	28.5	
						Median	4.49	200.8	2.653	3.232	60.57	42.36	
						Max	6.0	316	3.72	3.94	75.5	62.2	
						gMean	-	207.5	2.499	2.941	-	42.15	
						gCV (%)	-	28.5	30.0	34.9	-	33.5	
					-: Statistic not relevant								

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 24 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果							
NETU (NETU-10-09) (海外) 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセ タキセル、 エトボシ ド、シクロ ホスファミ ドの相互作 用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオー バー	抗悪性腫 瘍薬投与 患者 (30 名)	Pharmacokinetic parameters of M3 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg)							
					Treatment: NETU-PALO FDC with	Statistic	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg·hr/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
					Docetaxel (N=8)	N	8	8	8	4	6	4
						Mean	12.25	64.38	4.915	5.946	80.33	106.6
						SD	5.26	19.56	1.337	2.033	28.21	18.93
						CV (%)	42.9	30.4	27.2	34.2	35.1	17.8
						Min	7.0	31.9	2.82	3.23	52.7	81.3
						Median	12.00	67.30	5.213	6.210	71.25	109.1
						Max	24.0	93.5	6.57	8.13	117.6	127
						gMean	-	61.34	4.728	5.640	-	105.3
					gCV (%)	-	36.0	31.9	40.9	-	18.9	
					Etoposide (N=12)	N	12	12	12	8	11	8
						Mean	15.05	74.29	5.038	5.294	65.39	86.03
						SD	8.31	32.37	1.582	1.687	27.13	27.54
						CV (%)	55.2	43.6	31.4	31.9	41.5	32.0
						Min	4.0	23.9	2.79	3.03	23.5	37.3
						Median	12.00	71.24	5.104	5.558	67.28	98.57
						Max	24.0	125	8.21	7.21	113.9	113
						gMean	-	66.90	4.804	5.032	-	81.20
					gCV (%)	-	54.0	33.7	36.3	-	40.3	
					Cyclophosphamide (N=10)	N	10	10	10	6	7	6
						Mean	16.02	68.19	4.530	5.821	72.82	90.82
						SD	7.30	39.28	1.691	1.915	22.55	14.64
						CV (%)	45.6	57.6	37.3	32.9	31.0	16.1
						Min	4.0	34.7	3.04	4.26	42.1	77.5
						Median	12.08	57.99	3.828	5.023	71.98	89.22
						Max	24.0	174	7.68	8.45	109.1	117
						gMean	-	61.63	4.296	5.575	-	89.90
					gCV (%)	-	45.7	33.8	32.6	-	15.4	
					-: Statistic not relevant							

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 25 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																				
NETU (NETU-07-01) (海外) 第 5.3.3.4.5 項	1	NETU とジ ゴキシンの 相互作用の 検討	非盲検	健康成人 (16 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU, M1, M2 and M3 after administration of 450 mg NETU in combination with 0.25 mg digoxin																																																																																																				
					Pharmacokinetic parameter at steady-state	Statistic	NETU N=16	M1 N=16	M2 N=16	M3 N=16	AUC _{last} (ng·hr/mL)	Mean (SD)	18938 (5485)	4429 (973)	2682 (915)	6328 (2114)	gMean (gSD)	17829 (1.50)	4303 (1.31)	2511 (1.50)	5902 (1.53)	Median	20535	4561	2436	6317	Min - Max	5003 - 27196	1890 - 6046	773 - 4541	1872 - 9794	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	Mean (SD)	23580 (8166)	8065 (2494)	2956 (1095)	7673 (2737)	gMean (gSD)	21802 (1.58)	7600 (1.47)	2748 (1.52)	7084 (1.57)	Median	23597	8555	2635	7577	Min - Max	5818 - 36955	2802 - 11255	825 - 5345	2138 - 11771	C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	755.5 (229.6)	58.64 (12.62)	265.0 (105.8)	117.8 (46.9)	gMean (gSD)	701.4 (1.60)	57.00 (1.30)	245.1 (1.53)	110.5 (1.44)	Median	797.0	59.77	236.1	114.97	Min - Max	145.1 - 1072.4	25.13 - 74.92	77.9 - 491.5	47.73 - 265.75	T _{max} (hr)	Median	4.00	7.01	4.00	23.92	Min - Max	2.00 - 8.00	5.00 - 23.92	2.00 - 5.00	4.05 - 23.95	T _{1/2} (hr)	Mean (SD)	51.99 (29.78)	101.09 (37.80)	47.61 (26.73)	49.36 (14.88)	gMean (gSD)	46.27 (1.59)	94.41 (1.47)	41.48 (1.72)	47.35 (1.35)	Median	40.45	97.12	40.91	49.16	Min - Max	28.06 - 121.30	47.67 - 168.09	14.36 - 115.40	30.07 - 82.82
					Pharmacokinetic parameter at steady-state	Statistic	NETU N=16	M1 N=16	M2 N=16	M3 N=16																																																																																															
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	Mean (SD)	18938 (5485)	4429 (973)	2682 (915)	6328 (2114)																																																																																															
						gMean (gSD)	17829 (1.50)	4303 (1.31)	2511 (1.50)	5902 (1.53)																																																																																															
						Median	20535	4561	2436	6317																																																																																															
						Min - Max	5003 - 27196	1890 - 6046	773 - 4541	1872 - 9794																																																																																															
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	Mean (SD)	23580 (8166)	8065 (2494)	2956 (1095)	7673 (2737)																																																																																															
						gMean (gSD)	21802 (1.58)	7600 (1.47)	2748 (1.52)	7084 (1.57)																																																																																															
						Median	23597	8555	2635	7577																																																																																															
						Min - Max	5818 - 36955	2802 - 11255	825 - 5345	2138 - 11771																																																																																															
					C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	755.5 (229.6)	58.64 (12.62)	265.0 (105.8)	117.8 (46.9)																																																																																															
						gMean (gSD)	701.4 (1.60)	57.00 (1.30)	245.1 (1.53)	110.5 (1.44)																																																																																															
						Median	797.0	59.77	236.1	114.97																																																																																															
						Min - Max	145.1 - 1072.4	25.13 - 74.92	77.9 - 491.5	47.73 - 265.75																																																																																															
					T _{max} (hr)	Median	4.00	7.01	4.00	23.92																																																																																															
						Min - Max	2.00 - 8.00	5.00 - 23.92	2.00 - 5.00	4.05 - 23.95																																																																																															
					T _{1/2} (hr)	Mean (SD)	51.99 (29.78)	101.09 (37.80)	47.61 (26.73)	49.36 (14.88)																																																																																															
						gMean (gSD)	46.27 (1.59)	94.41 (1.47)	41.48 (1.72)	47.35 (1.35)																																																																																															
						Median	40.45	97.12	40.91	49.16																																																																																															
						Min - Max	28.06 - 121.30	47.67 - 168.09	14.36 - 115.40	30.07 - 82.82																																																																																															
Urinary excretion of digoxin after repeated oral administration of 0.25 mg digoxin alone and in combination with 450 mg NETU																																																																																																									
<table><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th>Visit (Treatment)</th><th>Total (N=16)</th></tr><tr><td rowspan="2">Ae₀₋₂₄ (μg)</td><td>Day 6 (Digoxin alone)</td><td>137.3 ± 40.4</td></tr><tr><td>Day 8 (Digoxin + NETU)</td><td>142.7 ± 33.7</td></tr><tr><td rowspan="2">fe₀₋₂₄ (% of dose)</td><td>Day 6 (Digoxin alone)</td><td>54.93 ± 16.15</td></tr><tr><td>Day 8 (Digoxin + NETU)</td><td>57.08 ± 13.49</td></tr></table>	Pharmacokinetic parameter	Visit (Treatment)	Total (N=16)	Ae ₀₋₂₄ (μg)	Day 6 (Digoxin alone)	137.3 ± 40.4	Day 8 (Digoxin + NETU)	142.7 ± 33.7	fe ₀₋₂₄ (% of dose)	Day 6 (Digoxin alone)	54.93 ± 16.15	Day 8 (Digoxin + NETU)	57.08 ± 13.49																																																																																												
Pharmacokinetic parameter	Visit (Treatment)	Total (N=16)																																																																																																							
Ae ₀₋₂₄ (μg)	Day 6 (Digoxin alone)	137.3 ± 40.4																																																																																																							
	Day 8 (Digoxin + NETU)	142.7 ± 33.7																																																																																																							
fe ₀₋₂₄ (% of dose)	Day 6 (Digoxin alone)	54.93 ± 16.15																																																																																																							
	Day 8 (Digoxin + NETU)	57.08 ± 13.49																																																																																																							
Mean ± SD																																																																																																									

第 5.3.3.4.5 項 NETU-07-01 CSR Table 11.4-3 及び Table 11.4-5 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																												
NETU (NETU-07-01) (海外) 第 5.3.3.4.5 項	1	NETU とジ ゴキシンの 相互作用の 検討	非盲検	健康成人 (16 名)	Pharmacokinetic parameters (steady state) of digoxin after repeated oral administration of 0.25 mg digoxin alone and in combination with 450 mg NETU																																																																												
					<table><tr><th>Pharmacokinetic parameter at steady-state</th><th>Statistic</th><th>Digoxin alone (Day 6: Reference) N=16</th><th>Digoxin with NETU (Day 8: Test) N=16</th></tr><tr><td rowspan="4">AUC₀₋₂₄ (ng・hr/mL)</td><td>Mean (SD)</td><td>10.96 (2.39)</td><td>11.37 (2.38)</td></tr><tr><td>gMean (gSD)</td><td>10.69 (1.27)</td><td>11.13 (1.24)</td></tr><tr><td>Median</td><td>10.63</td><td>11.35</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>5.72 - 15.01</td><td>6.80 - 16.43</td></tr><tr><td rowspan="4">C_{max} (ng/mL)</td><td>Mean (SD)</td><td>1.129 (0.334)</td><td>1.239 (0.285)</td></tr><tr><td>gMean (gSD)</td><td>1.092 (1.29)</td><td>1.190 (1.40)</td></tr><tr><td>Median</td><td>1.003</td><td>1.280</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>0.848 - 2.057</td><td>0.365 - 1.700</td></tr><tr><td rowspan="4">C_{min} (ng/mL)</td><td>Mean (SD)</td><td>0.322 (0.055)</td><td>0.314 (0.074)</td></tr><tr><td>gMean (gSD)</td><td>0.318 (1.19)</td><td>0.307 (1.25)</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.318</td><td>0.303</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>0.231 - 0.439</td><td>0.212 - 0.496</td></tr><tr><td rowspan="4">C_{av} (ng/mL)</td><td>Mean (SD)</td><td>0.456 (0.099)</td><td>0.474 (0.099)</td></tr><tr><td>gMean (gSD)</td><td>0.445 (1.27)</td><td>0.464 (1.24)</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.443</td><td>0.473</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>0.238 - 0.625</td><td>0.283 - 0.685</td></tr><tr><td rowspan="2">T_{max} (hr)</td><td>Median</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>0.50 - 1.50</td><td>0.50 - 1.50</td></tr><tr><td rowspan="4">T_{1/2} (hr)</td><td>Mean (SD)</td><td>22.49 (12.37)</td><td>34.02 (34.64)</td></tr><tr><td>gMean (gSD)</td><td>20.11 (1.60)</td><td>26.34 (1.91)</td></tr><tr><td>Median</td><td>19.46</td><td>23.97</td></tr><tr><td>Min - Max</td><td>7.30 - 59.03</td><td>12.58 - 153.34</td></tr></table>	Pharmacokinetic parameter at steady-state	Statistic	Digoxin alone (Day 6: Reference) N=16	Digoxin with NETU (Day 8: Test) N=16	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Mean (SD)	10.96 (2.39)	11.37 (2.38)	gMean (gSD)	10.69 (1.27)	11.13 (1.24)	Median	10.63	11.35	Min - Max	5.72 - 15.01	6.80 - 16.43	C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	1.129 (0.334)	1.239 (0.285)	gMean (gSD)	1.092 (1.29)	1.190 (1.40)	Median	1.003	1.280	Min - Max	0.848 - 2.057	0.365 - 1.700	C _{min} (ng/mL)	Mean (SD)	0.322 (0.055)	0.314 (0.074)	gMean (gSD)	0.318 (1.19)	0.307 (1.25)	Median	0.318	0.303	Min - Max	0.231 - 0.439	0.212 - 0.496	C _{av} (ng/mL)	Mean (SD)	0.456 (0.099)	0.474 (0.099)	gMean (gSD)	0.445 (1.27)	0.464 (1.24)	Median	0.443	0.473	Min - Max	0.238 - 0.625	0.283 - 0.685	T _{max} (hr)	Median	1.00	1.00	Min - Max	0.50 - 1.50	0.50 - 1.50	T _{1/2} (hr)	Mean (SD)	22.49 (12.37)	34.02 (34.64)	gMean (gSD)	20.11 (1.60)	26.34 (1.91)	Median	19.46	23.97	Min - Max	7.30 - 59.03	12.58 - 153.34
					Pharmacokinetic parameter at steady-state	Statistic	Digoxin alone (Day 6: Reference) N=16	Digoxin with NETU (Day 8: Test) N=16																																																																									
					AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Mean (SD)	10.96 (2.39)	11.37 (2.38)																																																																									
						gMean (gSD)	10.69 (1.27)	11.13 (1.24)																																																																									
						Median	10.63	11.35																																																																									
						Min - Max	5.72 - 15.01	6.80 - 16.43																																																																									
					C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	1.129 (0.334)	1.239 (0.285)																																																																									
						gMean (gSD)	1.092 (1.29)	1.190 (1.40)																																																																									
						Median	1.003	1.280																																																																									
Min - Max	0.848 - 2.057	0.365 - 1.700																																																																															
C _{min} (ng/mL)	Mean (SD)	0.322 (0.055)	0.314 (0.074)																																																																														
	gMean (gSD)	0.318 (1.19)	0.307 (1.25)																																																																														
	Median	0.318	0.303																																																																														
	Min - Max	0.231 - 0.439	0.212 - 0.496																																																																														
C _{av} (ng/mL)	Mean (SD)	0.456 (0.099)	0.474 (0.099)																																																																														
	gMean (gSD)	0.445 (1.27)	0.464 (1.24)																																																																														
	Median	0.443	0.473																																																																														
	Min - Max	0.238 - 0.625	0.283 - 0.685																																																																														
T _{max} (hr)	Median	1.00	1.00																																																																														
	Min - Max	0.50 - 1.50	0.50 - 1.50																																																																														
T _{1/2} (hr)	Mean (SD)	22.49 (12.37)	34.02 (34.64)																																																																														
	gMean (gSD)	20.11 (1.60)	26.34 (1.91)																																																																														
	Median	19.46	23.97																																																																														
	Min - Max	7.30 - 59.03	12.58 - 153.34																																																																														
C _{av} : Average plasma concentration																																																																																	
Point estimates and 90% CI for pharmacokinetic parameters (steady state) of digoxin after repeated oral administration of 0.25 mg digoxin alone and in combination with 450 mg NETU																																																																																	
<table><tr><th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter at steady-state</th><th colspan="2">Least square geometric mean ratio (%) [Test/Reference]</th></tr><tr><th>Point estimate</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC₀₋₂₄</td><td>104.13</td><td>95.86 - 113.11</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>108.97</td><td>90.30 - 131.49</td></tr><tr><td>C_{min}</td><td>96.65</td><td>88.84 - 105.14</td></tr></table>	Pharmacokinetic parameter at steady-state	Least square geometric mean ratio (%) [Test/Reference]		Point estimate	90% CI	AUC ₀₋₂₄	104.13	95.86 - 113.11	C _{max}	108.97	90.30 - 131.49	C _{min}	96.65	88.84 - 105.14																																																																			
Pharmacokinetic parameter at steady-state		Least square geometric mean ratio (%) [Test/Reference]																																																																															
	Point estimate	90% CI																																																																															
AUC ₀₋₂₄	104.13	95.86 - 113.11																																																																															
C _{max}	108.97	90.30 - 131.49																																																																															
C _{min}	96.65	88.84 - 105.14																																																																															
Test: Digoxin with NETU (Day 8); Reference: Digoxin alone (Day 6) N = 16																																																																																	

第 5.3.3.4.5 項 NETU-07-01 CSR Table 11.4-2 及び Table 11.4-7 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル、リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC with and without ketoconazole			
					Pharmacokinetic parameter	T1	R1	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	17	17
						gMean (gSD)	27498 (1.32)	15271 (1.40)
						Mean ± SD (CV%)	28494 ± 7703 (27.0)	16072 ±5132 (31.9)
						Min - Max	15419 - 46199	8397 - 24495
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	17	17
						gMean (gSD)	40620 (1.46)	17115 (1.39)
						Mean ± SD (CV%)	43459 ± 16911 (38.9)	17971 ±5618 (31.3)
						Min - Max	19366 - 82619	9785 - 27499
					C _{max} (ng/mL)	N	17	17
						gMean (gSD)	611.5 (1.46)	488.6 (1.67)
						Mean ± SD (CV%)	650.2 ± 217.6 (33.5)	546.0 ±241.0 (44.1)
						Min - Max	284.7 - 1009	152.4 - 944.8
					T _{max} (hr)	N	17	17
						Median	5.50	5.00
						Min - Max	4.50 - 6.00	4.50 - 8.00
					T _{1/2} (hr)	N	17	17
						gMean (gSD)	124.5 (1.98)	84.0 (1.29)
						Mean ± SD (CV%)	156.6 ± 119.0 (76.0)	86.6 ± 22.2 (25.7)
						Min - Max	42.3 - 445.7	52.6 - 129.1
					CL/F (L/hr)	N	17	17
						gMean (gSD)	7.39 (1.46)	17.5 (1.39)
						Mean ± SD (CV%)	7.90 ± 3.03 (38.4)	18.4 ± 6.19 (33.5)
						Min - Max	3.63 - 15.5	10.9 - 30.7
V _z /F (L)	N	17	17					
	gMean (gSD)	1326 (1.83)	2124 (1.58)					
	Mean ± SD (CV%)	1555 ± 852.9 (54.9)	2342 ± 1073 (45.8)					
	Min - Max	473.9 - 2980	1066 - 4442					
T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)								
R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)								

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-1 及び Table 14.2.1.2 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル, リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M1 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without ketoconazole			
					Pharmacokinetic parameter	T1	R1	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N 17 gMean (gSD) 3589 (1.38) Mean ± SD (CV%) 3767 ± 1193 (31.7) Min - Max 2051 - 6545	17 4394 (1.33) 4552 ± 1167 (25.6) 2252 - 5937	
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N 9 gMean (gSD) 8880 (1.65) Mean ± SD (CV%) 9847 ± 4435 (45.0) Min - Max 3916 - 16911	17 5136 (1.31) 5307 ± 1310 (24.7) 2959 - 6949	
					RAUC _{inf} (%)	N 9 gMean (gSD) 23.9 (1.36) Mean ± SD (CV%) 24.9 ± 6.71 (27.0) Min - Max 13.4 - 32.0	17 30.0 (1.16) 30.3 ± 4.70 (15.5) 23.2 - 40.2	
					C _{max} (ng/mL)	N 17 gMean (gSD) 20.1 (1.42) Mean ± SD (CV%) 21.2 ± 7.44 (35.0) Min - Max 10.4 - 37.8	17 37.7 (1.36) 39.2 ± 10.2 (26.1) 16.4 - 55.3	
					T _{max} (hr)	N 17 Median 96.02 Min - Max 48.00 - 192.00	17 12.00 5.50 - 48.00	
					T _{1/2} (hr)	N 9 gMean (gSD) 242.7 (1.52) Mean ± SD (CV%) 263.6 ± 122.2 (46.4) Min - Max 139.3 - 538.2	17 77.5 (1.34) 81.4 ± 31.4 (38.5) 52.5 - 189.9	
					T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)			
					R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)			
					RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU			

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-3 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル、リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without ketoconazole			
					Pharmacokinetic parameter			
					AUC _{last} (ng·hr/mL)		T1	R1
					N		17	17
					gMean (gSD)		1692 (1.68)	1762 (1.68)
					Mean ± SD (CV%)		1936 ± 1131 (58.4)	1987 ± 963.7 (48.5)
					Min - Max		685.3 - 5081	682.5 - 3934
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)		N	17
					gMean (gSD)		2255 (1.73)	1916 (1.68)
					Mean ± SD (CV%)		2613 ± 1604 (61.4)	2161 ± 1053 (48.7)
					Min - Max		786.2 - 7399	758.1 - 4167
					RAUC _{inf} (%)		N	17
					gMean (gSD)		5.55 (1.80)	11.2 (1.51)
					Mean ± SD (CV%)		6.37 ± 3.02 (47.5)	12.1 ± 4.55 (37.7)
					Min - Max		1.78 - 12.3	5.42 - 19.3
					C _{max} (ng/mL)		N	17
					gMean (gSD)		30.4 (1.74)	173.1 (1.70)
					Mean ± SD (CV%)		34.7 ± 17.7 (50.9)	195.1 ± 92.5 (47.4)
					Min - Max		8.23 - 71.8	62.8 - 374.2
					T _{max} (hr)		N	17
					Median		5.50	5.50
					Min - Max		4.50 - 24.00	4.00 - 5.50
					T _{1/2} (hr)		N	17
					gMean (gSD)		85.1 (1.98)	36.7 (2.00)
					Mean ± SD (CV%)		107.4 ± 81.1 (75.5)	46.4 ± 35.0 (75.3)
Min - Max		29.9 - 297.9	11.8 - 136.0					
					T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)			
					R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)			
					RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU			

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-5 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル, リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M3 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without ketoconazole			
					Pharmacokinetic parameter	T1	R1	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N 17 gMean (gSD) 3255 (1.62) Mean ± SD (CV%) 3609 ± 1610 (44.6) Min - Max 1434 - 6560	17 4264 (1.47) 4530 ± 1433 (31.6) 1615 - 6506	
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N 16 gMean (gSD) 5602 (1.52) Mean ± SD (CV%) 6055 ± 2369 (39.1) Min - Max 2491 - 10208	17 4599 (1.44) 4851 ± 1446 (29.8) 1766 - 6759	
					RAUC _{inf} (%)	N 16 gMean (gSD) 14.1 (1.46) Mean ± SD (CV%) 15.1 ± 5.32 (35.3) Min - Max 7.48 - 23.4	17 26.9 (1.36) 28.1 ± 8.46 (30.1) 15.0 - 43.9	
					C _{max} (ng/mL)	N 17 gMean (gSD) 24.7 (1.57) Mean ± SD (CV%) 26.8 ± 10.0 (37.4) Min - Max 9.63 - 46.0	17 69.6 (1.49) 74.5 ± 26.3 (35.3) 23.9 - 127.1	
					T _{max} (hr)	N 17 Median 24.00 Min - Max 24.00 - 144.00	17 12.00 4.50 - 24.00	
					T _{1/2} (hr)	N 16 gMean (gSD) 167.2 (2.05) Mean ± SD (CV%) 223.6 ± 221.2 (98.9) Min - Max 69.9 - 909.3	17 60.2 (1.41) 64.0 ± 26.1 (40.8) 35.7 - 136.9	
					T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)			
					R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)			
					RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU			

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-7 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル、リファン ピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC with and without rifampicin			
					Pharmacokinetic parameter	T2	R2	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	2603 (2.07)	14426 (1.41)
						Mean ± SD (CV%)	3362 ± 2766 (82.3)	15210 ± 4977 (32.7)
						Min - Max	648.1 - 11426	6174 - 27495
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	2709 (2.04)	16006 (1.42)
						Mean ± SD (CV%)	3463 ± 2790 (80.6)	16944±5915 (34.9)
						Min - Max	721.7 - 11558	7114-31809
					C _{max} (ng/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	173.7 (2.21)	458.4 (1.52)
						Mean ± SD (CV%)	225.6 ± 156.3 (69.3)	498.1 ± 225.6 (45.3)
						Min - Max	37.2 - 587.5	166.0 - 1235
					T _{max} (hr)	N	18	18
						Median	5.00	5.05
						Min - Max	2.00 - 5.52	4.50 - 6.00
					T _{1/2} (hr)	N	18	18
						gMean (gSD)	19.7 (1.69)	78.5 (1.60)
						Mean ± SD (CV%)	23.5 ± 20.7 (88.1)	87.6 ± 46.5 (53.1)
						Min - Max	10.6 - 101.8	36.7 - 231.0
					CL/F (L/hr)	N	18	18
						gMean (gSD)	110.7 (2.04)	18.7 (1.42)
						Mean ± SD (CV%)	139.3 ± 101.8 (73.1)	19.9 ± 7.60 (38.2)
						Min - Max	26.0 - 415.7	9.43 - 42.2
V _z /F (L)	N	18	18					
	gMean (gSD)	3143 (1.93)	2123 (1.76)					
	Mean ± SD (CV%)	3804 ± 2375 (62.4)	2540 ± 1939 (76.4)					
	Min - Max	919.6 - 8827	897.5 - 8053					
T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)								
R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)								

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-2 及び Table 14.2.1.2 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル, リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M1 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without rifampicin			
					Pharmacokinetic parameter	T2	R2	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	759.4 (2.22)	4070 (1.39)
						Mean ± SD (CV%)	943.4 ± 541.3 (57.4)	4266 ± 1273 (29.9)
						Min - Max	102.8 - 2405	1655 - 6881
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	16	18
						gMean (gSD)	1068 (1.47)	4670 (1.43)
						Mean ± SD (CV%)	1151 ± 511.6 (44.4)	4944 ± 1721 (34.8)
						Min - Max	648.4 - 2591	1938 - 9406
					RAUC _{inf} (%)	N	16	18
						gMean (gSD)	33.8 (1.32)	29.2 (1.10)
						Mean ± SD (CV%)	34.9 ± 8.52 (24.4)	29.3 ± 2.67 (9.10)
						Min - Max	16.2 - 48.8	24.5 - 35.6
					C _{max} (ng/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	24.7 (1.82)	38.5 (1.33)
						Mean ± SD (CV%)	28.4 ± 13.3 (46.9)	40.0 ± 10.8 (26.9)
						Min - Max	6.02 - 56.6	21 - 57.3
					T _{max} (hr)	N	18	18
						Median	6.00	12.00
						Min - Max	5.00 - 12.02	4.50 - 24.00
					T _{1/2} (hr)	N	16	18
						gMean (gSD)	19.8 (1.19)	69.1 (1.42)
						Mean ± SD (CV%)	20.1 ± 3.71 (18.5)	73.3 ± 25.9 (35.4)
						Min - Max	15.6 - 30.1	40.7 - 120.3
T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)								
R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)								
RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU								

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-4 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル, リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without rifampicin			
					Pharmacokinetic parameter	T2	R2	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N gMean (gSD) Mean ± SD (CV%) Min - Max	18 4609 (1.81) 5379 ± 3132 (58.2) 1298 - 14650	18 1587 (1.57) 1733 ± 750.8 (43.3) 527.0 - 4112
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N gMean (gSD) Mean ± SD (CV%) Min - Max	18 4640 (1.80) 5406 ± 3141 (58.1) 1325 - 14702	18 1705 (1.55) 1854 ± 787.3 (42.5) 566.7 - 4344
					RAUC _{inf} (%)	N gMean (gSD) Mean ± SD (CV%) Min - Max	18 171.3 (1.31) 176.9 ± 44.0 (24.9) 86.0 - 257.6	18 10.7 (1.32) 11.0 ± 2.94 (26.7) 5.75 - 18.1
					C _{max} (ng/mL)	N gMean (gSD) Mean ± SD (CV%) Min - Max	18 831.9 (1.72) 938.8 ± 454.3 (48.4) 236.9 - 2102	18 162.7 (1.48) 174.4 ± 66.0 (37.8) 68.5 - 350.2
					T _{max} (hr)	N Median Min - Max	18 4.00 2.00 - 5.50	18 4.79 3.00 - 6.00
					T _{1/2} (hr)	N gMean (gSD) Mean ± SD (CV%) Min - Max	18 2.91 (1.42) 3.11 ± 1.33 (42.9) 1.63 - 7.41	18 28.0 (1.94) 33.5 ± 19.1 (57.0) 5.20 - 72.1
					T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)			
					R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)			
					RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU			

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-6 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果			
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル, リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Pharmacokinetic parameters of M3 after oral administration of NETU-PALO FDC with and without rifampicin			
					Pharmacokinetic parameter	T2	R2	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	1192 (1.96)	3965 (1.41)
						Mean ± SD (CV%)	1478 ± 1174 (79.5)	4217 ± 1698 (40.3)
						Min - Max	291.7 - 5645	2219 - 8826
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	11	18
						gMean (gSD)	1512 (1.68)	4202 (1.43)
						Mean ± SD (CV%)	1767 ± 1366 (77.3)	4491 ± 1901 (42.3)
						Min - Max	734.8 - 5753	2334 - 9695
					RAUC _{inf} (%)	N	11	18
						gMean (gSD)	45.0 (1.17)	26.3 (1.23)
						Mean ± SD (CV%)	45.5 ± 7.18 (15.8)	26.8 ± 5.33 (19.9)
						Min - Max	34.3 - 59.8	18.0 - 34.1
					C _{max} (ng/mL)	N	18	18
						gMean (gSD)	52.8 (1.79)	64.1 (1.32)
						Mean ± SD (CV%)	62.4 ± 42.8 (68.6)	66.4 ± 17.9 (26.9)
						Min - Max	17.7 - 208.1	36.7 - 112.3
					T _{max} (hr)	N	18	18
						Median	8.00	10.00
						Min - Max	4.00 - 24.00	5.02 - 24.00
					T _{1/2} (hr)	N	11	18
						gMean (gSD)	11.0 (1.12)	46.8 (1.35)
						Mean ± SD (CV%)	11.1 ± 1.27 (11.5)	48.8 ± 13.5 (27.6)
						Min - Max	8.92 - 13.7	24.7 - 66.5
T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)								
R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)								
RAUC _{inf} : Ratio between AUC _{inf} of metabolite and that of NETU								

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-8 改変

表 2.7.2.6.3-1 薬物動態試験の要約（薬物相互作用）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-11) (海外) 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケト コナゾー ル、リファ ンピシンの 相互作用の 検討	ランダム化 非盲検 クロスオー バー	健康成人 (35 名)	Analysis of variance on NETU pharmacokinetics with and without ketoconazole
					Pharmacokinetic parameter Ratio Least squares geometric mean ratio
					Point estimate (%) 90% CI (%)
					C _{max} (ng/mL) T1/R1 125.42 101.27 - 155.33
					AUC _{inf} (ng·hr/mL) T1/R1 239.88 205.60 - 279.89
					AUC _{last} (ng·hr/mL) T1/R1 180.42 159.51 - 204.06
					T1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with ketoconazole (400 mg daily) (Test 1)
					R1: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)
					Analysis of variance on NETU pharmacokinetics with and without rifampicin
					Pharmacokinetic parameter Ratio Least squares geometric mean ratio
					Point estimate (%) 90% CI (%)
					C _{max} (ng/mL) T2/R2 37.90 28.81 - 49.86
					AUC _{inf} (ng·hr/mL) T2/R2 16.92 12.70 - 22.55
					AUC _{last} (ng·hr/mL) T2/R2 18.05 13.56 - 24.01
					T2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) in combination with rifampicin (600 mg daily) (Test 2)
					R2: NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) (Reference)

第 5.3.3.4.7 項 NETU-10-11 CSR In-Text Table 11.4-11 及び In-Text Table 11.4-13 改変

2.7.2.6.4 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																																																																																																																																																																																																																																										
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with mild and moderate hepatic impairment and matching healthy subjects																																																																																																																																																																																																																																										
					<table> <tr> <th>Pharmacokinetic parameter</th><th></th><th>Mild hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)</th><th>Moderate hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)</th></tr> <tr> <td rowspan="6">AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>14659</td><td>11414</td><td>16684</td><td>8859</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.75</td><td>1.60</td><td>1.60</td><td>1.32</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>16687 ± 8683</td><td>12486 ± 5294</td><td>18488 ± 9794</td><td>9183 ± 2896</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>52.0</td><td>42.4</td><td>53.0</td><td>31.5</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>6662 - 30511</td><td>5142 - 19933</td><td>8177 - 40478</td><td>6100 - 15767</td></tr> <tr> <td rowspan="6">AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>18475</td><td>15507</td><td>24282</td><td>9986</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.86</td><td>2.17</td><td>1.81</td><td>1.31</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>21568 ± 11824</td><td>21058 ± 21398</td><td>28081 ± 15495</td><td>10312 ± 2881</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>54.8</td><td>101.6</td><td>55.2</td><td>27.9</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>7224 - 37540</td><td>5620 - 71786</td><td>9711 - 53564</td><td>6298 - 16364</td></tr> <tr> <td rowspan="6">C_{max} (ng/mL)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>374.1</td><td>336.6</td><td>377.0</td><td>221.9</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>2.08</td><td>1.27</td><td>1.75</td><td>1.51</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>464.0 ± 304.9</td><td>344.9 ± 78.3</td><td>441.9 ± 304.3</td><td>239.0 ± 100.0</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>65.7</td><td>22.7</td><td>68.9</td><td>41.8</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>134.6 - 989.5</td><td>236.1 - 438.2</td><td>226.9 - 1061</td><td>140.2 - 401.4</td></tr> <tr> <td rowspan="3">T_{max} (hr)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>4.25</td><td>4.50</td><td>3.00</td><td>4.75</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>2.00 - 5.00</td><td>4.00 - 5.50</td><td>2.00 - 4.50</td><td>3.00 - 5.50</td></tr> <tr> <td rowspan="6">T_{1/2} (hr)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>90.1</td><td>128.1</td><td>137.0</td><td>68.3</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.43</td><td>2.11</td><td>1.83</td><td>1.58</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>95.1 ± 32.8</td><td>183.4 ± 232.4</td><td>166.1 ± 132.9</td><td>75.1 ± 36.0</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>34.5</td><td>126.7</td><td>80.0</td><td>48.0</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>57.3 - 138.0</td><td>73.8 - 755.8</td><td>76.0 - 469.4</td><td>38.6 - 138.5</td></tr> <tr> <td rowspan="6">MRT (hr)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>134.3</td><td>145.7</td><td>191.8</td><td>96.4</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.35</td><td>2.26</td><td>1.72</td><td>1.38</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>139.7 ± 42.9</td><td>223.8 ± 309.0</td><td>221.6 ± 141.7</td><td>101.1 ± 35.4</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>30.7</td><td>138.0</td><td>64.0</td><td>35.0</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>86.0 - 209.6</td><td>82.1 - 983.8</td><td>110.1 - 508.1</td><td>62.0 - 166.0</td></tr> <tr> <td rowspan="6">CL/F (L/hr)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>16.2</td><td>19.3</td><td>12.4</td><td>30.0</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.86</td><td>2.17</td><td>1.81</td><td>1.31</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>19.3 ± 12.2</td><td>24.0 ± 15.3</td><td>14.4 ± 8.87</td><td>31.0 ± 8.35</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>63.5</td><td>63.5</td><td>61.4</td><td>26.9</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>7.99 - 41.5</td><td>4.18 - 53.4</td><td>5.60 - 30.9</td><td>18.3 - 47.6</td></tr> <tr> <td rowspan="6">V_z/F (L)</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>gMean</td><td>2110</td><td>3574</td><td>2442</td><td>2960</td></tr> <tr> <td>gSD</td><td>1.81</td><td>1.43</td><td>1.68</td><td>1.69</td></tr> <tr> <td>Mean ± SD</td><td>2410 ± 1146</td><td>3785 ± 1421</td><td>2745 ± 1488</td><td>3286 ± 1464</td></tr> <tr> <td>CV (%)</td><td>47.6</td><td>37.5</td><td>54.2</td><td>44.6</td></tr> <tr> <td>Min - Max</td><td>870.0 - 3622</td><td>2322 - 6482</td><td>1008 - 5925</td><td>1021 - 5841</td></tr> </table>	Pharmacokinetic parameter		Mild hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)	Moderate hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8	gMean	14659	11414	16684	8859	gSD	1.75	1.60	1.60	1.32	Mean ± SD	16687 ± 8683	12486 ± 5294	18488 ± 9794	9183 ± 2896	CV (%)	52.0	42.4	53.0	31.5	Min - Max	6662 - 30511	5142 - 19933	8177 - 40478	6100 - 15767	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8	gMean	18475	15507	24282	9986	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31	Mean ± SD	21568 ± 11824	21058 ± 21398	28081 ± 15495	10312 ± 2881	CV (%)	54.8	101.6	55.2	27.9	Min - Max	7224 - 37540	5620 - 71786	9711 - 53564	6298 - 16364	C _{max} (ng/mL)	N	8	8	8	8	gMean	374.1	336.6	377.0	221.9	gSD	2.08	1.27	1.75	1.51	Mean ± SD	464.0 ± 304.9	344.9 ± 78.3	441.9 ± 304.3	239.0 ± 100.0	CV (%)	65.7	22.7	68.9	41.8	Min - Max	134.6 - 989.5	236.1 - 438.2	226.9 - 1061	140.2 - 401.4	T _{max} (hr)	N	8	8	8	8	Median	4.25	4.50	3.00	4.75	Min - Max	2.00 - 5.00	4.00 - 5.50	2.00 - 4.50	3.00 - 5.50	T _{1/2} (hr)	N	8	8	8	8	gMean	90.1	128.1	137.0	68.3	gSD	1.43	2.11	1.83	1.58	Mean ± SD	95.1 ± 32.8	183.4 ± 232.4	166.1 ± 132.9	75.1 ± 36.0	CV (%)	34.5	126.7	80.0	48.0	Min - Max	57.3 - 138.0	73.8 - 755.8	76.0 - 469.4	38.6 - 138.5	MRT (hr)	N	8	8	8	8	gMean	134.3	145.7	191.8	96.4	gSD	1.35	2.26	1.72	1.38	Mean ± SD	139.7 ± 42.9	223.8 ± 309.0	221.6 ± 141.7	101.1 ± 35.4	CV (%)	30.7	138.0	64.0	35.0	Min - Max	86.0 - 209.6	82.1 - 983.8	110.1 - 508.1	62.0 - 166.0	CL/F (L/hr)	N	8	8	8	8	gMean	16.2	19.3	12.4	30.0	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31	Mean ± SD	19.3 ± 12.2	24.0 ± 15.3	14.4 ± 8.87	31.0 ± 8.35	CV (%)	63.5	63.5	61.4	26.9	Min - Max	7.99 - 41.5	4.18 - 53.4	5.60 - 30.9	18.3 - 47.6	V _z /F (L)	N	8	8	8	8	gMean	2110	3574	2442	2960	gSD	1.81	1.43	1.68	1.69	Mean ± SD	2410 ± 1146	3785 ± 1421	2745 ± 1488	3286 ± 1464	CV (%)	47.6	37.5	54.2	44.6
Pharmacokinetic parameter		Mild hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)	Moderate hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)																																																																																																																																																																																																																																										
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	14659	11414	16684	8859																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.75	1.60	1.60	1.32																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	16687 ± 8683	12486 ± 5294	18488 ± 9794	9183 ± 2896																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	52.0	42.4	53.0	31.5																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	6662 - 30511	5142 - 19933	8177 - 40478	6100 - 15767																																																																																																																																																																																																																																										
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	18475	15507	24282	9986																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	21568 ± 11824	21058 ± 21398	28081 ± 15495	10312 ± 2881																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	54.8	101.6	55.2	27.9																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	7224 - 37540	5620 - 71786	9711 - 53564	6298 - 16364																																																																																																																																																																																																																																										
C _{max} (ng/mL)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	374.1	336.6	377.0	221.9																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	2.08	1.27	1.75	1.51																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	464.0 ± 304.9	344.9 ± 78.3	441.9 ± 304.3	239.0 ± 100.0																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	65.7	22.7	68.9	41.8																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	134.6 - 989.5	236.1 - 438.2	226.9 - 1061	140.2 - 401.4																																																																																																																																																																																																																																										
T _{max} (hr)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	Median	4.25	4.50	3.00	4.75																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	2.00 - 5.00	4.00 - 5.50	2.00 - 4.50	3.00 - 5.50																																																																																																																																																																																																																																										
T _{1/2} (hr)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	90.1	128.1	137.0	68.3																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.43	2.11	1.83	1.58																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	95.1 ± 32.8	183.4 ± 232.4	166.1 ± 132.9	75.1 ± 36.0																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	34.5	126.7	80.0	48.0																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	57.3 - 138.0	73.8 - 755.8	76.0 - 469.4	38.6 - 138.5																																																																																																																																																																																																																																										
MRT (hr)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	134.3	145.7	191.8	96.4																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.35	2.26	1.72	1.38																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	139.7 ± 42.9	223.8 ± 309.0	221.6 ± 141.7	101.1 ± 35.4																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	30.7	138.0	64.0	35.0																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	86.0 - 209.6	82.1 - 983.8	110.1 - 508.1	62.0 - 166.0																																																																																																																																																																																																																																										
CL/F (L/hr)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	16.2	19.3	12.4	30.0																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.86	2.17	1.81	1.31																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	19.3 ± 12.2	24.0 ± 15.3	14.4 ± 8.87	31.0 ± 8.35																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	63.5	63.5	61.4	26.9																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	7.99 - 41.5	4.18 - 53.4	5.60 - 30.9	18.3 - 47.6																																																																																																																																																																																																																																										
V _z /F (L)	N	8	8	8	8																																																																																																																																																																																																																																										
	gMean	2110	3574	2442	2960																																																																																																																																																																																																																																										
	gSD	1.81	1.43	1.68	1.69																																																																																																																																																																																																																																										
	Mean ± SD	2410 ± 1146	3785 ± 1421	2745 ± 1488	3286 ± 1464																																																																																																																																																																																																																																										
	CV (%)	47.6	37.5	54.2	44.6																																																																																																																																																																																																																																										
	Min - Max	870.0 - 3622	2322 - 6482	1008 - 5925	1021 - 5841																																																																																																																																																																																																																																										

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-1 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果					
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of M1 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with mild and moderate hepatic impairment and matching healthy subjects					
					Pharmacokinetic parameter	Mild hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)	Moderate hepatic impairment	Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)	
					AUC _{last} (ng·hr/mL)	N	8	8	8	8
						gMean	2710	2922	1912	2583
						gSD	1.31	1.42	1.38	1.21
						Mean ± SD	2801 ± 795.2	3069 ± 949.3	1997 ± 595.7	2623 ± 478.3
						CV (%)	28.4	30.9	29.8	18.2
					Min - Max	1937 - 4088	1500 - 4152	1138 - 2801	1916 - 3219	
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N	8	8	7	8
						gMean	4312	3911	4389	2982
						gSD	1.60	1.64	1.84	1.21
						Mean ± SD	4775 ± 2466	4349 ± 2212	5200 ± 3452	3029 ± 565.9
						CV (%)	51.6	50.9	66.4	18.7
					Min - Max	2488 - 9623	1696 - 8864	2246 - 11267	2200 - 3912	
					C _{max} (ng/mL)	N	8	8	8	8
						gMean	19.8	25.3	12.6	21.6
						gSD	1.27	1.24	1.40	1.34
						Mean ± SD	20.3 ± 4.78	25.8 ± 5.57	13.2 ± 3.82	22.4 ± 5.96
						CV (%)	23.6	21.6	28.9	26.6
					Min - Max	14.4 - 26.7	18.7 - 34.7	6.09 - 19.1	13.2 - 28.8	
					T _{max} (hr)	N	8	8	8	8
						Median	10.0	8.00	10.0	7.00
						Min - Max	4.50 - 96.1	5.00 - 72.0	4.50 - 240.7	4.50 - 24
					T _{1/2} (hr)	N	8	8	7	8
						gMean	155.8	104.5	238.7	74.3
						gSD	1.54	1.67	2.00	1.30
						Mean ± SD	169.1 ± 75.8	118.7 ± 71.2	294.4 ± 209.1	76.7 ± 21.0
						CV (%)	44.8	60.0	71.0	27.4
Min - Max	80.6 - 325.5	61.6 - 272.8	97.8 - 628.9	56.3 - 112.9						
MRT (hr)	N	8	8	7	8					
	gMean	232.8	158.7	350.4	119.1					
	gSD	1.47	1.64	1.99	1.22					
	Mean ± SD	249.0 ± 103.6	178.6 ± 104.5	429.7 ± 301.3	121.2 ± 25.0					
	CV (%)	41.6	58.5	70.1	20.6					
Min - Max	134.4 - 467.1	90.1 - 408.8	142.8 - 904.4	93.4 - 164.4						

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-3 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with mild and moderate hepatic impairment and matching healthy subjects
					Pharmacokinetic parameter
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					AUC _{last} (ng·hr/mL)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					C _{max} (ng/mL)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					T _{max} (hr)
					N
					Median
					Min - Max
					T _{1/2} (hr)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					MRT (hr)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-5 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of M3 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with mild and moderate hepatic impairment and matching healthy subjects
					Pharmacokinetic parameter
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					Mild hepatic impairment
					Normal hepatic function (matching to mild hepatic impairment)
					Moderate hepatic impairment
					Normal hepatic function (matching to moderate hepatic impairment)
					N
					gMean
					gSD
					Mean ± SD
					CV (%)
					Min - Max
					AUC _{last} (ng·hr/mL)
					AUC _{inf} (ng·hr/mL)
					C _{max} (ng/mL)
					T _{max} (hr)
					T _{1/2} (hr)
					MRT (hr)

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-7 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																															
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of NETU after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with severe hepatic impairment and matching healthy subjects																															
					<table><thead><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th></th><th>Severe hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 21179 - 44845</td><td>2 10953 - 21506</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 26857 - 70952</td><td>2 13176 - 24180</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 469.6 - 1336</td><td>2 266.1 - 720.4</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 2.00 - 3.00</td><td>2 3.00 - 4.50</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 95.2 - 132.3</td><td>2 51.5 - 95.8</td></tr><tr><td>MRT (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 145.8 - 217.7</td><td>2 93.8 - 125.3</td></tr><tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 4.23 - 11.2</td><td>2 12.4 - 22.8</td></tr><tr><td>V_z/F (L)</td><td>N Min - Max</td><td>2 807.3 - 1534</td><td>2 922.2 - 3145</td></tr></tbody></table>	Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function	AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 21179 - 44845	2 10953 - 21506	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 26857 - 70952	2 13176 - 24180	C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 469.6 - 1336	2 266.1 - 720.4	T _{max} (hr)	N Min - Max	2 2.00 - 3.00	2 3.00 - 4.50	T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 95.2 - 132.3	2 51.5 - 95.8	MRT (hr)	N Min - Max	2 145.8 - 217.7	2 93.8 - 125.3	CL/F (L/hr)	N Min - Max	2 4.23 - 11.2
Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function																																	
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 21179 - 44845	2 10953 - 21506																																	
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 26857 - 70952	2 13176 - 24180																																	
C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 469.6 - 1336	2 266.1 - 720.4																																	
T _{max} (hr)	N Min - Max	2 2.00 - 3.00	2 3.00 - 4.50																																	
T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 95.2 - 132.3	2 51.5 - 95.8																																	
MRT (hr)	N Min - Max	2 145.8 - 217.7	2 93.8 - 125.3																																	
CL/F (L/hr)	N Min - Max	2 4.23 - 11.2	2 12.4 - 22.8																																	
V _z /F (L)	N Min - Max	2 807.3 - 1534	2 922.2 - 3145																																	
					Pharmacokinetic parameters of M1 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with severe hepatic impairment and matching healthy subjects																															
					<table><thead><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th></th><th>Severe hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 1023-3304</td><td>2 2744-4686</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 4502-16565</td><td>2 3482-7077</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 6.33-17.9</td><td>2 18.0-41.9</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 6.00-24</td><td>2 5.50-48.0</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 605.0-728.8</td><td>2 96.7-175.1</td></tr><tr><td>MRT (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 887.2-1057</td><td>2 159.6-227.9</td></tr></tbody></table>	Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function	AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1023-3304	2 2744-4686	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 4502-16565	2 3482-7077	C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 6.33-17.9	2 18.0-41.9	T _{max} (hr)	N Min - Max	2 6.00-24	2 5.50-48.0	T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 605.0-728.8	2 96.7-175.1	MRT (hr)	N Min - Max	2 887.2-1057	2 159.6-227.9			
Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function																																	
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1023-3304	2 2744-4686																																	
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 4502-16565	2 3482-7077																																	
C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 6.33-17.9	2 18.0-41.9																																	
T _{max} (hr)	N Min - Max	2 6.00-24	2 5.50-48.0																																	
T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 605.0-728.8	2 96.7-175.1																																	
MRT (hr)	N Min - Max	2 887.2-1057	2 159.6-227.9																																	

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-2 及び In-Text Table 11.4-4 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果																												
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Pharmacokinetic parameters of M2 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with severe hepatic impairment and matching healthy subjects																												
					<table><thead><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th></th><th>Severe hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 1474-4268</td><td>2 1980-2086</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 1853-4466</td><td>2 2334-2416</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 152.4-518.2</td><td>2 90.4-151.7</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 2.00-3.00</td><td>2 4.50-4.50</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 31.5-68.6</td><td>2 76.8-127.9</td></tr><tr><td>MRT (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 40.7-56.6</td><td>2 91.7-114.9</td></tr></tbody></table>	Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function	AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1474-4268	2 1980-2086	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1853-4466	2 2334-2416	C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 152.4-518.2	2 90.4-151.7	T _{max} (hr)	N Min - Max	2 2.00-3.00	2 4.50-4.50	T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 31.5-68.6	2 76.8-127.9	MRT (hr)	N Min - Max	2 40.7-56.6	2 91.7-114.9
Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function																														
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1474-4268	2 1980-2086																														
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 1853-4466	2 2334-2416																														
C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 152.4-518.2	2 90.4-151.7																														
T _{max} (hr)	N Min - Max	2 2.00-3.00	2 4.50-4.50																														
T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 31.5-68.6	2 76.8-127.9																														
MRT (hr)	N Min - Max	2 40.7-56.6	2 91.7-114.9																														
					Pharmacokinetic parameters of M3 after oral administration of NETU-PALO FDC (300 mg/0.5 mg) in subjects with severe hepatic impairment and matching healthy subjects																												
					<table><thead><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th></th><th>Severe hepatic impairment</th><th>Normal hepatic function</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 2266-5507</td><td>2 4387-5168</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 2607-7505</td><td>2 6077-9270</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>N Min - Max</td><td>2 22.8-61.4</td><td>2 55.5-55.7</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 4.50-24</td><td>2 4.50-24</td></tr><tr><td>T_{1/2} (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 74.5-103.7</td><td>2 93.4-575.5</td></tr><tr><td>MRT (hr)</td><td>N Min - Max</td><td>2 887.2-1057</td><td>2 159.6-227.9</td></tr></tbody></table>	Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function	AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 2266-5507	2 4387-5168	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 2607-7505	2 6077-9270	C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 22.8-61.4	2 55.5-55.7	T _{max} (hr)	N Min - Max	2 4.50-24	2 4.50-24	T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 74.5-103.7	2 93.4-575.5	MRT (hr)	N Min - Max	2 887.2-1057	2 159.6-227.9
Pharmacokinetic parameter		Severe hepatic impairment	Normal hepatic function																														
AUC _{last} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 2266-5507	2 4387-5168																														
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	N Min - Max	2 2607-7505	2 6077-9270																														
C _{max} (ng/mL)	N Min - Max	2 22.8-61.4	2 55.5-55.7																														
T _{max} (hr)	N Min - Max	2 4.50-24	2 4.50-24																														
T _{1/2} (hr)	N Min - Max	2 74.5-103.7	2 93.4-575.5																														
MRT (hr)	N Min - Max	2 887.2-1057	2 159.6-227.9																														

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-6 及び In-Text Table 11.4-8 改変

表 2.7.2.6.4-1 薬物動態試験の要約（特別な患者集団）（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果
NETU (NETU-10-10) (海外) 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物 動態の検討	非盲検	肝障害患者及 び健康成人 (各 18 名)	Point estimates and 90% CI for NETU pharmacokinetics
					Least squares geometric mean ratio
					Pharmacokinetic parameter Hepatic impairment Point estimate (%) 90% CI (%)
					Lower limit Upper limit
					AUC _{inf} Mild/healthy 119.14 70.87 200.29
					Moderate/healthy 243.15 144.64 408.77
					Severe/healthy 244.57 86.54 691.18
					AUC _{last} Mild/healthy 128.43 86.44 190.82
					Moderate/healthy 188.32 126.75 279.81
					Severe/healthy 200.80 90.95 443.28
					C _{max} Mild/healthy 111.12 69.57 177.50
					Moderate/healthy 169.93 106.38 271.43
					Severe/healthy 180.90 70.90 461.55
					CL/F Mild/healthy 83.94 49.93 141.11
					Moderate/healthy 41.13 24.46 69.14
					Severe/healthy 40.89 14.47 115.56

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR In-Text Table 11.4-11 改変

表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約

第 5.3.4.1.3 項 NP16602 CSR Table 6 及び Appendix 6 改変

表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態／薬力学結果					
NETU (NP16602) (海外) 第 5.3.4.1.3 項	1	アポモルヒ ネ誘発嘔吐 時の NETU の制吐作用 の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 用量漸増	健康成人 (32 名)	Relationship between NETU plasma concentration and degree of nausea induced by 50 µg/kg apomorphine					
					NS _{AUC}					
					Plasma NETU concentration	0 ng/mL	≤50 ng/mL	51-100 ng/mL	101-300 ng/mL	>300 ng/mL
					N	8	6	6	6	6
					Mean	2207.9	1469.8	3089.8	3480.2	4117.8
					SD	1505.9	1189.5	1373.7	1652.8	1933.2
					Median	2016.0	1188.0	3045.8	3796.3	3922.5
					Range	170.0 - 5435.0	10.0 - 3399.0	1184.0 - 5164.0	1551.5 - 5840.0	2030.0 - 6527.0
					p-value*		0.3852	0.3009	0.1398	0.0305
					NS _{AUC} : Area under the nausea degree-time curve (from time 0 to 90 minutes) * p-value for each concentration group least square means compared to placebo using t-test					

第 5.3.4.1.3 項 NP16602 CSR Table 8 改変

表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態／薬力学結果																																																						
NETU (NETU-06-08) (海外) 第 5.3.4.1.2 項	1	血漿中 NETU 濃度 と NK ₁ 受容 体占有率の 関連の検討	ランダム化 非盲検	健康成人 男性 (6 名)	Summary of pharmacokinetic/pharmacodynamic variables estimated from a sigmoid E _{max} model describing the relationship between NK ₁ receptor occupancy (%) and NETU plasma concentration																																																						
					Brain region	E _{max}		EC ₅₀		Gamma (γ)		(%)	CV*	(μg/L)	CV*		CV*	Lateral temporal cortex	86.1	9.6	0.2	420.1	0.5	129.4	Medial temporal cortex	66.0	8.8	1.4	375.4	0.8	177.5	Striatum	93.0	3.4	10.2	14.5	1.1	21.6	Occipital cortex	98.9	1.4	2.7	60.4	1.2	38.7	Frontal Cortex	92.4	2.5	2.2	102.7	1.0	58.4	Anterior cingulate	91.4	3.3	1.1	389.7	1.1	160.6
						Brain region	E _{max}		EC ₅₀		Gamma (γ)																																																
					(%)		CV*	(μg/L)	CV*		CV*																																																
					Lateral temporal cortex	86.1	9.6	0.2	420.1	0.5	129.4																																																
					Medial temporal cortex	66.0	8.8	1.4	375.4	0.8	177.5																																																
					Striatum	93.0	3.4	10.2	14.5	1.1	21.6																																																
					Occipital cortex	98.9	1.4	2.7	60.4	1.2	38.7																																																
					Frontal Cortex	92.4	2.5	2.2	102.7	1.0	58.4																																																
					Anterior cingulate	91.4	3.3	1.1	389.7	1.1	160.6																																																
Receptor occupancy (%) = (E _{max} * Conc _{PET} ^γ)/(EC ₅₀ ^γ + Conc _{PET} ^γ) (Conc _{PET} : NETU mean plasma concentration at the PET scans) *Calculated as the standard error divided by the parameter value (%)																																																											
Summary of pharmacokinetic parameters of NETU orally administered by dose																																																											
<table><tr><th></th><th>NETU 100 mg (n=2)</th><th>NETU 300 mg (n=2)</th><th>NETU 450 mg (n=2)</th></tr><tr><td>Parameter</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{last} (ng·hr/mL)</td><td>4016 ± 559</td><td>12752 ± 4211</td><td>14638 ± 1282</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>185.9 ± 41.9</td><td>559.3 ± 13.0</td><td>615.4 ± 77.6</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>5.56 (5.00 - 6.12)</td><td>5.74 (5.50 - 5.98)</td><td>5.74 (5.50 - 5.98)</td></tr></table>							NETU 100 mg (n=2)	NETU 300 mg (n=2)	NETU 450 mg (n=2)	Parameter				AUC _{last} (ng·hr/mL)	4016 ± 559	12752 ± 4211	14638 ± 1282	C _{max} (ng/mL)	185.9 ± 41.9	559.3 ± 13.0	615.4 ± 77.6	T _{max} (hr)	5.56 (5.00 - 6.12)	5.74 (5.50 - 5.98)	5.74 (5.50 - 5.98)																																		
	NETU 100 mg (n=2)	NETU 300 mg (n=2)	NETU 450 mg (n=2)																																																								
Parameter																																																											
AUC _{last} (ng·hr/mL)	4016 ± 559	12752 ± 4211	14638 ± 1282																																																								
C _{max} (ng/mL)	185.9 ± 41.9	559.3 ± 13.0	615.4 ± 77.6																																																								
T _{max} (hr)	5.56 (5.00 - 6.12)	5.74 (5.50 - 5.98)	5.74 (5.50 - 5.98)																																																								
Mean (SD) except for T _{max} showing median (range)																																																											

第 5.3.4.1.2 項 NETU-06-08 CSR Table 8 及び Table 15 改変

表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態／薬力学結果							
NETU (NETU-07-20) (海外) 第 5.3.4.1.1 項	1	NETU 及び PALO の ECG への影 響 (Thorough QT 試験)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 (非盲検実 薬対照) ダブルダミー 並行群間	健康成人 (97 名)	Estimate of the slope of the relationship between plasma concentration (NETU, M1, M2 and M3) and the predicted QTc change at C _{max} based on linear mixed model							
					QT Parameter	Slope of plasma concentration		p-value	Predicted QTc (msec) at average C _{max} [*]	One-sided upper 95% confidence bound of predicted QTc (msec)	Overall Model Fit	
					NETU	QTcI	0.0013	0.0009	0.1267	4.3405	5.1975	<.0001
						QTcF	0.0021	0.0009	0.0173	2.9322	3.7119	<.0001
						QTcB	0.0012	0.0012	0.2872	-0.8029	0.1517	<.0001
						QT	0.0043	0.0015	0.0052	10.5103	11.962	<.0001
					M1	QTcI	0.0271	0.0119	0.0229	4.3213	5.1349	<.0001
						QTcF	0.0158	0.0117	0.1770	2.5895	3.3103	<.0001
						QTcB	-0.0023	0.0153	0.8819	-1.1439	-0.2689	<.0001
						QT	0.0486	0.0205	0.0177	10.0070	11.370	<.0001
					M2	QTcI	-0.0034	0.0023	0.1466	3.5732	4.4754	<.0001
						QTcF	0.0010	0.0023	0.6565	2.5323	3.3680	<.0001
						QTcB	0.0022	0.0031	0.4837	-0.8404	0.2063	<.0001
						QT	0.0000	0.0040	0.9955	9.4299	10.959	<.0001
					M3	QTcI	0.0249	0.0073	0.0007	4.7759	5.6500	<.0001
						QTcF	0.0216	0.0072	0.0028	3.0750	3.8573	<.0001
						QTcB	0.0063	0.0094	0.5062	-0.9213	0.0309	<.0001
						QT	0.0563	0.0126	0.0000	11.1833	12.669	<.0001
					* 532.4 ng/mL for NETU, 42.9 ng/mL for M1, 195.7 ng/mL for M2, and 83.7 ng/mL for M3 QTc: Corrected QT interval; QTcI: Individual-specific corrected QT interval QTcF: QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula; QTcB: QT interval corrected for heart rate by Bazett's formula							

第 5.3.4.1.1 項 NETU-07-20 CSR In-Text-Table 11.4-4, Table 14.2.3.25, Table 14.2.3.26 及び Table 14.2.3.27 改変

表 2.7.2.6.5-1 薬物動態／薬力学試験の要約（続き）

被験薬 (試験番号) (地域) 添付場所	開発 相	試験の目的	試験 デザイン	対象	薬物動態結果					
NETU (NETU-07-20) (海外) 第 5.3.4.1.1 項	1	NETU 及び PALO の ECG への影 響 (Thorough QT 試験)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 (非盲検実 薬対照) ダブルダミー 並行群間	健康成人 (97 名)	Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters for NETU, M1, M2, and M3 after Treatment b2					
					Pharmacokinetic parameter	Statistic	NETU N=48	M1 N=48	M2 N=48	M3 N=48
					AUC _{last} (ng-hr/mL)	Mean (SD)	4587 (1939)	927.5 (361.1)	941.8 (472.8)	1488 (593.2)
						gMean (gSD)	4079 (1.712)	832.5 (1.719)	827.3 (1.722)	1348 (1.642)
						Median	4655	946.7	864.8	1470
						Min - Max	923.5 - 9138	94.21 - 1729	196.8 - 2740	245.3 - 3079
					C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	253.9 (122.0)	25.77 (9.848)	113.8 (62.76)	50.95 (20.18)
						gMean (gSD)	218.7 (1.833)	23.55 (1.594)	96.94 (1.842)	46.73 (1.559)
						Median	261.8	26.35	112.5	54.23
						Min - Max	40.58 - 537.9	4.905 - 50.15	18.02 - 347.9	13.06 - 119.1
					T _{max} (hr)	Mean (SD)	5.799 (2.747)	16.48 (8.443)	3.718 (0.923)	11.62 (5.299)
						gMean (gSD)	5.218 (1.589)	14.54 (1.668)	3.580 (1.342)	10.70 (1.490)
						Median	4.170	14.17	4.170	10.17
						Min - Max	2.170 - 10.18	5.170 - 36.17	2.170 - 5.200	4.170 - 23.68
					Treatment b2: 200 mg NETU and 0.5 mg PALO					
					Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters for NETU, M1, M2, and M3 after Treatment b3					
					Pharmacokinetic parameter	Statistic	NETU N=49	M1 N=49	M2 N=49	M3 N=49
					AUC _{last} (ng-hr/mL)	Mean (SD)	14369 (6720)	2262 (894.6)	2578 (1453)	3344 (1400)
						gMean (gSD)	12213 (1.925)	2007 (1.766)	2155 (1.908)	2981 (1.707)
						Median	15779	2458	2369	3439
						Min - Max	1834 - 28055	309.7 - 3787	357.0 - 6006	652.4 - 6356
					C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	816.2 (456.6)	60.50 (23.97)	279.9 (164.7)	117.5 (56.17)
						gMean (gSD)	647.7 (2.205)	53.71 (1.763)	227.8 (2.024)	101.5 (1.822)
						Median	805.7	63.41	253.5	106.7
						Min - Max	82.43 - 1794	8.433 - 99.13	30.45 - 630.5	19.02 - 252.1
T _{max} (hr)	Mean (SD)	6.580 (2.604)	21.32 (10.80)	4.196 (0.692)	12.69 (5.964)					
	gMean (gSD)	6.104 (1.474)	17.82 (1.948)	4.131 (1.208)	11.51 (1.555)					
	Median	5.170	23.67	4.170	10.17					
	Min - Max	4.170 - 10.18	5.170 - 47.72	2.170 - 6.170	4.170 - 23.72					
Treatment b3: 600 mg NETU and 1.50 mg PALO										

第 5.3.4.1.1 項 NETU-07-20 CSR In-Text-Table 11.5-2 及び In-Text-Table 11.5-3 改変

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）**

2.7.3 臨床的有効性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次	2
略号一覧表	5
2.7.3 臨床的有効性	6
2.7.3.1 背景及び概観	6
2.7.3.1.1 試験デザイン	10
2.7.3.1.2 対象患者	12
2.7.3.1.3 治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法	14
2.7.3.1.4 制吐処置（レスキュー）の規定	16
2.7.3.1.5 有効性の評価項目	17
2.7.3.1.6 解析方法	20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	27
2.7.3.2.1 国内 10057020 試験（評価）	27
2.7.3.2.2 国内 10057030 試験（評価）	30
2.7.3.2.3 国内 10057040 試験（評価）	40
2.7.3.2.4 海外 NEPA-15-18 試験（参考）	41
2.7.3.2.5 海外 NEPA-17-05 試験（参考）	43
2.7.3.2.6 海外 NETU-07-07 試験（参考）	44
2.7.3.2.7 海外 NETU-08-18 試験（参考）	45
2.7.3.2.8 海外 NETU-10-29 試験（参考）	46
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	47
2.7.3.3.1 試験対象集団	47
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	64
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	71
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性	72
2.7.3.6 参考文献	72
2.7.3.7 付録	73

図一覧

図 2.7.3.2.2.1-1 イベント発現時間の解析（治療成功期間）（FAS）（10057030）	36
図 2.7.3.2.2.1-2 最初の嘔吐性事象発現までの時間（FAS）（10057030）	37
図 2.7.3.2.2.1-3 最初の制吐処置実施までの時間（FAS）（10057030）	37

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧	7
表 2.7.3.1.2-1 主な組み入れ基準	12
表 2.7.3.1.2-2 主な除外基準	13
表 2.7.3.1.2-3 目標症例数及び割付調整因子	14

表 2.7.3.1.3-1	治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法	15
表 2.7.3.1.4-1	制吐処置（レスキュー）の規定	17
表 2.7.3.1.5-1	有効性の評価項目及び評価時期の定義	18
表 2.7.3.1.5-2	有効性の評価項目	19
表 2.7.3.1.6-1	解析対象集団の定義	21
表 2.7.3.1.6-2	有効性の解析方法	22
表 2.7.3.2.1-1	全期間 Complete Response 率の群間比較（FAS）（10057020）	27
表 2.7.3.2.1-2	Complete Response 率（FAS）（10057020）	28
表 2.7.3.2.1-3	時期別悪心なしの割合（FAS）（10057020）	28
表 2.7.3.2.1-4	全期間 Complete Response 率の群間比較 [FAS（6 例除外）] （10057020）	29
表 2.7.3.2.1-5	Complete Response 率 [FAS（6 例除外）]（10057020）	29
表 2.7.3.2.1-6	時期別悪心なしの割合 [FAS（6 例除外）]（10057020）	30
表 2.7.3.2.2.1-1	全期間 Complete Response 率の群間比較（FAS）（10057030）	31
表 2.7.3.2.2.1-2	Complete Response 率（FAS）（10057030）	32
表 2.7.3.2.2.1-3	時期別悪心なしの割合（FAS）（10057030）	33
表 2.7.3.2.2.1-4	時期別 Complete Protection 率（FAS）（10057030）	33
表 2.7.3.2.2.1-5	時期別 Total Control 率（FAS）（10057030）	34
表 2.7.3.2.2.1-6	時期別嘔吐性事象なしの割合（FAS）（10057030）	34
表 2.7.3.2.2.1-7	時期別有意な悪心なしの割合（FAS）（10057030）	35
表 2.7.3.2.2.1-8	時期別制吐処置なしの割合（FAS）（10057030）	35
表 2.7.3.2.2.2-1	Complete Response 率（FAS-R）（10057030）	38
表 2.7.3.2.2.2-2	時期別悪心なしの割合（FAS-R）（10057030）	39
表 2.7.3.2.3-1	Complete Response 率（FAS）（10057040）	41
表 2.7.3.2.3-2	時期別悪心なしの割合（FAS）（10057040）	41
表 2.7.3.2.4-1	全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率（FAS） （NEPA-15-18）	42
表 2.7.3.2.5-1	全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率（FAS） （NEPA-17-05）	44
表 2.7.3.2.6-1	全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率（Modified FAS） （NETU-07-07）	45
表 2.7.3.2.7-1	1 コースでの遅発期、急性期及び全期間の Complete Response 率 （FAS）（NETU-08-18）	46
表 2.7.3.2.8-1	1 コースでの遅発期、急性期及び全期間の Complete Response 率 （FAS）（NETU-10-29）	47
表 2.7.3.3.1.1-1	投与中止例及び中止理由（登録例）（10057020）	48
表 2.7.3.3.1.1-2	投与中止例及び中止理由（登録例）（10057030）	49
表 2.7.3.3.1.1-3	投与中止例及び中止理由（登録例-R）（10057030）	49
表 2.7.3.3.1.1-4	投与中止例及び中止理由（登録例）（10057040）	50
表 2.7.3.3.1.2-1	患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057020）	51
表 2.7.3.3.1.2-2	患者背景（疾患特性）（FAS）（10057020）	52

表 2.7.3.3.1.2-3	患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057030）	53
表 2.7.3.3.1.2-4	患者背景（疾患特性）（FAS）（10057030）	54
表 2.7.3.3.1.2-5	患者背景（人口統計学的基準値）（FAS-R）（10057030）	55
表 2.7.3.3.1.2-6	患者背景（疾患特性）（1 コース）（FAS-R）（10057030）	56
表 2.7.3.3.1.2-7	患者背景（疾患特性）（2 コース）（FAS-R）（10057030）	57
表 2.7.3.3.1.2-8	患者背景（疾患特性）（3 コース）（FAS-R）（10057030）	58
表 2.7.3.3.1.2-9	患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057040）	59
表 2.7.3.3.1.2-10	患者背景（疾患特性）（FAS）（10057040）	60
表 2.7.3.3.1.3-1	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（FAS）（10057020）	61
表 2.7.3.3.1.3-2	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（FAS）（10057030）	62
表 2.7.3.3.1.3-3	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（治験薬投与例-R）（10057030）	62
表 2.7.3.3.1.3-4	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（FAS）（10057040）	63
表 2.7.3.3.1.4-1	制吐剤の要約（FAS）（10057020）	63
表 2.7.3.3.1.4-2	制吐剤の要約（FAS）（10057030）	63
表 2.7.3.3.1.4-3	制吐剤の要約（治験薬投与例-R）（10057030）	64
表 2.7.3.3.1.4-4	制吐剤の要約（FAS）（10057040）	64
表 2.7.3.3.2.1-1	Complete Response 率（FAS）（10057020 及び 10057030）	64
表 2.7.3.3.2.2-1	Complete Response 率（FAS 及び FAS-R）（10057030 及び NEPA-15-18）	66
表 2.7.3.3.3.1-1	背景因子別全期間 CR 率（FAS）（10057030）	67
表 2.7.3.3.3.2-1	割付調整因子（性別・年齢区分）別の全期間 CR 率（FAS）（10057030）	68
表 2.7.3.3.3.2-2	割付調整因子（施設）別の全期間 CR 率（FAS）（10057030）	68

略号一覧表

略号	内容
5-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
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
CP	Complete protection : 嘔吐性事象なし, 制吐処置なし, 有意な悪心なし
CR	Complete response : 嘔吐完全抑制 (嘔吐性事象なし, 制吐処置なし)
FAS	Full analysis set
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
LOCF	Last observation carried forward
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy : 中等度催吐性抗悪性腫瘍薬
NETU	Netupitant : ネットピタント
NETU-PALO FDC	Netupitant/palonosetron fix dose combination : NETU-PALO 用量固定配合剤
NK ₁	Neurokinin 1
PALO	Palonosetron hydrochloride : パロノセトロン塩酸塩
Pro-NETU	Fosnetupitant chloride hydrochloride : ホスネット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ット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
TC	Total control : 嘔吐性事象なし, 制吐処置なし, 悪心なし
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)

2.7.3 臨床的有効性

本項での Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩、以下、本剤）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。

2.7.3.1 背景及び概観

本剤の高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）投与に伴う化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）に対する有効性は、シスプラチン（CDDP）投与患者を対象に、パロノセトロン塩酸塩（PALO）及びデキサメタゾンを併用し、二重盲検下で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）に対する非劣性〔主要評価項目：HEC 投与開始後 0～120 時間での全期間嘔吐完全抑制〔Complete Response（CR：嘔吐性事象なし、制吐処置なし）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。

本剤は、

されることから、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）も評価試験とした。なお、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）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、本剤及び PALO 注射剤との用量固定配合剤〔Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）〕、並びに経口剤のネツピタント（NETU）及び PALO 経口剤との用量固定配合剤〔NETU-PALO 用量固定配合剤（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 経口剤の第 3 相試験の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、中等度催吐性抗悪性腫瘍薬（MEC）投与患者を対象に NETU 及び PALO の用量固定配合剤の有効性及び安全性を評価した海外 NETU-08-18 試験並びに海外 NETU-10-29 試験は、本剤の活性本体 NETU の MEC 投与患者に対する有効性及び安全性を評価していることから参考試験とし、必要に応じて結果を示した。

有効性の評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧

資料区分 開発相 地域 添付場所	試験番号 試験デザイン	対象 用法・用量 コース数	主要評価項目 副次評価項目	有効性評価対象例
評価 2 国内 第 5.3.5.1.1 項	10057020 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	HEC 投与患者 Day 1 に Pro-NETU (81 mg 又は 235 mg) 又はプラセボを 30 分かけて点滴静脈内投与した. 1 コース	主要：全期間 CR 率 副次：CR 率, 悪心なしの割合, 安全性, 薬物動態, 等	FAS : 584 名 内訳 Pro-NETU 81 mg : 195 名 Pro-NETU 235 mg : 195 名, プラセボ : 194 名
評価 3 国内 第 5.3.5.1.2 項	10057030 (単回投与パート) 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照 (繰り返し投与パート) 多施設共同 非盲検 非対照	HEC 投与患者 (単回投与パート) Day 1 に Pro-NETU 235 mg 又はホスアプレピタントを 30 分かけて点滴静脈内投与した. 1 コース (繰り返し投与パート) Day 1 に Pro-NETU 235 mg を 30 分かけて点滴静脈内投与した. 最大 3 コース	主要： (単回投与パート) 全期間 CR 率 (繰り返し投与パート) 安全性 副次： (単回投与パート) CR 率, 悪心なしの割合, 安全性, 等 (繰り返し投与パート) CR 率, 悪心なしの割合, 等	(単回投与パート) FAS : 785 名 内訳 Pro-NETU : 392 名 ホスアプレピタント : 393 名 (繰り返し投与パート) FAS-R : 1 コース 126 名 2 コース 101 名 3 コース 83 名

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

資料区分 開発相 地域 添付場所	試験番号 試験デザイン	対象 用法・用量 コース数	主要評価項目 副次評価項目	有効性評価対象例
評価 3 国内 第 5.3.5.1.3 項	10057040 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間	AC/EC 投与患者 Day 1 に Pro-NETU 235 mg 又はホスアプレピ タントを 30 分かけて点滴静脈内投与した。 1 コース	主要：安全性 副次：CR 率，悪心なしの割合，等	FAS：100 名 内訳 Pro-NETU：51 名， ホスアプレピタント：49 名
参考 2 海外 第 5.3.5.1.5 項	NETU-07-07 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 に PALO 単独，PALO+NETU（100 mg，200 mg，又は 300 mg）又はアプレピタ ントを経口投与した。 1 コース	主要：全期間 CR 率 副次：CR 率，悪心なしの割合，安全性，等	FAS：677 名 内訳 PALO 単独：136 名 PALO+NETU 100 mg：135 名 PALO+NETU 200 mg：137 名 PALO+NETU 300 mg：135 名 アプレピタント：134 名
参考 3 海外 第 5.3.5.1.6 項	NEPA-15-18 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	HEC 投与患者 Day 1 に Pro-NETU-PALO FDC を点滴静脈内 投与，又は NETU-PALO FDC を経口投与し た。 最大 4 コース	主要：安全性 副次：CR 率，等	FAS：404 名 内訳 Pro-NETU-PALO FDC：203 名 NETU-PALO FDC：201 名

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

資料区分 開発相 地域 添付場所	試験番号 試験デザイン	対象 用法・用量 コース数	主要評価項目 副次評価項目	有効性評価対象例
参考 3b 海外 第 5.3.5.1.9 項	NEPA-17-05 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	AC/EC 投与患者 Day 1 に Pro-NETU-PALO FDC を点滴静脈内 投与、又は NETU-PALO FDC を経口投与し た。 最大 4 コース	主要：安全性 副次：CR 率、等	FAS：402 名 内訳 Pro-NETU-PALO FDC：200 名 NETU-PALO FDC：202 名
参考 3 海外 第 5.3.5.1.7 項	NETU-08-18 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	MEC 投与患者 Day 1 に NETU-PALO FDC 又は PALO を経口 投与した。 最大 6 コース	主要：遅発期 CR 率 副次：CR 率、安全性、等	FAS：1449 名 内訳 NETU-PALO FDC：724 名 PALO：725 名
参考 3 海外 第 5.3.5.1.8 項	NETU-10-29 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	HEC 又は MEC 投与患者 Day 1 に NETU-PALO FDC 又はアプレピタン トを経口投与した。 最大 6 コース	主要：安全性 副次：CR 率、等	FAS：412 名 内訳 NETU-PALO FDC：309 名 アプレピタント：103 名

AC/EC：ドキソルビン／エビルビン及びシクロホスファミド，CDDP：シスプラチン，CR：嘔吐完全抑制，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍薬，FAS：Full analysis set，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍薬，NETU：ネツピタント，PALO：パロノセトロン塩酸塩，Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩，FDC：用量固定配合剤

2.7.3.1.1 試験デザイン

(1) 国内 10057020 試験

本試験は、CDDP 投与患者を対象に本剤（81 mg 又は 235 mg）を単回点滴静脈内投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態を評価する、プラセボ対照二重盲検ランダム化第 2 相試験であった。

先行して実施した NETU 経口剤の国内 10052020 試験では、CDDP 又は AC/EC 投与患者に PALO 及びデキサメタゾン併用下で NETU（30 mg, 100 mg, 又は 300 mg）を投与したときの有効性を検討したが、用量反応性は確認できなかった。また、国内 10052020 試験では、NETU の各用量間で有効性に大きな差異はみられなかったが、プラセボ群が設定されておらず、NETU の PALO 及びデキサメタゾンに対する上乗せ効果は不明であった。一方、海外 NETU-07-07 試験では、HEC 投与患者に PALO 及びデキサメタゾン併用下で NETU（100 mg, 200 mg, 又は 300 mg）を投与したときの有効性が検討された。NETU 100～300 mg は PALO 単独群よりも有意に高い有効性が確認され、副次評価項目を含めた有効性の各指標についても評価した結果、NETU 300 mg は他の 2 用量と比べて優位性がみられた。NETU の安全性は用量間で明らかな差異がなかったため、海外では臨床推奨用量として 300 mg が選択され、当該用量で承認された。したがって、本試験での検討用量として、海外 NETU-07-07 試験でプラセボに対する上乗せ効果が確認され、NETU 100 mg 及び 300 mg と同程度の暴露量を示すことが確認されている、本剤 81 mg 及び 235 mg の 2 用量を設定した。併用するデキサメタゾンの用法・用量は、健康成人を対象とした本剤とデキサメタゾンの薬物相互作用試験（海外 PNET-13-63 試験）の結果から、本剤 235 mg までの用量であればデキサメタゾンの曝露量がデキサメタゾン 20 mg 単独投与時の曝露量を大きく超えることはなく、さらに 20 mg 未満であればデキサメタゾンの有効性に明らかな用量依存性はないと報告されている¹ことから、本剤 81 mg に併用するデキサメタゾン用量を本剤 235 mg に揃えた場合でも両群に対するデキサメタゾンの影響は大きく異ならないと考えた。したがって、併用するデキサメタゾンの用法・用量は国内制吐薬適正使用ガイドライン²に準じ、Pro-NETU 群は Day 1 に 9.9 mg、プラセボ群は 13.2 mg、Day 2～4 は両群ともに 6.6 mg を静脈内投与と設定した。

(2) 国内 10057030 試験

本試験は、CDDP 投与患者を対象に本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性をホスアプレピタントと比較する二重盲検ランダム化の単回投与パートと、本剤を繰り返し点滴静脈内投与したとき（最大 3 コース）の有効性及び安全性を評価する非盲検単アームの繰り返し投与パートとの、2 つのパートから成る第 3 相試験であった。

国内 10057020 試験では、全期間 CR 率において Pro-NETU 81 mg 群はプラセボ群に対して統計的に有意な差を示すことができなかったが、Pro-NETU 235 mg 群は有意な差を示し、良好な安全性が確認されたことから、本試験の投与量を 235 mg に設定した。また、併用するデキサメタゾンの用法・用量は、国内 10057020 試験と同様、国内制吐薬適正使用ガイドライン²に準じ両群とも Day 1 に 9.9 mg、Day 2～4 は 6.6 mg を静脈内投与した。

本試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E8「臨床試験の一般指針について」（医薬審第 380 号，平成 10 年 4 月 21 日）、及び ICH ガイドライン E9「臨床試験のための統計的原則」（医薬審第 1047 号，平成 10 年 11 月 30 日）を参考に、デザインした。単回投与パートでは、評価のバイアスを回避するために患者をランダム化し、二重盲検下で実薬を対照とし比

較する試験デザインが適切と考えた。単回投与パートで実薬を対照とすることについて、ICH ガイドライン E10「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（医薬審第 136 号，平成 13 年 2 月 27 日）にプラセボを対照とする場合の問題が記載されている。CINV は、個々の患者にとって延命を目的とする化学療法を行う上での一つの障害であり、十分にコントロールできなければ、化学療法の拒否やコンプライアンス低下により患者の延命に影響を及ぼす可能性がある。また、国内制吐薬適正使用ガイドライン²では、HEC に対して Neurokinin 1 (NK₁) 受容体拮抗薬、5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体拮抗薬、及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法が推奨されており、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³。このため、本試験の単回投与パートで [] 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 NK₁ 受容体拮抗薬であるホスアプレピタント（注射剤）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。また、繰り返し投与パートは、ICH ガイドライン E8「臨床試験の一般指針について」にある安全性プロファイルの確立を目的として位置付けた。

海外 NEPA-15-18 試験では、HEC に対し Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤が投与される妥当な期間として、治験実施計画書で許容したレジメン（CDDP 等）から 4 コースと設定された。また、先行して実施した NETU-PALO 用量固定配合剤の海外 NETU-10-29 試験でも、複数コースで繰り返し投与され、HEC（主に CDDP）のサブグループ解析では約 70%が 4 コースに到達したが、5 コースには約 40%しか移行しなかった。これらを背景に、海外 NEPA-15-18 試験は 4 コースで実施することを米国食品医薬品局に了承された。なお、海外 NEPA-15-18 試験では、Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤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ず、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。

(3) 国内 10057040 試験

本試験は、AC/EC 投与患者を対象に本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与したときの安全性等を評価する二重盲検ランダム化第 3 相試験であった。

国内制吐薬適正使用ガイドライン²では、NK₁ 受容体拮抗薬は CDDP を含めた HEC に対して、その使用が推奨されている。NK₁ 受容体拮抗薬である本剤は、 [] され、 [] があると考え、本試験の対象とした。

AC/EC 療法時のホスアプレピタントの安全性に関する情報（有害事象発現割合等）について、本邦では承認申請を目的とした臨床試験からの報告はなく、 [] と考え、ホスアプレピタントを参考群とした。

また、本剤の投与量は、国内 10057030 試験と同様の理由で 235 mg に設定した。デキサメタゾンの用法・用量は、AC/EC 療法時の 2 日目以降のデキサメタゾンの上乗せ効果は証明されていないとの国内制吐薬適正使用ガイドライン²に準じ、両群ともそれぞれ 9.9 mg を 1 日目のみに静脈内投与することとした。

2.7.3.1.2 対象患者

国内 10057020 試験, 10057030 試験及び 10057040 試験の主な組み入れ基準, 及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.1.2-1 及び表 2.7.3.1.2-2 に示した.

表 2.7.3.1.2-1 主な組み入れ基準

組み入れ基準	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
化学療法歴	悪性腫瘍と診断され, 化学療法未施行例又は「軽度 (催吐性) リスク」以下 (催吐頻度< 30%) に分類されている薬剤が投与された (内分泌療法としてのホルモン剤の使用, がん治療目的以外の抗悪性腫瘍薬の使用及び膀胱癌に対する膀胱内注入療法は化学療法とみなさない)		
予定される化学療法	HEC (CDDP ≥ 70 mg/m ²) を含む化学療法が計画されている		HEC (AC 又は EC) を含む化学療法が計画されている
臓器機能	登録前 7 日以内の臨床検査で下記の基準を満たしている <ul style="list-style-type: none"> 好中球数 ≥ 1500 /mm³ 血小板数 ≥ 100000 /mm³ AST 及び ALT < 施設基準値上限 $\times 2.5$ (肝転移が画像上確認されている場合は < 施設基準値上限 $\times 5.0$) 総ビリルビン \leq 施設基準値上限 $\times 1.5$ 		
	・ Ccr ≥ 50 mL/min (実測値又は計算値)	・ Ccr ≥ 60 mL/min (実測値又は計算値)	・ 血清クレアチニン \leq 施設基準値上限 $\times 1.5$
Performance Status	Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group scale) が 0~1 である		

AC : ドキソルビシン + シクロホスファミド, ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, Ccr : クレアチニンクリアランス, CDDP : シスプラチン, EC : エピルビシン + シクロホスファミド, HEC : 高度催吐性抗悪性腫瘍薬

表 2.7.3.1.2-2 主な除外基準

除外基準	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
嘔吐性事象／悪心	嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 1 日以内に認められる	嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 7 日以内に認められる	嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 1 日以内に認められる
既往歴	NK ₁ 受容体拮抗薬，5-HT ₃ 受容体拮抗薬又はデキサメタゾンに対して過敏症の既往がある		
投与歴	<ul style="list-style-type: none"> 過去に本剤又は NETU の投与歴がある NK₁ 受容体拮抗薬又は 5-HT₃ 受容体拮抗薬を登録前 7 日以内に投与した 	<ul style="list-style-type: none"> 過去に NK₁ 受容体拮抗薬の投与を受けた 5-HT₃ 受容体拮抗薬を登録前 7 日以内に投与した 	
	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイドを登録前 3 日以内に投与した（副腎皮質ステロイドの局所作用を目的とした使用は除く） 選択的セロトニン再取り込み阻害薬及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を登録前 2 日以内に投与した 麻薬製剤を登録前 7 日以内に投与した，又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロールが不良である（登録前 8 日以前から用法・用量を変更せずに継続して使用している場合を除く） 他の治験薬の投与を登録前 28 日以内に受けた 		
治療歴	手術又は放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は観察期間中に実施する予定がある（四肢に対する放射線照射を除く）	登録前 7 日以内に手術又は腹部（横隔膜以下）・骨盤への放射線療法を受けた	手術又は放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は観察期間中に実施する予定がある（四肢に対する放射線照射を除く）

5-HT₃ : 5-Hydroxytryptamine₃, NETU : ネットピタント, NK₁ : Neurokinin 1

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験の目標症例数及び割付調整因子を表 2.7.3.1.2-3 に示した。

国内 10057030 試験の繰り返し投与パートでは，単回投与パートを終了した一部の患者を対象とした。

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験は，interactive web response system を用いた中央登録方式で実施した。

表 2.7.3.1.2-3 目標症例数及び割付調整因子

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
目標症例数	585 名	(単回投与パート) 790 名 (繰り返し投与パート) 120 名	100 名
割付比率	1 : 1 : 1	(単回投与パート) 1 : 1	1 : 1
割付調整因子	年齢区分 (55 歳未満, 55 歳以上) 性別 (男性, 女性)	(単回投与パート) 年齢区分 (55 歳未満, 55 歳以上) 性別 (男性, 女性) 施設	年齢区分 (55 歳未満, 55 歳以上) 施設

2.7.3.1.3 治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法

国内 10057020 試験, 10057030 試験, 及び 10057040 試験の治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法を表 2.7.3.1.3-1 に示した.

国内 10057030 試験の繰り返し投与パートは, 中止基準に該当するまで最大 3 コース継続した.

国内 10057040 試験は, 本剤とホスアプレピタントのプラセボ, 又は本剤のプラセボとホスアプレピタントのいずれかを投与するダブルダミー法であった.

表 2.7.3.1.3-1 治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
治験薬の投与量	本剤 81 mg 又は 235 mg プラセボ	(単回投与パート) 本剤 235 mg ホスアプレピタント 150 mg (繰り返し投与パート) 本剤 235 mg	本剤 235 mg ホスアプレピタント 150 mg
併用薬の投与量	PALO 0.75 mg デキサメタゾン Day 1 : 9.9 mg (Pro-NETU 群) 又は 13.2 mg (プラセボ群), Day 2~4 : 6.6 mg	(単回投与パート) PALO 0.75 mg デキサメタゾン Day 1 : 9.9 mg, Day 2~4 : 6.6 mg (繰り返し投与パート) PALO 0.75 mg デキサメタゾン Day 1 : 9.9 mg, Day 2~4 : 6.6 mg (静脈内投与) 又は 8 mg (経口投与)	PALO 0.75 mg デキサメタゾン 9.9 mg
投与方法	治験薬投与日 (Day 1) に治験薬 (本剤又はプラセボ) の投与開始時刻を起点 (0 分) として, 治験薬及び PALO を 30 分 (±5 分) かけて点滴静脈内投与した. デキサメタゾンは, Day 1 の治験薬投与開始から 60 分後までの間に投与した. また, Day 2~4 は午前中にデキサメタゾンを静脈内投与又は点滴静脈内投与した. CDDP は患者ごとに決められた投与量 (≥ 70 mg/m ²) を Day 1 の治験薬投与開始 60 分後 (±5 分) から点滴静脈内投与し	(単回投与パート) 治験薬投与日 (Day 1) に, Pro-NETU 群は本剤, PALO, 及びデキサメタゾンを混合し, 30 分 (±5 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を 30 分 (±5 分) かけて点滴静脈内投与し, PALO 及びデキサメタゾン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 (±5 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	治験薬投与日 (Day 1) に, Pro-NETU 群は, ホスアプレピタント (プラセボ) を 30 分 (±5 分) かけて点滴静脈内投与後に, 本剤, PALO, 及びデキサメタゾンを混合し, 30 分 (±5 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を 30 分 (±5 分) かけて点滴静脈内投与後に, 本剤 (プラセボ), PALO, 及びデキサメタゾンを混合し, 30 分 (±5 分) かけて点滴静脈内投与した. 本剤又は本剤 (プラセボ) 投与

表 2.7.3.1.3-1 治験薬及び併用薬の投与量並びに投与方法（続き）

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
投与方法	た。ただし、デキサメタゾンの投与終了以降に投与した。	分後（±5 分）から CDDP の投与を開始した。また、Day 2～4 はデキサメタゾン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（0 分）とし、本剤、PALO、及びデキサメタゾンを混合し、30 分（±5 分）かけて点滴静脈内投与した。本剤投与終了 30 分後（±5 分）に CDDP の投与を開始した。また、Day 2～4 はデキサメタゾンを静脈内投与又は点滴静脈内投与、又は経口投与した。	終了後に AC/EC の投与を開始した。
投与期間	1 コース	（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

AC/EC：ドキシソルビシン／エピルビシン及びシクロホスファミド，CDDP：シスプラチン，PALO：パロノセトロン塩酸塩，Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩

2.7.3.1.4 制吐処置（レスキュー）の規定

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験の制吐処置（レスキュー）の規定を表 2.7.3.1.4-1 に示した。

表 2.7.3.1.4-1 制吐処置（レスキュー）の規定

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
制吐処置の規定	制吐処置は Day 1 の CDDP 投与開始から 168 時間後まで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（アプレピタント、ホスアプレピタント、PALO 及びデキサメタゾンを使用した制吐処置及び有効性観察期間中の嘔吐性事象又は悪心予防を目的とした薬剤の使用は禁止）	制吐処置は有効性観察期間中（各コースの Day 1 の CDDP 投与開始から 168 時間後までの期間）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（アプレピタント、ホスアプレピタント、PALO 及びデキサメタゾン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）	制吐処置は Day 1 の AC/EC 投与開始から 120 時間後まで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（アプレピタント、ホスアプレピタント、PALO 及びデキサメタゾン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）
悪心に対する制吐処置	「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、薬剤を処方した		
		有効性観察期間を通院治療下で実施し、医師による制吐処置判断が困難な場合に限り、患者判断での制吐処置の実施を許容した。	

AC/EC：ドキシソルビシン／エピルビシン及びシクロホスファミド，CDDP：シスプラチン，PALO：パロノセトロン塩酸塩

2.7.3.1.5 有効性の評価項目

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験での有効性の評価項目及び評価時期の定義，並びに各試験の有効性の評価項目を，それぞれ表 2.7.3.1.5-1 及び表 2.7.3.1.5-2 に示した。

主に HEC 投与開始から 24 時間ごとに患者自身が記録した治験日記を基に，悪心及び嘔吐性事象を評価した。治験日記には，有効性観察期間中に発現した嘔吐性事象の発現状況（24 時間ごとの初回の嘔吐性事象の発現日時及び発現回数），及び悪心を記載することとした。

表 2.7.3.1.5-1 有効性の評価項目及び評価時期の定義

有効性の評価項目	定義
嘔吐完全抑制 Complete Response (CR)	規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく、制吐処置を実施していない 悪心の程度は問わない
Complete Protection (CP)	規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく、制吐処置を実施していない、かつ悪心がない又は程度が軽度である
Total Control (TC)	規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく、制吐処置を実施していない、かつ悪心がない
嘔吐性事象なし	規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない
悪心なし	規定の期間中に悪心がない
有意な悪心なし	規定の期間中に悪心がない又は軽度である
治療成功期間 (TTF：初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間)	Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として、最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施のいずれか早い時間 (評価期間：HEC 投与開始から 120 時間後又は 168 時間後まで)
初回嘔吐性事象発現までの時間	Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として、最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間 (評価期間：HEC 投与開始から 120 時間後又は 168 時間後まで)
初回制吐処置までの時間	Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として、制吐処置を実施するまでの時間 (評価期間：HEC 投与開始から 120 時間後又は 168 時間後まで)
有効性評価での全期間	HEC 投与開始後 0～120 時間
有効性評価での急性期	HEC 投与開始後 0～24 時間
有効性評価での遅発期	HEC 投与開始後 24～120 時間

HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍薬

表 2.7.3.1.5-2 有効性の評価項目

評価項目	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
主要評価項目	全期間 CR 率	(単回投与パート) 全期間 CR 率 (繰り返し投与パート) 有害事象及び副作用の発現割合	副作用の発現割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 急性期, 遅発期, 0~168 時間, 及び 24~168 時間の CR 率 全期間, 急性期, 遅発期, 0~168 時間, 及び 24~168 時間の以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ✓ CP 率 ✓ TC 率 ✓ 嘔吐性事象なしの割合 ✓ 有意な悪心なしの割合 ✓ 悪心なしの割合 ✓ 制吐処置なしの割合 TTF 初回嘔吐性事象発現までの時間 初回制吐処置までの時間 	(単回投与パート) <ul style="list-style-type: none"> 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, 及び遅発期, 0~168 時間, 24~168 時間, 及び 120~168 時間の以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ✓ CP 率 ✓ TC 率 ✓ 嘔吐性事象なしの割合 ✓ 有意な悪心なしの割合 ✓ 悪心なしの割合 ✓ 制吐処置なしの割合 TTF 初回嘔吐性事象発現までの時間 初回制吐処置までの時間 	<ul style="list-style-type: none"> 全期間, 急性期, 及び遅発期の以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ✓ CR 率 ✓ CP 率 ✓ TC 率 ✓ 嘔吐性事象なしの割合 ✓ 有意な悪心なしの割合 ✓ 悪心なしの割合 ✓ 制吐処置なしの割合 TTF 初回嘔吐性事象発現までの時間 初回制吐処置までの時間

表 2.7.3.1.5-2 有効性の評価項目（続き）

評価項目	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
主な副次 評価項目		（繰り返し投与パート） <ul style="list-style-type: none"> ・ 全期間，急性期，遅発期，0～168 時間，24～168 時間，及び 120～168 時間の以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 ✓ 制吐処置なしの割合 ・ TTF ・ 初回嘔吐性事象発現までの時間 ・ 初回制吐処置までの時間 	

AC/EC：ドキシソルビシン／エピルビシン及びシクロホスファミド，CR：嘔吐完全抑制（Complete response：嘔吐性事象なし，制吐処置なし），CDDP：シスプラチン，CP：Complete Protection（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし），TC：Total Control（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし），TTF：治療成功期間

2.7.3.1.6 解析方法

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験の解析対象集団の定義及び有効性の解析方法を，それぞれ表 2.7.3.1.6-1 及び表 2.7.3.1.6-2 に示した．

表 2.7.3.1.6-1 解析対象集団の定義

解析対象 集団	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
登録例	登録されたすべての患者の集団	(単回投与パート, 登録例) 登録されたすべての患者の集団 (繰り返し投与パート, 登録例-R) 繰り返し投与パートに登録されたすべての患者の集団	登録されたすべての患者の集団
治験薬投与 例	登録例のうち, 治験薬が投与された患者の集団	(単回投与パート, 治験薬投与例) 登録例のうち, 単回投与パートにおいて治験薬が投与されたすべての患者の集団 (繰り返し投与パート, 治験薬投与例-R) 登録例-R のうち, 繰り返し投与パートにおいて本剤を 1 回以上投与されたすべての患者の集団	登録例のうち, 治験薬が投与されたすべての患者の集団
FAS	治験薬投与例のうち, 以下に該当する患者の集団 ・ PALO 及びデキサメタゾンが投与された ・ Day 1 に規定された用量の CDDP が投与された	(単回投与パート, FAS) 治験薬投与例のうち, Day 1 に PALO, デキサメタゾン, 及び CDDP が投与された患者の集団 (繰り返し投与パート, FAS-R) 治験薬投与例-R のうち, PALO, デキサメタゾン, 及び本剤の混合液が 1 回以上投与され, かつ投与されたコースの Day 1 に CDDP が投与された患者の集団	治験薬投与例のうち, Day 1 に PALO, デキサメタゾン, 及び AC/EC が投与された患者の集団

AC/EC : ドキソルビシン/エピルビシン及びシクロホスファミド, CDDP : シスプラチン, FAS : Full analysis set, PALO : パロノセトロン塩酸塩

表 2.7.3.1.6-2 有効性の解析方法

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
主要解析対象	FAS	(単回投与パート) FAS (繰り返し投与パート) FAS-R	FAS
主要評価項目の有効性解析	<p>治療群及び割付調整因子（性別及び年齢区分）を共変量としたロジスティック回帰により，各群における全期間 CR 率の最小二乗平均を推定し，有意水準両側 5%で Pro-NETU 81 mg 群とプラセボ群，及び Pro-NETU 235 mg 群とプラセボ群の群間比較をそれぞれ行った．全体の有意水準が両側 5%となるよう検定の多重性を Hochberg の方法を用いて調整した．なお，CR 率とは各評価時点すべてにおいて，CR の条件に当てはまった患者の割合を指し，そのときの分母は解析対象集団とした．</p>	<p>(単回投与パート)</p> <p>本邦では，CDDP 投与患者に対し，PALO 及びデキサメタゾン併用下でホスアプレピタントとプラセボを比較した試験は実施されておらず，同じ状況での上乗せ効果（エフェクトサイズ）に関する十分な情報はない．したがって，エフェクトサイズについて，より精度の高い情報を得るために複数の臨床試験成績を考慮することとし，CDDP 投与患者を対象に国内で実施された，ホスアプレピタント⁴及びアプレピタント⁵の 2 つの臨床試験成績に基づき推定した．これら 2 試験でのプラセボ群との全期間 CR 率の点推定値の差について，各試験の症例数で重み付けして統合した結果，点推定値の差（エフェクトサイズ）は 18.5%であり，これを踏まえホスアプレピタントのエフェクトサイズを 20%と見積もった．なお，当該エフェクトサイズは，アプレピタントの海外臨床試験でみられたエフェクトサイズ 20.4%⁶とほぼ同様であった．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</p>	-

表 2.7.3.1.6-2 有効性の解析方法（続き）

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
主要評価項目の有効性解析		<p>マージンを 10% (20% × 50%) に設定した。この値は 2 試験を層としたプラセボ群に対する共通全期間 CR 率差の Newcombe の方法⁷で算出した 95% CI の信頼下限 10.8%ともほぼ同値である。</p> <p>Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分及び性別）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% CI を算出した。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することとした。</p> <p>この判定基準が従う仮説は下記のとおりであった。</p> <p>非劣性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 帰無仮説：本剤の全期間 CR 率 - ホスアプレピタントの全期間 CR 率 ≤ -10% ・ 対立仮説：本剤の全期間 CR 率 - ホスアプレピタントの全期間 CR 率 > -10% 	

表 2.7.3.1.6-2 有効性の解析方法（続き）

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
主要評価項目の有効性解析		<p>優越性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 帰無仮説：本剤の全期間 CR 率 - ホスアプレピタントの全期間 CR 率 $\leq 0\%$ ・ 対立仮説：本剤の全期間 CR 率 - ホスアプレピタントの全期間 CR 率 $> 0\%$ 	
副次評価項目の有効性解析	<p>主に以下の解析を行った。なお、各期間の CR の評価の有無及び CR 率の定義は主要評価項目と同様の取り扱いとした。また、CP, TC, 嘔吐性事象なし、悪心なし及び有意な悪心なしについても同様に扱った。</p> <p>(1) HEC 投与開始後急性期、遅発期、0～168 時間、及び 24～168 時間の CR 率を投与群別に算出し、その 95%CI を推定した。</p> <p>(2) CP 率について、(1)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(3) TC 率について、(1)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(4) 嘔吐性事象なしの患者の割合について、(1)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p>	<p>(単回投与パート)</p> <p>主に以下の解析を行った。なお、各期間の CR の評価の有無、及び CR 率の定義は主要評価項目と同様の取り扱いとした。また、CP, TC, 嘔吐性事象なし、悪心なし、有意な悪心なし、及び制吐処置なしについても同様に扱った。</p> <p>(1) Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の遅発期における悪心なしの患者の割合の差を Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分及び性別）で層別して算出し、正規分布を仮定した検定を行った。</p> <p>(2) 急性期、遅発期、0～168 時間、24～168 時間、及び 120～168 時間の CR 率を投与群別に算出し、その 95% CI を推定した。</p>	<p>主に以下の解析を行った。なお、CR 率、CP 率、TC 率は各評価時点すべてで各条件に当てはまった患者の割合を指し、そのときの分母は解析対象集団とした。なお、欠測した評価時点では条件に当てはまらなかったものとみなした。</p> <p>(1) 年齢で標準化した AC/EC 投与開始後急性期、遅発期及び全期間の CR 率を投与群別に算出し、その 95% CI を推定した。</p> <p>(2) (1) の解析について、年齢で標準化しなかった場合についても同様に実施した。</p> <p>(3) CP 率について、(2) と同様の解析を行った。</p> <p>(4) TC 率について、(2) と同様の解析を行った。</p> <p>(5) 嘔吐性事象なしの患者の割合について、(2) と同様の解析を行った。</p>

表 2.7.3.1.6-2 有効性の解析方法（続き）

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
副次評価項目の有効性解析	<p>(5) 悪心なしの患者の割合について、(1)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(6) 有意な悪心なしの患者の割合について、(1)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(7) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し、Median 及び 95%CI を推定した。</p> <p>(8) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し、Median 及び 95%CI を推定した。</p> <p>(9) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて初回制吐処置実施までの時間の曲線を作成し、Median 及び 95%CI を推定した。</p>	<p>(3) CP 率について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(4) TC 率について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(5) 嘔吐性事象なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(6) 悪心なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(7) 有意な悪心なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(8) 制吐処置なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。また、全期間における解析も実施した。</p> <p>(9) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し、Median 及び 95% CI を推定した。</p>	<p>(6) 悪心なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。</p> <p>(7) 有意な悪心なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。</p> <p>(8) 制吐処置なしの患者の割合について、(2)と同様の解析を行った。</p> <p>(9) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し、Median 及び 95% CI を推定した。</p> <p>(10) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し、Median 及び 95% CI を推定した。</p> <p>(11) 投与群別に、Kaplan-Meier 法を用いて初回制吐処置実施までの時間の曲線を作成し、Median 及び 95% CI を推定した。</p>

表 2.7.3.1.6-2 有効性の解析方法（続き）

	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験
副次評価項目の有効性解析		<p>(10) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．</p> <p>(11) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて制吐処置実施までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．</p> <p>（繰り返し投与パート）</p> <p>FAS-R を対象として，単回投与パートと同様の解析をコースごとに行った．ただし，(1) の解析は除いた．</p>	

AC/EC：ドキシソルビシン／エピルビシン及びシクロホスファミド，CDDP：シスプラチン，CI：信頼区間，CR：嘔吐完全抑制（Complete response：嘔吐性事象なし，制吐処置なし），CP：Complete protection（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし），FAS：Full analysis set，LOCF：Last observation carried forward，PALO：パロノセトロン塩酸塩，Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩，TC：Total control（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし），TTF：治療成功期間

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内 10057020 試験（評価）

登録例 594 名のうち、治験薬投与例は 587 名（Pro-NETU 81 mg 群：197 名，Pro-NETU 235 mg 群：195 名，プラセボ群：195 名），Full analysis set（FAS）は 584 名（Pro-NETU 81 mg 群：195 名，Pro-NETU 235 mg 群：195 名，プラセボ群：194 名）であった。

FAS を対象として、治療群及び登録時の割付調整因子（性別及び年齢区分）を共変量としたロジスティック回帰分析を用いて割付調整因子で標準化した全期間 CR 率（Standardized LS mean）を推定し、プラセボ群に対する Pro-NETU 81 mg 群と Pro-NETU 235 mg 群の優越性を検討した結果を表 2.7.3.2.1-1 に示した。

標準化した全期間 CR 率は、Pro-NETU 81 mg 群で 63.8%，Pro-NETU 235 mg 群で 76.8%，プラセボ群で 54.7% であった。Pro-NETU 81 mg 群とプラセボ群の差 [95%信頼区間（CI）] は 9.1%（-0.4%～18.6%）であり、統計的に有意な差を示すことができなかった（ $p = 0.061$ ）。Pro-NETU 235 mg 群とプラセボ群の差は 22.0%（13.0%～31.0%）であり、プラセボに対して有意な差を示した（ $p < 0.001$ ）。

表 2.7.3.2.1-1 全期間 Complete Response 率の群間比較（FAS）（10057020）

Group	LS Mean (%) *	LS Mean Difference (%)	95%CI (%)	97.5%CI (%) †	P value	Statistical Significance #
		Pro-NETU - Placebo	Pro-NETU - Placebo	Pro-NETU - Placebo		
Pro-NETU 81 mg	63.8	9.1	-0.4 - 18.6	-1.8 - 20.0	0.061	Not Significant
Pro-NETU 235 mg	76.8	22.0	13.0 - 31.0	11.7 - 32.3	p<0.001	Significant
Placebo	54.7	-	-			

Analysis population: Full Analysis Set
Registration

Logistic model with Group (Pro-NETU81mg, Pro-NETU235mg, Placebo), gender (Male, Female), age category (≥ 55 , < 55) as explanatory variables.

* LS Mean stands for CR rate adjusted by marginal standardization

† 97.5% CI is used in the case that alpha level of 0.025 is used

Statistical significance was determined by Hochberg method. The procedure was in the following.

1. Each test is judged as statistical significant if the larger P value ≤ 0.05 . Otherwise, the test with larger P value is judged as not statistical significant and the procedure moves to 2.

2. The test with the smaller P value is judged as statistical significant if the smaller P value ≤ 0.025 . Otherwise, the test with the smaller P value is judged as not statistical significant.

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.1-1

FAS を対象とした、急性期、遅発期、全期間、0～168 時間、及び 24～168 時間の CR 率を表 2.7.3.2.1-2 に示した。

急性期 CR 率（95% CI）は、Pro-NETU 81 mg 群で 89.2%（84.0%～93.2%），Pro-NETU 235 mg 群で 96.4%（92.7%～98.5%），プラセボ群で 84.0%（78.1%～88.9%）（以下同順），遅発期 CR 率はそれぞれ 66.7%（59.6%～73.2%），77.4%（70.9%～83.1%），及び 55.7%（48.4%～62.8%），0～168 時間の CR 率はそれぞれ 60.0%（52.8%～66.9%），74.9%（68.2%～80.8%），及び 52.1%（44.8%～59.3%），24～168 時間の CR 率はそれぞれ 62.6%（55.4%～69.4%），75.4%（68.7%～81.3%），及び 53.1%（45.8%～60.3%）であった。Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群のいずれの時点での CR 率も、プラセボ群よりも高かった。

表 2.7.3.2.1-2 Complete Response 率 (FAS) (10057020)

		Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
Period		N (%)	N (%)	N (%)
Acute Phase	N (%)	174 (89.2)	188 (96.4)	163 (84.0)
	95%CI (%)	84.0-93.2	92.7-98.5	78.1-88.9
Delayed Phase	N (%)	130 (66.7)	151 (77.4)	108 (55.7)
	95%CI (%)	59.6-73.2	70.9-83.1	48.4-62.8
Overall Phase	N (%)	124 (63.6)	150 (76.9)	106 (54.6)
	95%CI (%)	56.4-70.3	70.4-82.6	47.4-61.8
0-168h	N (%)	117 (60.0)	146 (74.9)	101 (52.1)
	95%CI (%)	52.8-66.9	68.2-80.8	44.8-59.3
24-168h	N (%)	122 (62.6)	147 (75.4)	103 (53.1)
	95%CI (%)	55.4-69.4	68.7-81.3	45.8-60.3

Analysis population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2

FAS を対象とした，時期別悪心なしの割合を表 2.7.3.2.1-3 に示した．

悪心なしの割合は，Pro-NETU 81 mg 群では，急性期，0～168 時間，及び 24～168 時間でプラセボ群より高かった．一方，Pro-NETU 235 mg 群では，急性期，遅発期，全期間，0～168 時間，及び 24～168 時間のいずれでもプラセボ群より高かった．

表 2.7.3.2.1-3 時期別悪心なしの割合 (FAS) (10057020)

		Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
Period				
Acute Phase	N (%)	144 (73.8)	155 (79.5)	139 (71.6)
	95%CI (%)	67.1 - 79.9	73.1 - 84.9	64.8 - 77.9
Delayed Phase	N (%)	80 (41.0)	110 (56.4)	80 (41.2)
	95%CI (%)	34.0 - 48.3	49.1 - 63.5	34.2 - 48.5
Overall Phase	N (%)	77 (39.5)	101 (51.8)	77 (39.7)
	95%CI (%)	32.6 - 46.7	44.5 - 59.0	32.8 - 46.9
0-168h	N (%)	75 (38.5)	95 (48.7)	74 (38.1)
	95%CI (%)	31.6 - 45.7	41.5 - 56.0	31.3 - 45.4
24-168h	N (%)	78 (40.0)	104 (53.3)	77 (39.7)
	95%CI (%)	33.1 - 47.2	46.1 - 60.5	32.8 - 46.9

Analysis population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.2.5-1 改変

FAS を対象とした，時期別 CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，有意な悪心なしの割合，制吐処置なしの割合，及びイベント発現時間の解析（TTF，最初の嘔吐性事象発現までの時間，及び最初の制吐処置実施までの時間）を第 5.3.5.1.1 項に示した．

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 名を除いた集団で主要評価項目及び主な副次評価項目の再解析を行ったところ、主評価時と同様の結果であった（第 5.3.5.1.1 項 追加統計解析報告書 2.0 版，作成日：20 年 月 日）。なお，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 2.7.3.2.1-4 全期間 Complete Response 率の群間比較 [FAS (6 例除外)] (10057020)

Registration		LS Mean Difference (%)		95%CI (%)	97.5%CI (%) †	P value	Statistical Significance #
Group	LS Mean (%) *	Pro-NETU - Placebo	Pro-NETU - Placebo	Pro-NETU - Placebo	Pro-NETU - Placebo		
Pro-NETU 81 mg	63.6	8.9	-0.7 - 18.5	-2.0 - 19.8	0.068		Not Significant
Pro-NETU 235 mg	77.0	22.3	13.2 - 31.3	11.9 - 32.6	p<0.001		Significant
Placebo	54.7	-	-				

Logistic model with Group (Pro-NETU81mg, Pro-NETU235mg, Placebo), gender (Male, Female), age category (>= 55, <55) as explanatory variables.

* LS Mean stands for CR rate adjusted by marginal standardization

† 97.5% CI is used in the case that alpha level of 0.025 is used

Statistical significance was determined by Hochberg method. The procedure was in the following.

1. Each test is judged as statistical significant if the larger P value <= 0.05. Otherwise, the test with larger P value is judged as not statistical significant and the procedure moves to 2.

2. The test with the smaller P value is judged as statistical significant if the smaller P value <= 0.025. Otherwise, the test with the smaller P value is judged as not statistical significant.

Analysis Set:FAS

第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20 年 月 日）RT-1-1421-010T-FAS-M2

表 2.7.3.2.1-5 Complete Response 率 [FAS (6 例除外)] (10057020)

		Pro-NETU 81 mg (N=194)	Pro-NETU 235 mg (N=192)	Placebo (N=192)
Period	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Acute Phase	N(%)	173 (89.2)	186 (96.9)	161 (83.9)
	95%CI(%)	83.9 - 93.2	93.3 - 98.8	77.9 - 88.8
Delayed Phase	N(%)	129 (66.5)	149 (77.6)	107 (55.7)
	95%CI(%)	59.4 - 73.1	71.0 - 83.3	48.4 - 62.9
Overall Phase	N(%)	123 (63.4)	148 (77.1)	105 (54.7)
	95%CI(%)	56.2 - 70.2	70.5 - 82.8	47.4 - 61.9
0-168h	N(%)	116 (59.8)	144 (75.0)	100 (52.1)
	95%CI(%)	52.5 - 66.8	68.3 - 81.0	44.8 - 59.3
24-168h	N(%)	121 (62.4)	145 (75.5)	102 (53.1)
	95%CI(%)	55.1 - 69.2	68.8 - 81.4	45.8 - 60.3

Analysis Set:FAS

第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20 年 月 日）RT-1-1421-040T-FAS-M2 改変

表 2.7.3.2.1-6 時期別悪心なしの割合 [FAS (6 例除外)] (10057020)

Period		Pro-NETU 81 mg (N=194)	Pro-NETU 235 mg (N=192)	Placebo (N=192)
Acute Phase	N(%)	143 (73.7)	153 (79.7)	137 (71.4)
	95%CI(%)	66.9 - 79.8	73.3 - 85.1	64.4 - 77.6
Delayed Phase	N(%)	79 (40.7)	108 (56.3)	79 (41.1)
	95%CI(%)	33.7 - 48.0	48.9 - 63.4	34.1 - 48.5
Overall Phase	N(%)	76 (39.2)	99 (51.6)	76 (39.6)
	95%CI(%)	32.3 - 46.4	44.3 - 58.8	32.6 - 46.9
0-168h	N(%)	74 (38.1)	93 (48.4)	73 (38.0)
	95%CI(%)	31.3 - 45.4	41.2 - 55.7	31.1 - 45.3
24-168h	N(%)	77 (39.7)	102 (53.1)	76 (39.6)
	95%CI(%)	32.8 - 46.9	45.8 - 60.3	32.6 - 46.9

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20 年 月 日） RT-1-1421-080T-M2 改変

2.7.3.2.2 国内 10057030 試験（評価）

2.7.3.2.2.1 単回投与パート

登録例 795 名のうち、治験薬投与例及び FAS は 785 名（Pro-NETU 群：392 名、ホスアプレピタント群：393 名）であった。

FAS を対象に、Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分及び性別）で層別した全期間 CR 率の群間差について、Newcombe の方法を用いて両側 95% CI を算出し、Pro-NETU 群のホスアプレピタント群に対する非劣性を検討した結果を表 2.7.3.2.2.1-1 に示した。また、非劣性が検証された場合には、閉検定手順に従って、優越性の検定を行った。

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。Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の全期間 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、ホスアプレピタント群に対する Pro-NETU 群の非劣性が検証された。また、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、全期間 CR 率は Pro-NETU 群の方がホスアプレピタント群に比べ高かったが、群間差の 95% CI の下限値が 0%を上回らなかったため、優越性は検証されなかった。

表 2.7.3.2.2.1-1 全期間 Complete Response 率の群間比較 (FAS) (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

FAS を対象として、急性期、遅発期、全期間、0～168 時間、24～168 時間、及び 120～168 時間の CR 率を表 2.7.3.2.2.1-2 に示した。

CR 率 (95% CI) は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、全期間では 75.3% (70.7%～79.4%)、71.0% (66.2%～75.4%) であり、急性期で 93.9% (91.0%～96.0%)、92.6% (89.6%～95.0%)、遅発期で 76.8% (72.3%～80.9%)、72.8% (68.1%～77.1%) であり、いずれの時期においても、ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群の方が高かった。CDDP 投与開始後 168 時間まで評価したときの CR 率は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、0～168 時間では 73.2%、66.9%、24～168 時間では 74.5%、68.4% 及び 120～168 時間では 86.5%、81.4% であり、いずれも Pro-NETU 群の方が高かった。

ホスアプレピタント群における PALO 及びデキサメタゾンの投与タイミング別での全期間 CR 率は、ホスアプレピタント投与前の患者で 73.7% (101/137 名)、ホスアプレピタント投与後の患者で 69.5% (178/256 名) であり、PALO 及びデキサメタゾンの投与タイミング別でのホスアプレピタントの全期間 CR 率は類似していた。

表 2.7.3.2.2.1-2 Complete Response 率 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Prior to Fosaprepitant* (N=137)	Posterior to Fosaprepitant* (N=256)
Acute Phase	N (%)	368 (93.9)	364 (92.6)	132 (96.4)	232 (90.6)
	95% CI (%)	91.0-96.0	89.6-95.0		
Delayed Phase	N (%)	301 (76.8)	286 (72.8)	101 (73.7)	185 (72.3)
	95% CI (%)	72.3-80.9	68.1-77.1		
Overall Phase	N (%)	295 (75.3)	279 (71.0)	101 (73.7)	178 (69.5)
	95% CI (%)	70.7-79.4	66.2-75.4		
0-168h	N (%)	287 (73.2)	263 (66.9)	96 (70.1)	167 (65.2)
	95% CI (%)	68.5-77.5	62.0-71.6		
24-168h	N (%)	292 (74.5)	269 (68.4)	96 (70.1)	173 (67.6)
	95% CI (%)	69.9-78.7	63.6-73.0		
120-168h	N (%)	339 (86.5)	320 (81.4)	118 (86.1)	202 (78.9)
	95% CI (%)	82.7-89.7	77.2-85.1		

Analysis Set: Full Analysis Set

*Timing of PALO / DEX administration

This percentage is the unadjusted CR rate.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1 改変

FAS を対象に、時期別悪心なしの割合を表 2.7.3.2.2.1-3 に示した。

悪心なしの割合 (95% CI) は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、全期間では 51.3% (46.2%~56.3%)、48.3% (43.3%~53.4%) であり、急性期で 75.8% (71.2%~79.9%)、80.4% (76.1%~84.2%)、遅発期で 53.3% (48.2%~58.3%)、50.1% (45.1%~55.2%) であり、全期間及び遅発期においてホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群の方が高かった。CDDP 投与開始後 168 時間まで評価したときの悪心なしの割合は、0~168 時間では 47.7%、46.3%、24~168 時間では 49.7%、47.8%及び 120~168 時間では 70.2%、67.4%であり、いずれも Pro-NETU 群の方が高かった。

表 2.7.3.2.2.1-3 時期別悪心なしの割合 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	297 (75.8)	316 (80.4)
	95% CI (%)	71.2-79.9	76.1-84.2
Delayed Phase	N (%)	209 (53.3)	197 (50.1)
	95% CI (%)	48.2-58.3	45.1-55.2
Overall Phase	N (%)	201 (51.3)	190 (48.3)
	95% CI (%)	46.2-56.3	43.3-53.4
0-168h	N (%)	187 (47.7)	182 (46.3)
	95% CI (%)	42.7-52.8	41.3-51.4
24-168h	N (%)	195 (49.7)	188 (47.8)
	95% CI (%)	44.7-54.8	42.8-52.9
120-168h	N (%)	275 (70.2)	265 (67.4)
	95% CI (%)	65.4-74.6	62.6-72.0

Analysis Set: Full Analysis Set

This percentage is the unadjusted rate with no nausea.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.6-1 改変

FAS を対象として、時期別 CP 率、TC 率、及び嘔吐性事象なしの割合をそれぞれ表 2.7.3.2.2.1-4、表 2.7.3.2.2.1-5、及び表 2.7.3.2.2.1-6 に示した。

Pro-NETU 群の CP 率、TC 率、及び嘔吐性事象なしの割合は、急性期（CP 率及び TC 率を除く）、遅発期、全期間、0～168 時間、24～168 時間、及び 120～168 時間のいずれでもでホスアプレピタント群より高かった。

表 2.7.3.2.2.1-4 時期別 Complete Protection 率 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	354 (90.3)	357 (90.8)
	95% CI (%)	86.9-93.0	87.5-93.5
Delayed Phase	N (%)	286 (73.0)	276 (70.2)
	95% CI (%)	68.3-77.3	65.4-74.7
Overall Phase	N (%)	276 (70.4)	268 (68.2)
	95% CI (%)	65.6-74.9	63.3-72.8
0-168h	N (%)	270 (68.9)	254 (64.6)
	95% CI (%)	64.0-73.4	59.7-69.4
24-168h	N (%)	279 (71.2)	260 (66.2)
	95% CI (%)	66.4-75.6	61.2-70.8
120-168h	N (%)	327 (83.4)	310 (78.9)
	95% CI (%)	79.4-87.0	74.5-82.8

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.3-1 改変

表 2.7.3.2.2.1-5 時期別 Total Control 率 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	296 (75.5)	314 (79.9)
	95% CI (%)	70.9-79.7	75.6-83.7
Delayed Phase	N (%)	205 (52.3)	193 (49.1)
	95% CI (%)	47.2-57.3	44.1-54.2
Overall Phase	N (%)	196 (50.0)	185 (47.1)
	95% CI (%)	44.9-55.1	42.0-52.1
0-168h	N (%)	181 (46.2)	177 (45.0)
	95% CI (%)	41.2-51.2	40.0-50.1
24-168h	N (%)	190 (48.5)	184 (46.8)
	95% CI (%)	43.4-53.5	41.8-51.9
120-168h	N (%)	273 (69.6)	260 (66.2)
	95% CI (%)	64.8-74.2	61.2-70.8

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.4-1 改変

表 2.7.3.2.2.1-6 時期別嘔吐性事象なしの割合 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	371 (94.6)	369 (93.9)
	95% CI (%)	91.9-96.7	91.0-96.0
Delayed Phase	N (%)	325 (82.9)	311 (79.1)
	95% CI (%)	78.8-86.5	74.8-83.0
Overall Phase	N (%)	319 (81.4)	304 (77.4)
	95% CI (%)	77.2-85.1	72.9-81.4
0-168h	N (%)	317 (80.9)	289 (73.5)
	95% CI (%)	76.6-84.6	68.9-77.8
24-168h	N (%)	322 (82.1)	295 (75.1)
	95% CI (%)	78.0-85.8	70.5-79.3
120-168h	N (%)	362 (92.3)	341 (86.8)
	95% CI (%)	89.3-94.8	83.0-90.0

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.5-1 改変

FAS を対象として、時期別有意な悪心なしの割合を表 2.7.3.2.2.1-7 に、時期別制吐処置なしの割合を表 2.7.3.2.2.1-8 に示した。

Pro-NETU 群の有意な悪心なしの割合、及び制吐処置なしの割合は、遅発期、全期間、0～168 時間、24～168 時間、及び 120～168 時間（有意な悪心なしの割合を除く）のいずれでもホスアプレピタント群より高かった。

表 2.7.3.2.2.1-7 時期別有意な悪心なしの割合 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	370 (94.4)	378 (96.2)
	95% CI (%)	91.6-96.4	93.8-97.8
Delayed Phase	N (%)	328 (83.7)	319 (81.2)
	95% CI (%)	79.6-87.2	76.9-84.9
Overall Phase	N (%)	321 (81.9)	315 (80.2)
	95% CI (%)	77.7-85.6	75.9-84.0
0-168h	N (%)	314 (80.1)	307 (78.1)
	95% CI (%)	75.8-83.9	73.7-82.1
24-168h	N (%)	321 (81.9)	310 (78.9)
	95% CI (%)	77.7-85.6	74.5-82.8
120-168h	N (%)	350 (89.3)	351 (89.3)
	95% CI (%)	85.8-92.2	85.8-92.2

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.7-1 改変

表 2.7.3.2.2.1-8 時期別制吐処置なしの割合 (FAS) (10057030)

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	385 (98.2)	387 (98.5)
	95% CI (%)	96.4-99.3	96.7-99.4
Delayed Phase	N (%)	340 (86.7)	332 (84.5)
	95% CI (%)	83.0-89.9	80.5-87.9
Overall Phase	N (%)	339 (86.5)	331 (84.2)
	95% CI (%)	82.7-89.7	80.2-87.7
0-168h	N (%)	328 (83.7)	323 (82.2)
	95% CI (%)	79.6-87.2	78.0-85.8
24-168h	N (%)	329 (83.9)	324 (82.4)
	95% CI (%)	79.9-87.4	78.3-86.1
120-168h	N (%)	354 (90.3)	351 (89.3)
	95% CI (%)	86.9-93.0	85.8-92.2

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.10-1 改変

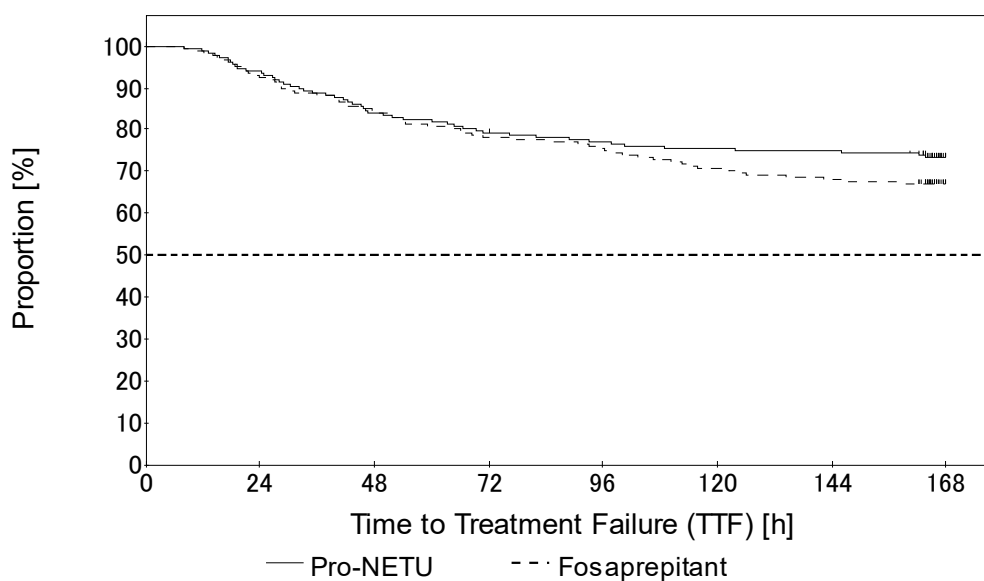
FAS を対象として、治療成功期間（初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）（TTF）を図 2.7.3.2.2.1-1、初回嘔吐性事象発現までの時間を図 2.7.3.2.2.1-2、及び初回制吐処置実施までの期間を図 2.7.3.2.2.1-3 に示した。TTF では最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施、初回嘔吐性事象発現までの時間では最初の嘔吐性事象の発現、及び初回制吐処置実施までの期間では最初の制吐処置の実施をイベントとした。死亡・中止・CDDP 投与開始 168 時間後・CDDP 投与開始 168 時間後までに抗悪性腫瘍薬投与のための予防的制吐処置実施（イベント未発

現時)等を打ち切りとし、CDDP投与開始から最初のイベント発生までの時間を生存時間解析の手法を用いて、投与群ごとにKaplan-Meierプロットで作成した。

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。

初回嘔吐性事象発現までのイベント曲線は48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。

初回制吐処置実施までのイベント曲線は両群間でおおむね同様の推移を示した。



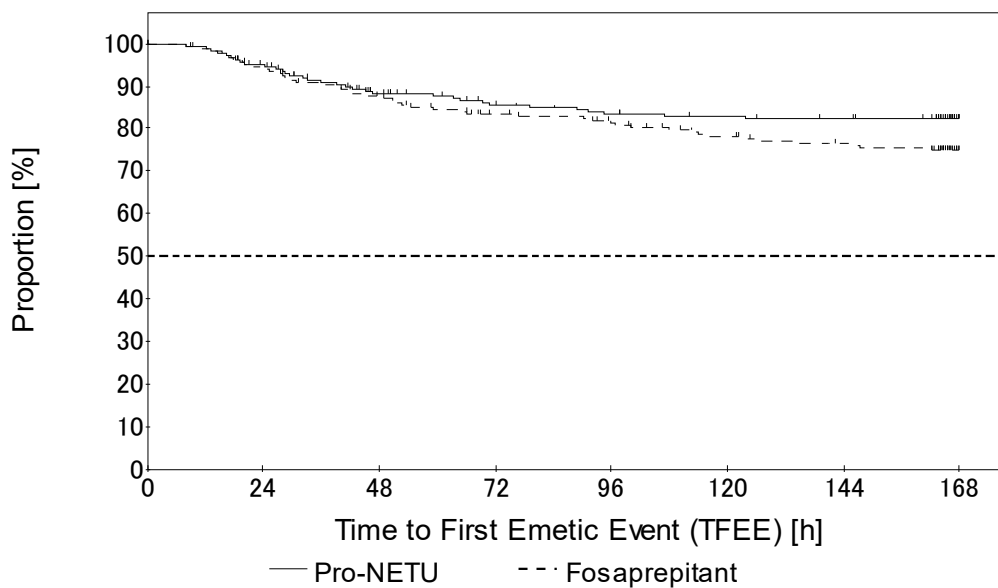
Number at Risk

	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 population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 図 11.4.1.2.1.11.1-1

図 2.7.3.2.2.1-1 イベント発現時間の解析（治療成功期間）（FAS）（10057030）



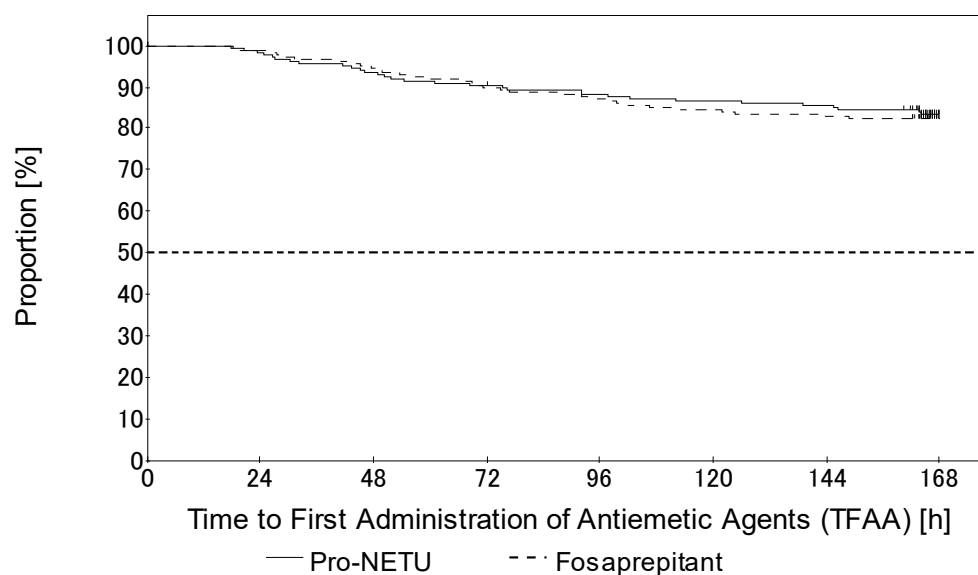
Number at Risk

	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 population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 図 11.4.1.2.1.11.2-1

図 2.7.3.2.2.1-2 最初の嘔吐性事象発現までの時間（FAS）（10057030）



Number at Risk

	Time [h]							
	0	24	48	72	96	120	144	168
Pro-NETU	392	385	366	354	345	338	334	290
Fosaprepitant	393	387	372	353	342	331	325	281

Analysis population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 図 11.4.1.2.1.11.3-1

図 2.7.3.2.2.1-3 最初の制吐処置実施までの時間（FAS）（10057030）

2.7.3.2.2.2 繰り返し投与パート

登録例-R 129 名のうち、治験薬投与例-R 及び FAS-R 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。

FAS-R を対象として、急性期、遅発期、全期間、0～168 時間、24～168 時間、及び 120～168 時間の CR 率（コース別）を表 2.7.3.2.2.2-1 に示した。

時期別 CR 率（95% CI）は、1 コース、2 コース、3 コースの順に、全期間で 81.7%（73.9%～88.1%）、80.2%（71.1%～87.5%）、84.3%（74.7%～91.4%）、急性期で 94.4%（88.9%～97.7%）、96.0%（90.2%～98.9%）、91.6%（83.4%～96.5%）、遅発期で 81.7%（73.9%～88.1%）、81.2%（72.2%～88.3%）、86.7%（77.5%～93.2%）であった。また、CDDP 投与開始後 168 時間まで評価したときの CR 率は、0～168 時間で 77.0%、76.2%、83.1%、24～168 時間で 77.0%、77.2%、85.5%及び 120～168 時間で 88.9%、89.1%、90.4%であった。

いずれの時期においても、各コースの CR 率は単回投与パートとおおむね同程度であり、コース間で大きな差はなかった。

表 2.7.3.2.2.2-1 Complete Response 率（FAS-R）（10057030）

Course	Period	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126)	
		N (%)	95% CI (%)
1	Acute Phase	N (%)	119 (94.4)
		95% CI (%)	88.9-97.7
	Delayed Phase	N (%)	103 (81.7)
		95% CI (%)	73.9-88.1
	Overall Phase	N (%)	103 (81.7)
		95% CI (%)	73.9-88.1
	0-168h	N (%)	97 (77.0)
		95% CI (%)	68.6-84.0
	24-168h	N (%)	97 (77.0)
		95% CI (%)	68.6-84.0
	120-168h	N (%)	112 (88.9)
		95% CI (%)	82.1-93.8
2	Acute Phase	N (%)	97 (96.0)
		95% CI (%)	90.2-98.9
	Delayed Phase	N (%)	82 (81.2)
		95% CI (%)	72.2-88.3
	Overall Phase	N (%)	81 (80.2)
		95% CI (%)	71.1-87.5
	0-168h	N (%)	77 (76.2)
		95% CI (%)	66.7-84.1
	24-168h	N (%)	78 (77.2)
		95% CI (%)	67.8-85.0

表 2.7.3.2.2.2-1 Complete Response 率 (FAS-R) (10057030) (続き)

Course		Period	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126)
3	120-168h	N (%)	90 (89.1)
		95% CI (%)	81.3-94.4
	Acute Phase	N (%)	76 (91.6)
		95% CI (%)	83.4-96.5
	Delayed Phase	N (%)	72 (86.7)
		95% CI (%)	77.5-93.2
	Overall Phase	N (%)	70 (84.3)
		95% CI (%)	74.7-91.4
	0-168h	N (%)	69 (83.1)
		95% CI (%)	73.3-90.5
	24-168h	N (%)	71 (85.5)
		95% CI (%)	76.1-92.3
	120-168h	N (%)	75 (90.4)
		95% CI (%)	81.9-95.7

Analysis Set: Full Analysis Set-R

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.2.1.1-1 改変

FAS-R を対象に、時期別悪心なしの割合（コース別）を表 2.7.3.2.2.2-2 に示した。

悪心なしの割合（95% CI）は、1 コース、2 コース、3 コースの順に、全期間で 57.9%（48.8%～66.7%）、61.4%（51.2%～70.9%）、65.1%（53.8%～75.2%）であり、急性期で 83.3%（75.7%～89.4%）、79.2%（70.0%～86.6%）、84.3%（74.7%～91.4%）、遅発期で 59.5%（50.4%～68.2%）、61.4%（51.2%～70.9%）、66.3%（55.1%～76.3%）であった。CDDP 投与開始後 168 時間まで評価したときの悪心なしの割合は、0～168 時間で 55.6%、60.4%、62.7%、24～168 時間で 57.1%、60.4%、63.9%及び 120～168 時間で 74.6%、76.2%、81.9%であった。

いずれの時期においても、各コースの悪心なしの割合は単回投与パートとおおむね同程度であり、コース間で大きな差はなかった。

表 2.7.3.2.2.2-2 時期別悪心なしの割合 (FAS-R) (10057030)

Course		Period	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126)
1	Acute Phase	N (%)	105 (83.3)
		95% CI (%)	75.7-89.4
	Delayed Phase	N (%)	75 (59.5)
		95% CI (%)	50.4-68.2
	Overall Phase	N (%)	73 (57.9)
		95% CI (%)	48.8-66.7
	0-168h	N (%)	70 (55.6)
		95% CI (%)	46.4-64.4
	24-168h	N (%)	72 (57.1)

表 2.7.3.2.2.2-2 時期別悪心なしの割合 (FAS-R) (10057030) (続き)

Course		Period		Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126)	
		95% CI (%)		48.0-65.9	
2	120-168h	N (%)		94 (74.6)	
		95% CI (%)		66.1-81.9	
	Acute Phase	N (%)		80 (79.2)	
		95% CI (%)		70.0-86.6	
	Delayed Phase	N (%)		62 (61.4)	
		95% CI (%)		51.2-70.9	
	Overall Phase	N (%)		62 (61.4)	
		95% CI (%)		51.2-70.9	
	0-168h	N (%)		61 (60.4)	
		95% CI (%)		50.2-70.0	
	24-168h	N (%)		61 (60.4)	
		95% CI (%)		50.2-70.0	
3	120-168h	N (%)		77 (76.2)	
		95% CI (%)		66.7-84.1	
	Acute Phase	N (%)		70 (84.3)	
		95% CI (%)		74.7-91.4	
	Delayed Phase	N (%)		55 (66.3)	
		95% CI (%)		55.1-76.3	
	Overall Phase	N (%)		54 (65.1)	
		95% CI (%)		53.8-75.2	
	0-168h	N (%)		52 (62.7)	
		95% CI (%)		51.3-73.0	
	24-168h	N (%)		53 (63.9)	
		95% CI (%)		52.6-74.1	
	120-168h	N (%)		68 (81.9)	
		95% CI (%)		72.0-89.5	

Analysis Set: Full Analysis Set-R

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.2.5-1 改変

FAS-R を対象として、コース別での時期別 CP 率、TC 率、嘔吐性事象なしの割合、有意な悪心なしの割合、制吐処置なしの割合、及びイベント発現時間の解析 (TTF、最初の嘔吐性事象発現までの時間、及び最初の制吐処置実施までの時間) を第 5.3.5.1.2 項に示した。

2.7.3.2.3 国内 10057040 試験 (評価)

登録例 102 名のうち、治験薬投与例は 102 名 (Pro-NETU 群 : 52 名, ホスアプレピタント群 : 50 名), FAS は 100 名 (Pro-NETU 群 : 51 名, ホスアプレピタント群 : 49 名) であった。

FAS を対象とした、年齢で標準化した時期別 CR 率を表 2.7.3.2.3-1 に示した。

年齢で標準化した時期別 CR 率 (95% CI) は、急性期では Pro-NETU 群で 71.2% (59.6%～82.8%)、ホスアプレピタント群で 81.1% (70.6%～91.6%)、遅発期では Pro-NETU 群で 51.7% (38.7%～64.6%)、ホスアプレピタント群で 55.5% (41.9%～69.2%) であり、全期間では Pro-NETU 群で 45.9% (33.2%～58.6%)、ホスアプレピタント群で 51.3% (37.3%～65.2%) であった。

表 2.7.3.2.3-1 Complete Response 率 (FAS) (10057040)

Period		Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)
Acute Phase	N (%)	36 (71.2)	40 (81.1)
	95% CI (%)	59.6-82.8	70.6-91.6
Delayed Phase	N (%)	26 (51.7)	27 (55.5)
	95% CI (%)	38.7-64.6	41.9-69.2
Overall Phase	N (%)	23 (45.9)	25 (51.3)
	95% CI (%)	33.2-58.6	37.3-65.2

Analysis Set: Full Analysis Set

時期別 CR 率は年齢で標準化したものを示す。

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.4.1.1.1-1

FAS を対象とした時期別悪心なしの割合を表 2.7.3.2.3-2 に示した。

時期別悪心なしの割合 (95% CI) は、急性期では Pro-NETU 群で 43.1% (29.3%～57.8%)、ホスアプレピタント群で 55.1% (40.2%～69.3%)、遅発期では Pro-NETU 群で 29.4% (17.5%～43.8%)、ホスアプレピタント群で 28.6% (16.6%～43.3%) であり、全期間では Pro-NETU 群で 27.5% (15.9%～41.7%)、ホスアプレピタント群で 26.5% (14.9%～41.1%) であった。

表 2.7.3.2.3-2 時期別悪心なしの割合 (FAS) (10057040)

Period		Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)
Acute Phase	N (%)	22 (43.1)	27 (55.1)
	95% CI (%)	29.3-57.8	40.2-69.3
Delayed Phase	N (%)	15 (29.4)	14 (28.6)
	95% CI (%)	17.5-43.8	16.6-43.3
Overall Phase	N (%)	14 (27.5)	13 (26.5)
	95% CI (%)	15.9-41.7	14.9-41.1

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.4.1.5-1 改変

2.7.3.2.4 海外 NEPA-15-18 試験 (参考)

本試験は、HEC の繰り返し投与を受ける患者を対象に、CINV の予防を目的として、Pro-NETU-PALO FDC (Pro-NETU 235 mg/PALO 0.25 mg) を点滴静脈内投与したときと、NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) を経口投与したときの安全性及び有効性を評価する、二重盲検ランダム化第 3 相試験であった。

主目的は、HEC の 1 コース及び 2 コース以降に、経口デキサメタゾン併用下、Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性とした。副次目的は、Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて点滴静脈内投与したときの NETU-PALO FDC の経口投与に対する、1 コース及び 2 コース以降の有効性を検討した。有効性の評価項目は、全期間、急性期、及び遅発期 CR 率とした。

登録例は、Pro-NETU-PALO FDC 群で 203 名、NETU-PALO FDC 群で 202 名であり、FAS は、それぞれ 203 名及び 201 名であった。

FAS を対象とした、全期間、急性期、及び遅発期 CR 率を表 2.7.3.2.4-1 に示した。

1 コースの急性期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 92.6%、NETU-PALO FDC 群で 90.5%、遅発期 CR 率はそれぞれ 78.3%、87.6%、全期間 CR 率はそれぞれ 76.8%、84.1%であった。2～4 コースの急性期、遅発期、及び全期間 CR 率は、1 コースの結果とほぼ同様であった。1～4 コースの全期間 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が高かった。1 コースの急性期以外は、各コースのいずれの期間でも CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群と比べて NETU-PALO FDC 群の方がわずかに高かった。

表 2.7.3.2.4-1 全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率 (FAS)
(NEPA-15-18)

Cycle Phase	IV NEPA FDC (N=203) n (%) [95%CI] ^a	Oral NEPA FDC (N=201) n (%) [95%CI] ^a	Treatment Difference % [95%CI]	
			Without strata adjustment ^b	With strata adjustment ^c
Patients with a Complete Response				
Number of evaluable patients in Cycle 1	203	201		
Acute Phase	188 (92.6) [88.2;95.5]	182 (90.5) [85.7;93.9]	2.1 [-3.5;7.7]	2.3 [-2.7;7.2]
Delayed Phase	159 (78.3) [72.2;83.4]	176 (87.6) [82.3;91.4]	-9.2 [-16.5;-1.9]	-9.0 [-15.8;-2.2]
Overall Phase	156 (76.8) [70.6;82.1]	169 (84.1) [78.4;88.5]	-7.2 [-14.9;0.5]	-7.1 [-14.2;-0.1]
Number of evaluable patients in Cycle 2	179	176		
Acute Phase	161 (89.9) [84.7;93.5]	159 (90.3) [85.1;93.9]	-0.4 [-6.8;6.0]	0.4 [-5.4;6.3]
Delayed Phase	147 (82.1) [75.9;87.0]	157 (89.2) [83.8;93.0]	-7.1 [-14.4;0.3]	-6.4 [-13.1;0.4]
Overall Phase	143 (79.9) [73.4;85.1]	151 (85.8) [79.9;90.2]	-5.9 [-13.7;2.0]	-5.3 [-12.7;2.0]
Number of evaluable patients in Cycle 3	163	150		
Acute Phase	151 (92.6) [87.6;95.7]	144 (96.0) [91.5;98.2]	-3.4 [-8.9;2.1]	-2.4 [-7.3;2.4]
Delayed Phase	140 (85.9) [79.7;90.4]	135 (90.0) [84.2;93.8]	-4.1 [-11.4;3.3]	-2.2 [-8.5;4.0]
Overall Phase	137 (84.0) [77.7;88.9]	133 (88.7) [82.6;92.8]	-4.6 [-12.2;3.1]	-2.5 [-9.1;4.2]
Number of evaluable patients in Cycle 4	122	117		
Acute Phase	110 (90.2) [83.6;94.3]	116 (99.1) [95.3;99.8]	-9.0 [-15.6;-3.4]	-7.0 [-11.9;-2.2]
Delayed Phase	105 (86.1) [78.8;91.1]	115 (98.3) [94.0;99.5]	-12.2 [-19.6;-5.6]	-9.6 [-15.4;-3.8]
Overall Phase	102 (83.6) [76.0;89.1]	114 (97.4) [92.7;99.1]	-13.8 [-21.6;-6.6]	-11.1 [-17.6;-4.6]

表 2.7.3.2.4-1 全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率 (FAS)
(NEPA-15-18) (続き)

Cycle Phase	IV NEPA FDC	Oral NEPA FDC	Treatment Difference % [95%CI]	
	(N=203) n (%) [95%CI] ^a	(N=201) n (%) [95%CI] ^a	Without strata adjustment ^b	With strata adjustment ^c

Analysis population: Full Analysis Set

(a) Wilson score method confidence interval.

(b) Newcombe-Wilson method for difference in proportions without strata adjustment.

(c) Cochran-Mantel-Haenszel method for difference in proportions with strata adjustment (gender and country).

CI = confidence interval, IV NEPA FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination, Oral NEPA FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination.

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 11

2.7.3.2.5 海外 NEPA-17-05 試験 (参考)

女性乳癌患者を対象に、AC/EC 化学療法 of 1 コース及び 2 コース以降の CINV の予防を目的として、Pro-NETU-PALO FDC (Pro-NETU 235 mg/PALO 0.25 mg) を点滴静脈内投与したときの NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) の経口投与に対する安全性を評価し、有効性を明らかにする、二重盲検ランダム化第 3b 相試験であった。

主目的は、1 コース及び 2 コース以降に、経口デキサメタゾン併用下、Day 1 に Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。副次目的では、Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの NETU-PALO FDC の単回経口投与に対する有効性を検討した。評価項目は 1 コース及び 2 コース以降の全期間、急性期、及び遅発期 CR 率とした。

登録例は、Pro-NETU-PALO FDC 群と NETU-PALO FDC 群とともに 202 名であり、FAS は、それぞれ 200 名と 202 名であった。

FAS を対象とした、全期間、急性期、及び遅発期 CR 率を表 2.7.3.2.5-1 に示した。

1 コースの急性期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 86.5%、NETU-PALO FDC 群で 88.6% であり、遅発期 CR 率はそれぞれ 75.5% と 78.7% であり、全期間 CR 率はそれぞれ 73.0% と 77.2% であった。CR 率は、各コースのいずれの期間でも 2 群間で同程度であった。

表 2.7.3.2.5-1 全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率 (FAS)
(NEPA-17-05)

Cycle Phase	IV NEPA FDC (N=200) n (%) [95%CI] ^a	Oral NEPA FDC (N=202) n (%) [95%CI] ^a	Treatment Difference % [95%CI] With strata adjustment ^b
Patients with a Complete Response			
Number of evaluable patients in Cycle 1	200	202	
Acute Phase	173 (86.5) [81.1;90.6]	179 (88.6) [83.5;92.3]	-2.2 [-8.4;4.0]
Delayed Phase	151 (75.5) [69.1;80.9]	159 (78.7) [72.6; 83.8]	-3.3 [-10.7;4.1]
Overall Phase	146 (73.0) [66.5;78.7]	156 (77.2) [71.0;82.5]	-4.3 [-11.8;3.3]
Number of evaluable patients in Cycle 2	193	198	
Acute Phase	175 (90.7) [85.7;94.0]	179 (90.4) [85.5;93.8]	-0.1 [-5.4;5.2]
Delayed Phase	157 (81.3) [75.3;86.2]	163 (82.3) [76.4;87.0]	-1.6 [-8.4;5.1]
Overall Phase	155 (80.3) [74.1;85.3]	161 (81.3) [75.3;86.1]	-1.7 [-8.5;5.1]
Number of evaluable patients in Cycle 3	153	157	
Acute Phase	138 (90.2) [84.5;94.0]	144 (91.7) [86.3;95.1]	-2.3 [-7.9;3.4]
Delayed Phase	125 (81.7) [74.8;87.0]	135 (86.0) [79.7;90.6]	-4.7 [-12.2;2.8]
Overall Phase	123 (80.4) [73.4;85.9]	131 (83.4) [76.8;88.4]	-3.7 [-11.4;4.0]
Number of evaluable patients in Cycle 4	96	102	
Acute Phase	86 (89.6) [81.9;94.2]	93 (91.2) [84.1;95.3])	-1.6 [-9.1;6.0]
Delayed Phase	82 (85.4) [77.0;91.1]	89 (87.3) [79.4;92.4]	-1.8 [-10.3;6.8]
Overall Phase	82 (85.4) [77.0;91.1]	89 (87.3) [79.4;92.4]	-1.8 [-10.3;6.8]

Analysis population: Full Analysis Set

(a) Wilson score method confidence interval.

(b) Cochran-Mantel-Haenszel method for difference in proportions with strata adjustment (gender and country).

(c) Newcombe-Wilson method for difference in proportions without strata adjustment.

CI = confidence interval, IV NEPA FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination, Oral NEPA FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination.

第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table 10

2.7.3.2.6 海外 NETU-07-07 試験（参考）

HEC 投与患者を対象に CIN V の予防を目的として、PALO 及びデキサメタゾンとの併用下、プラセボ又は NETU を異なる用量で投与したときの影響を検討する、二重盲検ランダム化第 2 相試験であった。

主要評価項目は、PALO 及びデキサメタゾン併用下で、3 用量の NETU（100 mg、200 mg、又は 300 mg）又はプラセボを単回経口投与したときの全期間 CR 率とした。

登録例は、PALO 単独群で 136 名、PALO + NETU 100 mg 群で 135 名、PALO + NETU 200 mg 群で 142 名、PALO + NETU 300 mg 群で 143 名であり、Modified FAS（FAS のうち、アプレピタント群に割り付けられた患者を除いたすべての患者の集団）はそれぞれ 136 名、135 名、137 名、及び 135 名であった。

Modified FAS を対象とした、全期間、急性期、及び遅発期 CR 率を表 2.7.3.2.6-1 に示した。

全期間、急性期、及び遅発期 CR 率は、いずれの PALO + NETU 併用群でも PALO 単独群よりも良好な結果であったが、PALO + NETU 300 mg 群のみ PALO 単独群と比べて有意な改善を示した ($p = 0.004 \sim 0.018$)。また、安全性は NETU の用量間で明かな差異はなかったため、有効性及び安全性の結果を考慮し、NETU 300 mg が推奨用量として選択された。

表 2.7.3.2.6-1 全期間、急性期、及び遅発期 Complete Response 率 (Modified FAS)
(NETU-07-07)

	PALO Alone (N=136)	PALO + NETU 100 mg (N=135)	PALO + NETU 200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)
Overall				
Percent of Patients	76.5	87.4	87.6	89.6
Difference from PALO Alone (%)		10.9	11.1	13.2
p-value (*)		0.018	0.017	0.004
Acute				
Percent of Patients	89.7	93.3	92.7	98.5
Difference from PALO Alone (%)		3.6	3.0	8.8
p-value (*)		0.278	0.383	0.007
Delayed				
Percent of Patients	80.1	90.4	91.2	90.4
Difference from PALO Alone (%)		10.2	11.1	10.2
p-value (*)		0.018	0.010	0.018

Analysis population: Modified Full Analysis Set

(*) p-value from logistic regression analysis adjusted for gender

第 5.3.5.1.5 項 NETU-07-07 CSR Table 16 及び Table 18 より作表

2.7.3.2.7 海外 NETU-08-18 試験 (参考)

MEC 投与患者を対象に、CINV の予防を目的として、PALO 及びデキサメタゾンの併用下で NETU の上乗せ効果を検討する、二重盲検ランダム化第 3 相試験であった。

主要評価項目は、経口デキサメタゾン併用下で、NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) 又は PALO 0.50 mg を単回経口投与したときの 1 コースでの MEC 投与開始後遅発期 CR 率とした。

登録例は、NETU-PALO FDC 群で 726 名、PALO 単独群で 729 名であり、FAS はそれぞれ 724 名、725 名であった。

FAS を対象とした、1 コースでの遅発期、急性期、及び全期間 CR 率を表 2.7.3.2.7-1 に示した。

主要評価項目の 1 コースでの遅発期 CR 率は、PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が有意に高かった ($p = 0.001$)。主要な副次評価項目である急性期及び全期間 CR 率は、ともに PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が有意に高かった (それぞれ $p = 0.047$, $p = 0.001$)。

MEC 投与患者において、NETU-PALO FDC 群は PALO 単独群に対する優越性を示した。

表 2.7.3.2.7-1 1 コースでの遅発期, 急性期及び全期間の Complete Response 率 (FAS)
(NETU-08-18)

	NETU/PALO FDC (N=724)	PALO alone (N=725)
Delayed		
Responder, n (%)	557 (76.9)	504 (69.5)
Difference from palonosetron alone, %	7.4	
CMH OR (95% CI)	1.48 (1.16; 1.87)	
p-value ^a	0.001	
Acute		
Responder, n (%)	640 (88.4)	616 (85.0)
Difference from palonosetron alone, %	3.4	
CMH OR (95% CI)	1.37 (1.00; 1.87)	
p-value ^a	0.047	
Overall		
Responder, n (%)	538 (74.3)	483 (66.6)
Difference from palonosetron alone, %	7.7	
CMH OR (95% CI)	1.47 (1.17; 1.85)	
p-value ^a	0.001	

Analysis population: Full Analysis Set

(a) p-value from CMH test, stratified by age class and region.

第 5.3.5.1.7 項 NETU-08-18 CSR Table 16 及び Table 18 より作表

2.7.3.2.8 海外 NETU-10-29 試験 (参考)

複数コースでの HEC 又は MEC 投与患者を対象に, CINV の予防を目的として, PALO 及びデキサメタゾン併用下で, NETU の安全性及び有効性をアプレピタントと比較する, 二重盲検ランダム化不均等割付 (3 : 1) の第 3 相試験であった。

化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の繰り返し投与で, NETU-PALO FDC (NETU 300 mg/PALO 0.5 mg) を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

有効性は, 化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の繰り返し投与で, HEC 又は MEC 投与開始後急性期, 遅発期, 及び全期間 CR 率を評価した。

登録例は, NETU-PALO FDC 群で 309 名, アプレピタント群で 104 名であり, FAS はそれぞれ 309 名, 103 名であった。

FAS を対象とした, 1 コースでの遅発期, 急性期, 及び全期間の CR 率を表 2.7.3.2.8-1 に示した。

1 コースでの遅発期及び全期間 CR 率は, アプレピタント群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が高かった。

HEC 及び MEC 投与患者において, NETU-PALO FDC 群は高い有効性が示唆された。

表 2.7.3.2.8-1 1 コースでの遅発期、急性期及び全期間の Complete Response 率 (FAS)
(NETU-10-29)

	NETU/PALO FDC (N=309)	Aprepitant+PALO (N=103)
Delayed phase		
Patients with complete response, n (%)	257 (83.2)	80 (77.7)
95% CI ^a	(78.6;86.9)	(68.7;84.6)
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^c)	5.5 (-2.8;15.2)	
Acute phase		
Patients with complete response, n (%)	287 (92.9)	97 (94.2)
95% CI ^a	(89.5;95.3)	(87.9;97.3)
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^c)	-1.3 (-5.9;5.4)	
Overall phase		
Patients with complete response, n (%)	249 (80.6)	78 (75.7)
95% CI ^a	(75.8;84.6)	(66.6;83.0)
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^c)	4.9 (-3.8;14.8)	

Analysis population: Full Analysis Set

a 95% CI using Wilson score method.

b NETU/PALO FDC versus Aprepitant+PALO

c 95% CI using Newcombe-Wilson's method.

FDC=Fixed-Dose Combination

第5.3.5.1.8項 NETU-10-29 CSR Table 11

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

評価試験である、国内 10057020 試験、10057030 試験、及び 10057040 試験を対象とした。

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性評価に用いた国内試験の主な組み入れ基準及び除外基準の比較は、表 2.7.3.1.2-1 及び表 2.7.3.1.2-2 に示した。海外試験を参考に、ほぼ同様の基準を設定した。

また、本剤の臨床的有用性を示した主要な試験である国内 10057030 試験の対象集団と、市販後に使用が予想される患者集団との差異について検討した。国内 10057030 試験は、20 歳以上で CDDP ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$) を含む化学療法の投与が予定されている癌患者を対象とし、基礎疾患となる癌腫は規定しなかった。国内外のガイドライン^{2,8,9,10}において、NK₁受容体拮抗薬は主に HEC での使用が推奨されており、CDDP は HEC の代表的な抗悪性腫瘍薬と考えられている。臨床的に重度の合併症を有する患者は試験の対象から除外したが、第 2.7.3.1.2 項で記載したとおり、年齢、性別等について様々な背景を有する患者を対象に試験を実施した。このことから、試験の対象集団は市販後に本剤の使用が予想される患者集団とおおむね同様であると考えた。

2.7.3.3.1.1 投与中止例及び中止理由

国内 10057020 試験、10057030 試験、及び 10057040 試験での、登録例又は登録例-R での投与中止例及び中止理由をそれぞれ表 2.7.3.3.1.1-1～表 2.7.3.3.1.1-4 に示した。

国内 10057020 試験、10057030 試験の単回投与パート、及び 10057040 試験での投与中止例は、それぞれ 12 名、16 名、及び 1 名であり、試験間で大きな差はなかった。また、国内 10057030 試験の繰り返し投与パートでは、投与中止例は 46 名であるが、中止理由の主なものは、治験薬投与前中止基準に抵触であった。

表 2.7.3.3.1.1-1 投与中止例及び中止理由（登録例）（10057020）

Group	Details	Reasons for Discontinuation	N (%)
Pro-NETU 81 mg	All Enrolled Patients		199 (100.0)
	Discontinued Patients*		5 (2.5)
		The patient experiences an adverse event that makes it difficult to continue observation	1
		The patient has not taken the study drug for 7 days after enrollment	1
		The patient is found to have a new violation of eligibility criteria between enrollment and study drug administration	1
		The patient requests to discontinue the study or withdraw consent	1
		There is significant non-compliance with study procedures	1
Pro-NETU 235 mg	All Enrolled Patients		198 (100.0)
	Discontinued Patients*		3 (1.5)
		The patient is found to have had a violation of eligibility criteria after enrollment	1
		The patient requests to discontinue the study or withdraw consent	2
Placebo	All Enrolled Patients		197 (100.0)
	Discontinued Patients*		4 (2.0)
		The patient is found to have a new violation of eligibility criteria between enrollment and study drug administration	1
		The patient is found to have had a violation of eligibility criteria after enrollment	1
		The patient needs to be withdrawn from the study in the opinion of the investigator (or subinvestigator) for any other reason	1
		The patient requests to discontinue the study or withdraw consent	1

Analysis Set: All Enrolled Population

Discontinued Patients* : The number of Discontinued Patients

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 10.1-1

表 2.7.3.3.1.1-2 投与中止例及び中止理由（登録例）（10057030）

Group	Details	Reasons for Discontinuation	N (%)
Pro-NETU	All Enrolled Population		397
	Completed Patients		389 (98.0)
	Discontinued Patients*		8 (2.0)
		Patient Withdrew Consent for Study Treatment	3
		The patient's relocation, transfer to another hospital, busy schedule, etc.	2
		The patient is found to have had a violation of eligibility criteria after enrollment	1
		The patient is found to have a new violation of eligibility criteria between enrollment and study drug administration	2
Fosaprepitant	All Enrolled Population		398
	Completed Patients		390 (98.0)
	Discontinued Patients*		8 (2.0)
		Adverse Event / SAE	3
		The patient is found to have had a violation of eligibility criteria after enrollment	2
		The patient is found to have a new violation of eligibility criteria between enrollment and study drug administration	2
		The patient has not administered the study drug for 7 days after enrollment	1

Analysis Set: All Enrolled Population

Discontinued Patients*: The number of Discontinued Patients in Single-Dose part

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 10.1.1-1

表 2.7.3.3.1.1-3 投与中止例及び中止理由（登録例-R）（10057030）

Group	Details	Reasons for Discontinuation	N (%)
Pro-NETU(Repeated-Dose)	All Enrolled Population		129
	Completed Patients		83 (64.3)
	Discontinued Patients*		46 (35.7)
		Adverse Event / SAE	2
		Patient Withdrew Consent for Study Treatment	1
		The patient does not meet (4), (5) or (7) of inclusion criteria for the single-dose part before starting of next course.	32
		The patient has not administered the study drug for 7 days after scheduled study drug administration	10
		Other Reason	1

Analysis Set: Enrolled Population-R

Discontinued Patients*: The number of Discontinued Patients in Repeated-Dose part

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 10.1.2-1

表 2.7.3.3.1.1-4 投与中止例及び中止理由（登録例）（10057040）

Group	Details	Reasons for Discontinuation	N (%)
Pro-NETU	All Enrolled Population		52
	Completed Patients		52 (100.0)
	Discontinued Patients		0 (0.0)
Fosaprepitant	All Enrolled Population		50
	Completed Patients		49 (98.0)
	Discontinued Patients		1 (2.0)
Adverse Event / SAE			1

Analysis Set: All Enrolled Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 10.1-1

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験での，FAS 又は FAS-R での患者背景（人口統計学的基準値），及び患者背景（疾患特性）をそれぞれ表 2.7.3.3.1.2-1～表 2.7.3.3.1.2-10 に示した。

国内 10057040 試験では AC/EC 投与患者が対象であり，すべて女性患者が解析対象であった。そのため，疾患特性及び身体的特徴に由来する，性別，年齢，身長，体重，妊娠に関連した嘔吐性事象，乗り物酔い，飲酒歴，喫煙歴，及び癌腫では，国内 10057020 試験及び 10057030 試験に対して試験間で差がみられた。各試験の投与群間では，国内 10057020 試験で大きな差はなかったものの，国内 10057030 試験で CDDP の投与量区分（80 mg/m² 以上），国内 10057040 試験で CINV のリスク因子である乗り物酔い，喫煙歴等の一部の項目で差異が認められ，その他項目では大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.1.2-1 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057020）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
		N (%)	N (%)	N (%)
Gender(Background)	Male	146 (74.9)	148 (75.9)	147 (75.8)
	Female	49 (25.1)	47 (24.1)	47 (24.2)
Gender(Registration)	Male	146 (74.9)	148 (75.9)	146 (75.3)
	Female	49 (25.1)	47 (24.1)	48 (24.7)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian/Oriental	195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Caucasian/White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Collected	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)
	Non Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age(Background)(years)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.6 (8.1)
	Median	66.0	67.0	67.0
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]
Age Category1 (Background)(years)	<55	25 (12.8)	22 (11.3)	24 (12.4)
	55<=	170 (87.2)	173 (88.7)	170 (87.6)
Age(Registration)(years)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.6 (8.1)
	Median	66.0	67.0	67.0
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]
Age Category(Registration)(years)	<55	25 (12.8)	22 (11.3)	24 (12.4)
	55<=	170 (87.2)	173 (88.7)	170 (87.6)
Height(cm)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	163.84 (8.99)	163.63 (8.40)	164.69 (8.59)
	Median	163.40	164.00	165.40
	Range[Min , Max]	[136.7 , 186.5]	[142.0 , 183.5]	[144.5 , 183.8]
Weight(kg)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	60.41 (11.36)	60.06 (10.92)	61.07 (11.46)
	Median	60.30	58.00	61.25
	Range[Min , Max]	[35.0 , 97.4]	[38.0 , 101.7]	[36.1 , 97.3]

表 2.7.3.3.1.2-1 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057020）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
		N (%)	N (%)	N (%)
BMI(kg/m ²)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	22.43 (3.45)	22.34 (3.08)	22.45 (3.48)
	Median	22.20	22.20	22.20
	Range[Min , Max]	[15.5 , 31.9]	[15.6 , 34.1]	[14.9 , 33.1]

Analysis population : Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.2-1

表 2.7.3.3.1.2-2 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057020）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
		N (%)	N (%)	N (%)
Medical History	No	126 (64.6)	130 (66.7)	137 (70.6)
	Yes	69 (35.4)	65 (33.3)	57 (29.4)
Active Symptoms	No	19 (9.7)	17 (8.7)	20 (10.3)
	Yes	176 (90.3)	178 (91.3)	174 (89.7)
Pregnancy-related vomiting	No	22 (11.3)	25 (12.8)	20 (10.3)
	Yes	21 (10.8)	16 (8.2)	22 (11.3)
	NA	152 (77.9)	154 (79.0)	152 (78.4)
Motion sickness	No	176 (90.3)	167 (85.6)	167 (86.1)
	Yes	19 (9.7)	28 (14.4)	27 (13.9)
Drinking history	No	70 (35.9)	67 (34.4)	71 (36.6)
	Rarely (once per month)	22 (11.3)	23 (11.8)	18 (9.3)
	Occasionally (once per week)	21 (10.8)	24 (12.3)	18 (9.3)
	Regularly (once per day)	82 (42.1)	81 (41.5)	87 (44.8)
Smoking history	Non-smoker	33 (16.9)	40 (20.5)	41 (21.1)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	88 (45.1)	87 (44.6)	82 (42.3)
	Stop smoking within 180days before Registration	63 (32.3)	52 (26.7)	51 (26.3)
	Smoker	11 (5.6)	16 (8.2)	20 (10.3)
Ccr(mL/min)	N	195	195	194
	Mean(S.D.)	89.067 (22.250)	88.317 (20.337)	89.140 (24.353)
	Median	85.900	83.800	87.082
	Range[Min , Max]	[50.00 , 169.40]	[54.66 , 207.60]	[50.90 , 173.85]
Performance Status(PS) category	0	125 (64.1)	113 (57.9)	124 (63.9)
	1	70 (35.9)	82 (42.1)	70 (36.1)
	2<=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malignant Tumour	Lung	184 (94.4)	187 (95.9)	184 (94.8)
	Bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	11 (5.6)	8 (4.1)	10 (5.2)
Prior Systemic Drug Therapies	No	175 (89.7)	167 (85.6)	175 (90.2)
	Yes	20 (10.3)	28 (14.4)	19 (9.8)

表 2.7.3.3.1.2-2 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057020）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
		N (%)	N (%)	N (%)

Analysis population : Full Analysis Set

Drinking history : Drinking history within 180 days before Registration

Smoking history : Smoking history within 180 days before Registration

Prior Systemic Drug Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for cancer

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.2-2

表 2.7.3.3.1.2-3 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Total (N=785)
		N (%)	N (%)	N (%)
Gender (CRF)	Male	301 (76.8)	302 (76.8)	603 (76.8)
	Female	91 (23.2)	91 (23.2)	182 (23.2)
Gender (IWRS)	Male	303 (77.3)	302 (76.8)	605 (77.1)
	Female	89 (22.7)	91 (23.2)	180 (22.9)
Race	Asian	392 (100.0)	393 (100.0)	785 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	392 (100.0)	393 (100.0)	785 (100.0)
	Non Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (CRF) (years)	N	392	393	785
	Mean (S.D.)	64.8(8.3)	64.3(8.4)	64.5(8.4)
	Median	67.0	66.0	66.0
	IQR [Q1 , Q3]	[60.0 , 71.0]	[60.0 , 70.0]	[60.0 , 71.0]
	Range [Min , Max]	[40 , 81]	[33 , 82]	[33 , 82]
Age Category(CRF) (years)	<55	50 (12.8)	50 (12.7)	100 (12.7)
	55<=	342 (87.2)	343 (87.3)	685 (87.3)
Age (IWRS) (years)	N	392	393	785
	Mean (S.D.)	64.8(8.3)	64.3(8.4)	64.5(8.4)
	Median	67.0	66.0	66.0
	IQR [Q1 , Q3]	[60.0 , 71.0]	[60.0 , 70.0]	[60.0 , 71.0]
	Range [Min , Max]	[40 , 81]	[33 , 82]	[33 , 82]
Age Category (IWRS) (years)	<55	50 (12.8)	50 (12.7)	100 (12.7)
	55<=	342 (87.2)	343 (87.3)	685 (87.3)
Height (cm)	N	392	393	785
	Mean (S.D.)	164.95(8.01)	164.86(8.07)	164.90(8.04)
	Median	165.70	166.00	165.90
	IQR [Q1 , Q3]	[160.45 , 170.80]	[160.60 , 170.30]	[160.50 , 170.50]
	Range [Min , Max]	[140.4 , 185.7]	[139.7 , 183.8]	[139.7 , 185.7]

表 2.7.3.3.1.2-3 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Total (N=785)
		N (%)	N (%)	N (%)
Weight (kg)	N	392	393	785
	Mean (S.D.)	61.63(11.65)	62.24(11.12)	61.94(11.38)
	Median	61.65	62.00	61.80
	IQR [Q1 , Q3]	[53.60 , 69.00]	[54.10 , 69.00]	[53.90 , 69.00]
	Range [Min , Max]	[33.6 , 110.0]	[38.5 , 101.6]	[33.6 , 110.0]
BMI (kg/m ²)	N	392	393	785
	Mean (S.D.)	22.56(3.46)	22.83(3.29)	22.69(3.38)
	Median	22.50	22.80	22.70
	IQR [Q1 , Q3]	[20.15 , 24.75]	[20.60 , 24.60]	[20.40 , 24.70]
	Range [Min , Max]	[14.1 , 36.2]	[15.2 , 37.2]	[14.1 , 37.2]

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-1

表 2.7.3.3.1.2-4 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Total (N=785)
		N (%)	N (%)	N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	58 (14.8)	54 (13.7)	112 (14.3)
	Yes	21 (5.4)	27 (6.9)	48 (6.1)
	NA	313 (79.8)	312 (79.4)	625 (79.6)
Motion Sickness	No	357 (91.1)	360 (91.6)	717 (91.3)
	Yes	35 (8.9)	33 (8.4)	68 (8.7)
Drinking History	No	141 (36.0)	128 (32.6)	269 (34.3)
	Rarely (once per month)	40 (10.2)	41 (10.4)	81 (10.3)
	Occasionally (once per week)	37 (9.4)	43 (10.9)	80 (10.2)
	Regularly (once per day)	174 (44.4)	181 (46.1)	355 (45.2)
Smoking History	Non-smoker	62 (15.8)	72 (18.3)	134 (17.1)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	167 (42.6)	166 (42.2)	333 (42.4)
	Stop smoking within 180days before Registration	136 (34.7)	128 (32.6)	264 (33.6)
	Smoker	27 (6.9)	27 (6.9)	54 (6.9)
Performance Status(PS)	0	255 (65.1)	260 (66.2)	515 (65.6)
	1	137 (34.9)	133 (33.8)	270 (34.4)
Malignant Tumour	Lung	353 (90.1)	341 (86.8)	694 (88.4)
	Esophagus	21 (5.4)	24 (6.1)	45 (5.7)
	Head and Neck	7 (1.8)	10 (2.5)	17 (2.2)
	Other	11 (2.8)	18 (4.6)	29 (3.7)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	368 (93.9)	359 (91.3)	727 (92.6)
	Yes	24 (6.1)	34 (8.7)	58 (7.4)
Surgery	No	222 (56.6)	225 (57.3)	447 (56.9)
	Yes	170 (43.4)	168 (42.7)	338 (43.1)

表 2.7.3.3.1.2-4 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Total (N=785)
		N (%)	N (%)	N (%)
Radiotherapy	No	354 (90.3)	352 (89.6)	706 (89.9)
	Yes	38 (9.7)	41 (10.4)	79 (10.1)
Dose of CDDP (mg/m ²)	<70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70<=, <80	144 (36.7)	165 (42.0)	309 (39.4)
	80<=, <90	243 (62.0)	221 (56.2)	464 (59.1)
	90<=	5 (1.3)	7 (1.8)	12 (1.5)

Analysis Set: Full Analysis Set

Drinking History : Drinking History within 180days before Registration

Smoking History : Smoking History within 180days before Registration

Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-2

表 2.7.3.3.1.2-5 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS-R）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=126)
		N (%)
Group (Single-Dose)	Pro-NETU	65 (51.6)
	Fosaprepitant	61 (48.4)
Gender(CRF)	Male	96 (76.2)
	Female	30 (23.8)
Race	Asian	126 (100.0)
	Other	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	126 (100.0)
	Non Japanese	0 (0.0)
Age (CRF) (years)	N	126
	Mean (S.D.)	63.0(8.6)
	Median	65.0
	IQR [Q1 , Q3]	[59.0 , 70.0]
	Range [Min , Max]	[40 , 77]
Age Category (CRF) (years)	<55	24 (19.0)
	55<=	102 (81.0)
Height (cm)	N	126
	Mean (S.D.)	165.11(7.57)
	Median	166.10
	IQR [Q1 , Q3]	[160.60 , 170.40]
	Range [Min , Max]	[145.2 , 185.7]
Weight (kg)	N	126
	Mean (S.D.)	63.95(10.67)
	Median	64.10
	IQR [Q1 , Q3]	[57.10 , 70.60]
	Range [Min , Max]	[40.2 , 92.7]

表 2.7.3.3.1.2-5 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS-R）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=126) N (%)
BMI (kg/m ²)	N	126
	Mean (S.D.)	23.40(3.30)
	Median	23.45
	IQR [Q1 , Q3]	[20.80 , 25.50]
	Range [Min , Max]	[17.3 , 37.2]

Analysis Set: Full Analysis Set-R

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-1

表 2.7.3.3.1.2-6 患者背景（疾患特性）（1 コース）（FAS-R）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=126) N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	14 (11.1)
	Yes	11 (8.7)
	NA	101 (80.2)
Motion Sickness	No	114 (90.5)
	Yes	12 (9.5)
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)
Performance Status(PS)	0	83 (65.9)
	1	43 (34.1)
Malignant Tumour	Lung	121 (96.0)
	Esophagus	2 (1.6)
	Head and Neck	0 (0.0)
	Other	3 (2.4)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	117 (92.9)
	Yes	9 (7.1)
Surgery	No	66 (52.4)
	Yes	60 (47.6)
Radiotherapy	No	116 (92.1)
	Yes	10 (7.9)
Dose of CDDP (mg/m ²)	<70	0 (0.0)
	70<=, <80	55 (43.7)
	80<=, <90	71 (56.3)

表 2.7.3.3.1.2-6 患者背景（疾患特性）（1 コース）（FAS-R）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=126)
		N (%)
	90<=	0 (0.0)
CR in previous cycle*	CR	92 (73.0)
	Non-CR	34 (27.0)

Analysis Set: Full Analysis Set-R

Drinking History : Drinking History within 180days before Registration

Smoking History : Smoking History within 180days before Registration

Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer

*previous cycle は単回投与パート（Pro-NETU 群）に該当

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-2

表 2.7.3.3.1.2-7 患者背景（疾患特性）（2 コース）（FAS-R）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=101)
		N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	9 (8.9)
	Yes	8 (7.9)
	NA	84 (83.2)
Motion Sickness	No	92 (91.1)
	Yes	9 (8.9)
Drinking History	No	27 (26.7)
	Rarely (once per month)	13 (12.9)
	Occasionally (once per week)	10 (9.9)
	Regularly (once per day)	51 (50.5)
Smoking History	Non-smoker	14 (13.9)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	47 (46.5)
	Stop smoking within 180days before Registration	34 (33.7)
	Smoker	6 (5.9)
Performance Status(PS)	0	66 (65.3)
	1	35 (34.7)
Malignant Tumour	Lung	97 (96.0)
	Esophagus	1 (1.0)
	Head and Neck	0 (0.0)
	Other	3 (3.0)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	94 (93.1)
	Yes	7 (6.9)
Surgery	No	51 (50.5)
	Yes	50 (49.5)
Radiotherapy	No	94 (93.1)
	Yes	7 (6.9)

表 2.7.3.3.1.2-7 患者背景（疾患特性）（2 コース）（FAS-R）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=101) N (%)
Dose of CDDP (mg/m ²)	<70	0 (0.0)
	70<=, <80	48 (47.5)
	80<=, <90	53 (52.5)
	90<=	0 (0.0)
CR in previous cycle*	CR	70 (69.3)
	Non-CR	31 (30.7)

Analysis Set: Full Analysis Set-R

Drinking History : Drinking History within 180days before Registration

Smoking History : Smoking History within 180days before Registration

Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer

*previous cycle は繰り返し投与パートの 1 コースに該当

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-3

表 2.7.3.3.1.2-8 患者背景（疾患特性）（3 コース）（FAS-R）（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=83) N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	6 (7.2)
	Yes	7 (8.4)
	NA	70 (84.3)
Motion Sickness	No	78 (94.0)
	Yes	5 (6.0)
Drinking History	No	23 (27.7)
	Rarely (once per month)	10 (12.0)
	Occasionally (once per week)	10 (12.0)
	Regularly (once per day)	40 (48.2)
Smoking History	Non-smoker	12 (14.5)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	37 (44.6)
	Stop smoking within 180days before Registration	30 (36.1)
	Smoker	4 (4.8)
Performance Status(PS)	0	55 (66.3)
	1	28 (33.7)
Malignant Tumour	Lung	82 (98.8)
	Esophagus	0 (0.0)
	Head and Neck	0 (0.0)
	Other	1 (1.2)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	76 (91.6)
	Yes	7 (8.4)
Surgery	No	42 (50.6)
	Yes	41 (49.4)

表 2.7.3.3.1.2-8 患者背景（疾患特性）（3 コース）（FAS-R）（10057030）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=83)
		N (%)
Radiotherapy	No	76 (91.6)
	Yes	7 (8.4)
Dose of CDDP (mg/m ²)	<70	0 (0.0)
	70<=, <80	39 (47.0)
	80<=, <90	44 (53.0)
	90<=	0 (0.0)
CR in previous cycle*	CR	61 (73.5)
	Non-CR	22 (26.5)

Analysis Set: Full Analysis Set-R

Drinking History : Drinking History within 180days before Registration

Smoking History : Smoking History within 180days before Registration

Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer

*previous cycle は繰り返し投与パートの 2 コースに該当

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-4

表 2.7.3.3.1.2-9 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51) N (%)	Fosaprepitant (N=49) N (%)	Total (N=100) N (%)
		N (%)	N (%)	N (%)
Gender	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
Race	Asian	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	50 (98.0)	49 (100.0)	99 (99.0)
	Non Japanese	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Age(CRF) (years)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	55.7 (10.0)	54.7 (11.6)	55.2 (10.8)
	Median	55.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 63.0]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.5]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(CRF) (years)	<55	24 (47.1)	21 (42.9)	45 (45.0)
	55<=	27 (52.9)	28 (57.1)	55 (55.0)
Age(IWRS) (years)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	55.7 (10.0)	54.7 (11.6)	55.2 (10.8)
	Median	55.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 63.0]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.5]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(IWRS) (years)	<55	24 (47.1)	21 (42.9)	45 (45.0)
	55<=	27 (52.9)	28 (57.1)	55 (55.0)
Height (cm)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	155.50 (4.29)	157.86 (6.49)	156.66 (5.58)
	Median	154.70	157.50	156.25
	IQR [Q1 , Q3]	[152.50 , 158.80]	[153.50 , 160.60]	[153.15 , 159.30]

表 2.7.3.3.1.2-9 患者背景（人口統計学的基準値）（FAS）（10057040）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)	Total (N=100)
		N (%)	N (%)	N (%)
	Range [Min , Max]	[145.5 , 165.2]	[142.7 , 174.4]	[142.7 , 174.4]
Weight (kg)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	58.61 (10.94)	58.96 (11.12)	58.78 (10.98)
	Median	57.10	55.90	56.00
	IQR [Q1 , Q3]	[50.30 , 68.50]	[50.10 , 66.10]	[50.20 , 67.50]
	Range [Min , Max]	[36.2 , 83.8]	[42.8 , 87.1]	[36.2 , 87.1]
BMI (kg/m ²)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	24.30 (4.81)	23.70 (4.51)	24.01 (4.65)
	Median	23.70	22.60	23.00
	IQR [Q1 , Q3]	[20.90 , 27.20]	[20.40 , 26.10]	[20.70 , 26.85]
	Range [Min , Max]	[15.2 , 39.1]	[17.3 , 35.9]	[15.2 , 39.1]

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.2-1

表 2.7.3.3.1.2-10 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)	Total (N=100)
		N (%)	N (%)	N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	16 (31.4)	12 (24.5)	28 (28.0)
	Yes	30 (58.8)	30 (61.2)	60 (60.0)
	NA	5 (9.8)	7 (14.3)	12 (12.0)
Motion Sickness	No	23 (45.1)	27 (55.1)	50 (50.0)
	Yes	28 (54.9)	22 (44.9)	50 (50.0)
Drinking History	No	32 (62.7)	31 (63.3)	63 (63.0)
	Rarely (once per month)	9 (17.6)	12 (24.5)	21 (21.0)
	Occasionally (once per week)	3 (5.9)	3 (6.1)	6 (6.0)
	Regularly (once per day)	7 (13.7)	3 (6.1)	10 (10.0)
Smoking History	Non-smoker	40 (78.4)	31 (63.3)	71 (71.0)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	4 (7.8)	9 (18.4)	13 (13.0)
	Stop smoking within 180days before Registration	1 (2.0)	5 (10.2)	6 (6.0)
	Smoker	6 (11.8)	4 (8.2)	10 (10.0)
Malignant Tumour	Breast	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	44 (86.3)	44 (89.8)	88 (88.0)
	Yes	7 (13.7)	5 (10.2)	12 (12.0)
Surgery	No	23 (45.1)	27 (55.1)	50 (50.0)
	Yes	28 (54.9)	22 (44.9)	50 (50.0)
Radiotherapy	No	44 (86.3)	47 (95.9)	91 (91.0)
	Yes	7 (13.7)	2 (4.1)	9 (9.0)

表 2.7.3.3.1.2-10 患者背景（疾患特性）（FAS）（10057040）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51) N (%)	Fosaprepitant (N=49) N (%)	Total (N=100) N (%)
Concomitant Antitumor Therapy	AC	22 (43.1)	21 (42.9)	43 (43.0)
	EC	29 (56.9)	28 (57.1)	57 (57.0)

Analysis Set: Full Analysis Set

Drinking History : Drinking History within 180 days before Registration

Smoking History : Smoking History within 180 days before Registration

Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.2-2

2.7.3.3.1.3 抗悪性腫瘍薬の投与状況

国内 10057020 試験, 10057030 試験, 及び 10057040 試験での, FAS 又は治験薬投与例-R での試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.1.3-1～表 2.7.3.3.1.3-4 に示した。国内 10057020 試験及び 10057030 試験は CDDP 投与患者を対象とし, 国内 10057040 試験では AC/EC 投与患者が対象であった。国内 10057020 試験及び 10057030 試験では試験間に大きな差はなかった。各試験の投与群間では, 国内 10057020 試験及び 10057040 試験では大きな差はなかったものの, 国内 10057030 試験で CDDP + Etoposide のレジメンを投与された患者で差異が認められ, その他の項目では大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.1.3-1 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（FAS）（10057020）

Preferred Term	Pro-NETU 81 mg (N=195) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=194) N (%)
CDDP+Vinorelbine tartrate	66 (33.8)	56 (28.7)	69 (35.6)
CDDP+Pemetrexed disodium	50 (25.6)	61 (31.3)	50 (25.8)
CDDP+Pemetrexed disodium+Bevacizumab	30 (15.4)	27 (13.8)	25 (12.9)
CDDP+Etoposide	21 (10.8)	24 (12.3)	24 (12.4)
CDDP+Gemcitabine hydrochloride	14 (7.2)	10 (5.1)	9 (4.6)
CDDP+Pemetrexed	7 (3.6)	2 (1.0)	6 (3.1)
CDDP+Docetaxel	4 (2.1)	8 (4.1)	6 (3.1)
CDDP+Pemetrexed+Bevacizumab	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.1)
CDDP+Irinotecan hydrochloride	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
CDDP+Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
CDDP+Gemcitabine hydrochloride+Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Analysis population : Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.2-3

表 2.7.3.3.1.3-2 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約 (FAS) (10057030)

Generic Name	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)	
	N (%)	Concomitant Radiotherapy*	N (%)	Concomitant Radiotherapy*
Total	280 (71.4)	112 (28.6)	274 (69.7)	119 (30.3)
CDDP	0 (0.0)	7 (1.8)	0 (0.0)	10 (2.5)
CDDP+VINORELBINE	118 (30.1)	59 (15.1)	111 (28.2)	70 (17.8)
CDDP+PEMBROLIZUMAB+PEMETREXED	64 (16.3)	0 (0.0)	60 (15.3)	1 (0.3)
CDDP+ETOPOSIDE	49 (12.5)	29 (7.4)	40 (10.2)	19 (4.8)
CDDP+PEMETREXED	23 (5.9)	7 (1.8)	35 (8.9)	11 (2.8)
CDDP+FLUOROURACIL	9 (2.3)	9 (2.3)	14 (3.6)	7 (1.8)
CDDP+PEMETREXED+BEVACIZUMAB	8 (2.0)	0 (0.0)	8 (2.0)	0 (0.0)
CDDP+DOCETAXEL	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
CDDP+DOCETAXEL+FLUOROURACIL	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)
CDDP+ATEZOLIZUMAB+PEMETREXED	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CDDP+PEMETREXED+VINORELBINE	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CDDP+GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
CDDP+GEMCITABINE HYDROCHLORIDE+NECITUMUMAB	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis Set: Full Analysis Set

Concomitant Radiotherapy* : Antitumor Drug + Radiotherapy

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-4

表 2.7.3.3.1.3-3 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約
(治験薬投与例-R) (10057030)

Generic Name	Pro-NETU(Repeated-Dose) (N=126)	
	N (%)	Concomitant Radiotherapy*
Total	113 (89.7)	13 (10.3)
CDDP+VINORELBINE	43 (34.1)	6 (4.8)
CDDP+ETOPOSIDE	30 (23.8)	4 (3.2)
CDDP+PEMBROLIZUMAB+PEMETREXED	22 (17.5)	0 (0.0)
CDDP+PEMETREXED	9 (7.1)	3 (2.4)
CDDP+PEMETREXED+BEVACIZUMAB	5 (4.0)	0 (0.0)
CDDP+DOCETAXEL	2 (1.6)	0 (0.0)
CDDP+FLUOROURACIL	2 (1.6)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population-R

Concomitant Radiotherapy* : Antitumor Drug + Radiotherapy

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-5

表 2.7.3.3.1.3-4 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約 (FAS) (10057040)

Generic Name	Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)
	N (%)	N (%)
Total (AC regimen)	22 (43.1)	21 (42.9)
AC	22 (43.1)	21 (42.9)
FAC	0 (0.0)	0 (0.0)
Total (EC regimen)	29 (56.9)	28 (57.1)
EC	27 (52.9)	26 (53.1)
FEC	2 (3.9)	2 (4.1)

Analysis Set: Full Analysis Set

FAC: Fluorouracil+AC

FEC: Fluorouracil+EC

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.2-4

2.7.3.3.1.4 レスキューとして使用された制吐剤の投与状況

国内 10057020 試験, 10057030 試験, 及び 10057040 試験での, FAS 又は治験薬投与例-R での制吐剤の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.1.4-1～表 2.7.3.3.1.4-4 に示した.

国内 10057020 試験及び 10057030 試験は CDDP 投与患者を対象とし, 国内 10057040 試験では AC/EC 投与患者が対象であった. 国内 10057020 試験及び 10057030 試験のそれぞれの Pro-NETU 235 mg 群では, 試験間でレスキューの頻度に大きな差はなく, 国内 10057020 試験, 10057030 試験, 及び 10057040 試験では投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.3.3.1.4-1 制吐剤の要約 (FAS) (10057020)

Period	Parameter	Category and Preferred Term	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
			N (%)	N (%)	N (%)
Efficacy Observation Period	Any Antiemetic Agents	No	136 (69.7)	159 (81.5)	134 (69.1)
		Yes	59 (30.3)	36 (18.5)	60 (30.9)

Analysis population : Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.3-2 の改変

表 2.7.3.3.1.4-2 制吐剤の要約 (FAS) (10057030)

Period	Parameter	Category and Generic Name	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
			N (%)	N (%)
Efficacy Observation Period	Antiemetic Agents	No	328 (83.7)	323 (82.2)
		Yes	64 (16.3)	70 (17.8)

Analysis Set: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.2.1-1 の改変

表 2.7.3.3.1.4-3 制吐剤の要約（治験薬投与例-R）（10057030）

			Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126) N (%)
Period	Parameter	Category and Generic Name	
Course1			
Efficacy Observation Period			
	Antiemetic Agents	No	110 (87.3)
		Yes	16 (12.7)
Analysis Set:As-Treated Population-R			
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.2.2-1 の改変			

表 2.7.3.3.1.4-4 制吐剤の要約（FAS）（10057040）

			Pro-NETU (N=51) N (%)	Fosaprepitant (N=49) N (%)
Period	Parameter	Category and Generic Name		
Efficacy Observation Period				
	Antiemetic Agents	No	23 (45.1)	32 (65.3)
		Yes	28 (54.9)	17 (34.7)
Analysis Set:Full Analysis Set				
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.3.2-1 の改変				

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 1 コースでの比較

本項には、CDDP 投与患者を対象とした評価試験の国内 10057020 試験及び 10057030 試験の主な有効性の結果を記載した。

国内 10057020 試験及び 10057030 試験での、FAS を対象とした CR 率を表 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

国内 10057020 試験及び 10057030 試験のそれぞれの Pro-NETU 235 mg 群では、1 コースでの急性期、遅発期、及び全期間 CR 率で試験間に大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.2.1-1 Complete Response 率（FAS）（10057020 及び 10057030）

		10057020			10057030	
		Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Acute Phase	N (%)	174 (89.2)	188 (96.4)	163 (84.0)	368 (93.9)	364 (92.6)
	95%CI (%)	84.0-93.2	92.7-98.5	78.1-88.9	91.0-96.0	89.6-95.0
Delayed Phase	N (%)	130 (66.7)	151 (77.4)	108 (55.7)	301 (76.8)	286 (72.8)
	95%CI (%)	59.6-73.2	70.9-83.1	48.4-62.8	72.3-80.9	68.1-77.1
Overall Phase	N (%)	124 (63.6)	150 (76.9)	106 (54.6)	295 (75.3)	279 (71.0)
	95%CI (%)	56.4-70.3	70.4-82.6	47.4-61.8	70.7-79.4	66.2-75.4

Analysis population: Full Analysis Set

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2, 及び第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1 より作表

2.7.3.3.2.2 1～4 コースでの比較

本項には、本剤を繰り返し投与した評価試験の国内 10057030 試験、及び参考試験の海外 NEPA-15-18 試験の主な有効性の結果を記載した。

国内 10057030 試験及び海外 NEPA-15-18 試験での、FAS 及び FAS-R を対象とした CR 率を表 2.7.3.3.2.2-1 に示した。なお、国内 10057030 試験の単回投与パートを 1 コース、繰り返し投与パートを 2～4 コースと見なした。

国内 10057030 試験及び海外 NEPA-15-18 試験では、1～4 コースでの急性期、遅発期、及び全期間 CR 率において、試験間に大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.2.2-1 Complete Response 率 (FAS 及び FAS-R)
(10057030 及び NEPA-15-18)

Course	Period		10057030		NEPA-15-18	
			Pro-NETU	Fosaprepitant	IV NEPA FDC	Oral NEPA FDC
1	Acute Phase	N (%)	368 (93.9)	364 (92.6)	188 (92.6)	182 (90.5)
		95%CI (%)	91.0-96.0	89.6-95.0	88.2;95.5	85.7;93.9
	Delayed Phase	N (%)	301 (76.8)	286 (72.8)	159 (78.3)	176 (87.6)
		95%CI (%)	72.3-80.9	68.1-77.1	72.2;83.4	82.3;91.4
	Overall Phase	N (%)	295 (75.3)	279 (71.0)	156 (76.8)	169 (84.1)
		95%CI (%)	70.7-79.4	66.2-75.4	70.6;82.1	78.4;88.5
2	Acute Phase	N (%)	119 (94.4)		161 (89.9)	159 (90.3)
		95%CI (%)	88.9-97.7		84.7;93.5	85.1;93.9
	Delayed Phase	N (%)	103 (81.7)		147 (82.1)	157 (89.2)
		95%CI (%)	73.9-88.1		75.9;87.0	83.8;93.0
	Overall Phase	N (%)	103 (81.7)		143 (79.9)	151 (85.8)
		95%CI (%)	73.9-88.1		73.4;85.1	79.9;90.2
3	Acute Phase	N (%)	97 (96.0)		151 (92.6)	144 (96.0)
		95%CI (%)	90.2-98.9		87.6;95.7	91.5;98.2
	Delayed Phase	N (%)	82 (81.2)		140 (85.9)	135 (90.0)
		95%CI (%)	72.2-88.3		79.7;90.4	84.2;93.8
	Overall Phase	N (%)	81 (80.2)		137 (84.0)	133 (88.7)
		95%CI (%)	71.1-87.5		77.7;88.9	82.6;92.8
4	Acute Phase	N (%)	76 (91.6)		110 (90.2)	116 (99.1)
		95%CI (%)	83.4-96.5		83.6;94.3	95.3;99.8
	Delayed Phase	N (%)	72 (86.7)		105 (86.1)	115 (98.3)
		95%CI (%)	77.5-93.2		78.8;91.1	94.0;99.5
	Overall Phase	N (%)	70 (84.3)		102 (83.6)	114 (97.4)
		95%CI (%)	74.7-91.4		76.0;89.1	92.7;99.1

Analysis population: Full Analysis Set, Full Analysis Set-R

IV NEPA FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination, Oral NEPA FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1, 表 11.4.1.2.2.1.1-1, 及び第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 11 より作表

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項には、評価試験である国内 10057030 試験の主な有効性の結果を記載した。

2.7.3.3.3.1 背景因子別の解析

FAS を対象として、背景因子別全期間 CR 率を表 2.7.3.3.3.1-1 に示した。

背景因子別での全期間 CR 率は、部分集団間で比較すると、両群ともに、妊娠に関連した嘔吐性事象なし、乗り物酔いなし、喫煙歴あり、Performance Status 0、手術歴なし、及び放射線療法治療歴なしの患者で高かった。

また、投与群別で比較すると、妊娠に関連した嘔吐性事象、乗り物酔い、Performance Status、抗悪性腫瘍薬の治療歴、手術歴、放射線療法治療歴、及び CDDP 投与量の各因子の全期間 CR 率は、すべての部分集団でホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で高かった。飲酒歴については No 及び Regularly、喫煙歴については Non-smoker、Stop smoking prior to 180 days before Registration 及び Smoker の部分集団において、全期間 CR 率はホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で高かった。

表 2.7.3.3.3.1-1 背景因子別全期間 CR 率 (FAS) (10057030)

Background	Category	Pro-NETU (N=392)			Fosaprepitant (N=393)		
		N	N (%)	95% CI (%)	N	N (%)	95% CI (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	58	41 (70.7)	57.3-81.9	54	37 (68.5)	54.4-80.5
	Yes	21	10 (47.6)	25.7-70.2	27	10 (37.0)	19.4-57.6
	NA	313	244 (78.0)	72.9-82.4	312	232 (74.4)	69.1-79.1
Motion Sickness	No	357	275 (77.0)	72.3-81.3	360	261 (72.5)	67.6-77.0
	Yes	35	20 (57.1)	39.4-73.7	33	18 (54.5)	36.4-71.9
Drinking History	No	141	97 (68.8)	60.5-76.3	128	83 (64.8)	55.9-73.1
	Rarely (once per month)	40	26 (65.0)	48.3-79.4	41	30 (73.2)	57.1-85.8
	Occasionally (once per week)	37	24 (64.9)	47.5-79.8	43	30 (69.8)	53.9-82.8
	Regularly (once per day)	174	148 (85.1)	78.9-90.0	181	136 (75.1)	68.2-81.3
Smoking History	Non-smoker	62	38 (61.3)	48.1-73.4	72	41 (56.9)	44.7-68.6
	Stop smoking prior to 180 days before Registration	167	134 (80.2)	73.4-86.0	166	117 (70.5)	62.9-77.3
	Stop smoking within 180 days before Registration	136	100 (73.5)	65.3-80.7	128	101 (78.9)	70.8-85.6
	Smoker	27	23 (85.2)	66.3-95.8	27	20 (74.1)	53.7-88.9
Performance Status	0	255	197 (77.3)	71.6-82.3	260	192 (73.8)	68.1-79.1
	1	137	98 (71.5)	63.2-78.9	133	87 (65.4)	56.7-73.4
Malignant Tumour	Lung	353	264 (74.8)	69.9-79.2	341	244 (71.6)	66.4-76.3
	Esophagus	21	18 (85.7)	63.7-97.0	24	19 (79.2)	57.8-92.9
	Head and Neck	7	6 (85.7)	42.1-99.6	10	4 (40.0)	12.2-73.8
	Other	11	7 (63.6)	30.8-89.1	18	12 (66.7)	41.0-86.7
Prior Systemic Drug Therapies	No	368	274 (74.5)	69.7-78.8	359	256 (71.3)	66.3-75.9
	Yes	24	21 (87.5)	67.6-97.3	34	23 (67.6)	49.5-82.6
Surgery	No	222	175 (78.8)	72.9-84.0	225	165 (73.3)	67.0-79.0
	Yes	170	120 (70.6)	63.1-77.3	168	114 (67.9)	60.2-74.8
Radiotherapy	No	354	270 (76.3)	71.5-80.6	352	253 (71.9)	66.9-76.5
	Yes	38	25 (65.8)	48.6-80.4	41	26 (63.4)	46.9-77.9

表 2.7.3.3.3.1-1 背景因子別全期間 CR 率 (FAS) (10057030) (続き)

Background	Category	Pro-NETU (N=392)			Fosaprepitant (N=393)		
		N	N (%)	95% CI (%)	N	N (%)	95% CI (%)
Dose of CDDP (mg/m ²)	<70	0	- (-)	-	0	- (-)	-
	70<=, <80	144	110 (76.4)	68.6-83.1	165	119 (72.1)	64.6-78.8
	80<=, <90	243	181 (74.5)	68.5-79.8	221	158 (71.5)	65.1-77.3
	90<=	5	4 (80.0)	28.4-99.5	7	2 (28.6)	3.7-71.0

Analysis Set: Full Analysis Set

This percentage is the unadjusted CR rate.

CR rate is overall phase.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.3-1

2.7.3.3.3.2 割付調整因子別の解析

FAS を対象に、割付調整因子（性別及び年齢区分）の全期間 CR 率を表 2.7.3.3.3.2-1 に、割付調整因子（施設）の全期間 CR 率を表 2.7.3.3.3.2-2 に示した。

性別及び年齢区分別に全期間 CR 率を比較すると、Pro-NETU 群は男性、女性、55 歳以上、ホスアプレピタント群は 55 歳未満の患者で高かった。

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 群及びホスアプレピタント群での施設別の全期間 CR 率はおおむね同様であった。

表 2.7.3.3.3.2-1 割付調整因子（性別・年齢区分）別の全期間 CR 率 (FAS) (10057030)

			Pro-NETU (N=392)			Fosaprepitant (N=393)		
Phase			N	N (%)	95% CI (%)	N	N (%)	95% CI (%)
Overall Phase	Gender	Male	303	239 (78.9)	73.8-83.3	302	226 (74.8)	69.5-79.6
		Female	89	56 (62.9)	52.0-72.9	91	53 (58.2)	47.4-68.5
	Age	<55	50	34 (68.0)	53.3-80.5	50	37 (74.0)	59.7-85.4
		55<=	342	261 (76.3)	71.4-80.7	343	242 (70.6)	65.4-75.3
	Male	<55	36	28 (77.8)	60.8-89.9	34	27 (79.4)	62.1-91.3
		55<=	267	211 (79.0)	73.6-83.8	268	199 (74.3)	68.6-79.4
	Female	<55	14	6 (42.9)	17.7-71.1	16	10 (62.5)	35.4-84.8
		55<=	75	50 (66.7)	54.8-77.1	75	43 (57.3)	45.4-68.7

Analysis Set: Full Analysis Set

Gender = Gender [IWRs] of allocation factor

Age = Age [IWRs] of allocation factor

This percentage is the unadjusted CR rate.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.2-1 の改変

表 2.7.3.3.3.2-2 割付調整因子（施設）別の全期間 CR 率 (FAS) (10057030)

		Pro-NETU (N=392)			Fosaprepitant (N=393)		
Phase	Institution	N	N (%)	95% CI (%)	N	N (%)	95% CI (%)
Overall Phase	██████████	10	9 (90.0)	55.5-99.7	12	6 (50.0)	21.1-78.9
	██████████	6	5 (83.3)	35.9-99.6	4	3 (75.0)	19.4-99.4
	██████████	1	1 (100.0)	2.5-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0

表 2.7.3.3.3.2-2 割付調整因子（施設）別の全期間 CR 率（FAS）（10057030）（続き）

Phase	Institution	N	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		
			N (%)	95%CI (%)	N	N (%)	95%CI (%)
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		8	5 (62.5)	24.5-91.5	9	7 (77.8)	40.0-97.2
		10	9 (90.0)	55.5-99.7	9	6 (66.7)	29.9-92.5
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	4	2 (50.0)	6.8-93.2
		7	5 (71.4)	29.0-96.3	9	6 (66.7)	29.9-92.5
		7	7 (100.0)	59.0-100.0	6	5 (83.3)	35.9-99.6
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		3	1 (33.3)	0.8-90.6	4	2 (50.0)	6.8-93.2
		0	0 (0.0)	-	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		6	3 (50.0)	11.8-88.2	7	7 (100.0)	59.0-100.0
		3	3 (100.0)	29.2-100.0	3	3 (100.0)	29.2-100.0
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	0	0 (0.0)	-
		4	3 (75.0)	19.4-99.4	5	5 (100.0)	47.8-100.0
		4	2 (50.0)	6.8-93.2	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		5	3 (60.0)	14.7-94.7	4	4 (100.0)	39.8-100.0
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	2	1 (50.0)	1.3-98.7
		5	2 (40.0)	5.3-85.3	7	7 (100.0)	59.0-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	7	6 (85.7)	42.1-99.6
		0	0 (0.0)	-	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	4	2 (50.0)	6.8-93.2
		4	2 (50.0)	6.8-93.2	3	3 (100.0)	29.2-100.0
		6	5 (83.3)	35.9-99.6	4	2 (50.0)	6.8-93.2
		5	3 (60.0)	14.7-94.7	6	3 (50.0)	11.8-88.2
		12	10 (83.3)	51.6-97.9	13	10 (76.9)	46.2-95.0
		2	0 (0.0)	0.0-84.2	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		2	1 (50.0)	1.3-98.7	3	3 (100.0)	29.2-100.0
		12	7 (58.3)	27.7-84.8	12	7 (58.3)	27.7-84.8
		8	5 (62.5)	24.5-91.5	6	4 (66.7)	22.3-95.7
		4	3 (75.0)	19.4-99.4	3	1 (33.3)	0.8-90.6
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		6	4 (66.7)	22.3-95.7	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	2	0 (0.0)	0.0-84.2
		14	13 (92.9)	66.1-99.8	14	14 (100.0)	76.8-100.0
		4	3 (75.0)	19.4-99.4	4	2 (50.0)	6.8-93.2

表 2.7.3.3.3.2-2 割付調整因子（施設）別の全期間 CR 率（FAS）（10057030）（続き）

Phase	Institution	N	Pro-NETU (N=392)		N	Fosaprepitant (N=393)	
			N (%)	95%CI (%)		N (%)	95%CI (%)
		18	16 (88.9)	65.3-98.6	20	14 (70.0)	45.7-88.1
		8	6 (75.0)	34.9-96.8	5	3 (60.0)	14.7-94.7
		3	2 (66.7)	9.4-99.2	7	5 (71.4)	29.0-96.3
		2	1 (50.0)	1.3-98.7	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	4	3 (75.0)	19.4-99.4
		3	1 (33.3)	0.8-90.6	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		5	5 (100.0)	47.8-100.0	3	3 (100.0)	29.2-100.0
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		3	2 (66.7)	9.4-99.2	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		2	2 (100.0)	15.8-100.0	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		3	3 (100.0)	29.2-100.0	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		1	0 (0.0)	0.0-97.5	4	3 (75.0)	19.4-99.4
		17	15 (88.2)	63.6-98.5	16	10 (62.5)	35.4-84.8
		8	7 (87.5)	47.3-99.7	7	5 (71.4)	29.0-96.3
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	5	3 (60.0)	14.7-94.7
		11	9 (81.8)	48.2-97.7	11	2 (18.2)	2.3-51.8
		21	14 (66.7)	43.0-85.4	22	14 (63.6)	40.7-82.8
		5	3 (60.0)	14.7-94.7	5	2 (40.0)	5.3-85.3
		2	1 (50.0)	1.3-98.7	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		7	6 (85.7)	42.1-99.6	6	4 (66.7)	22.3-95.7
		1	0 (0.0)	0.0-97.5	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		6	4 (66.7)	22.3-95.7	5	3 (60.0)	14.7-94.7
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		6	5 (83.3)	35.9-99.6	4	4 (100.0)	39.8-100.0
		6	5 (83.3)	35.9-99.6	8	5 (62.5)	24.5-91.5
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		1	0 (0.0)	0.0-97.5	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	4	3 (75.0)	19.4-99.4
		4	4 (100.0)	39.8-100.0	4	2 (50.0)	6.8-93.2
		0	0 (0.0)	-	1	1 (100.0)	2.5-100.0
		5	4 (80.0)	28.4-99.5	4	3 (75.0)	19.4-99.4
		6	6 (100.0)	54.1-100.0	6	4 (66.7)	22.3-95.7
		0	0 (0.0)	-	2	1 (50.0)	1.3-98.7
		2	1 (50.0)	1.3-98.7	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		6	4 (66.7)	22.3-95.7	7	4 (57.1)	18.4-90.1
		6	3 (50.0)	11.8-88.2	5	4 (80.0)	28.4-99.5
		3	2 (66.7)	9.4-99.2	3	3 (100.0)	29.2-100.0
		2	0 (0.0)	0.0-84.2	1	1 (100.0)	2.5-100.0

表 2.7.3.3.2-2 割付調整因子（施設）別の全期間 CR 率（FAS）（10057030）（続き）

Phase	Institution	N	Pro-NETU (N=392)		N	Fosaprepitant (N=393)	
			N (%)	95%CI (%)		N (%)	95%CI (%)
		5	3 (60.0)	14.7-94.7	3	2 (66.7)	9.4-99.2
		2	1 (50.0)	1.3-98.7	2	1 (50.0)	1.3-98.7
		3	2 (66.7)	9.4-99.2	4	4 (100.0)	39.8-100.0
		0	0 (0.0)	-	2	2 (100.0)	15.8-100.0
		1	1 (100.0)	2.5-100.0	0	0 (0.0)	-
		3	2 (66.7)	9.4-99.2	3	2 (66.7)	9.4-99.2

Analysis Set: Full Analysis Set

Institution: Institution of allocation factor

This percentage is the unadjusted CR rate.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.2-5 改変

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

評価試験である国内 10057020 試験，10057030 試験，及び 10057040 試験では，本剤 235 mg，PALO 0.75 mg，及びデキサメタゾン 9.9 mg を混合し，30 分かけて点滴静脈内投与した。

参考試験の海外 NETU-07-07 試験では，PALO 及びデキサメタゾン併用下で NETU（100 mg，200 mg 及び 300 mg）を投与したときの有効性及び安全性が検討された結果，臨床推奨用量として 300 mg が選択され，当該用量で承認された。したがって，国内 10057020 試験での検討用量として，海外 NETU-07-07 試験成績を参考に，プラセボに対し上乗せ効果が確認された最小用量である NETU 100 mg と海外承認用量の NETU 300 mg に相当する，Pro-NETU 81 mg 及び Pro-NETU 235 mg の 2 用量を設定した。

国内 10057020 試験では，Pro-NETU 235 mg 群が主要評価項目である全期間 CR 率についてプラセボ群に対する優越性を示したが，Pro-NETU 81 mg 群では優越性を示せなかった。注射部位反応を含めた安全性は，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群で同程度であり，良好な忍容性を示した。そのため，国内 10057030 試験及び 10057040 試験では，Pro-NETU 235 mg を用いて実施した。

国内 10057030 試験において，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。Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の全期間 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，ホスアプレピタント群に対する Pro-NETU 群の非劣性が検証された。また，単回投与パートでの安全性は良好であり，注射部位反応を除く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おり，本剤を繰り返し投与したときの安全性も良好であった。

国内 10057020 試験及び 10057030 試験では，本剤投与終了の 30 分後に抗悪性腫瘍薬（CDDP）の投与を，国内 10057040 試験では本剤投与終了後に抗悪性腫瘍薬（AC/EC）の投与を開始しており，本剤投与のタイミングが異なる。本剤の投与タイミングの違いが本剤の有効性に影響を及ぼさないことを示すために，国内 10057030 試験及び 10057040 試験の全期間 CR 率を比較した。Pro-NETU 群の全期間 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、さらに対象例数の差異が影響した可能性も考えられた。また、ホスアプレピタント群の全期間 CR 率でも、Pro-NETU 群と同様の差（国内 10057030 試験で 71.0%，国内 10057040 試験で 51.3%）が認められた。これらのことから、本剤の投与タイミングの差は、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 試験では、HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて本剤を投与しているが、一定の有効性が認められた（第 2.7.3.2.4 項）。

以上より、本剤の成人に対する推奨用法・用量は 235 mg の 1 日 1 回点滴静脈内投与とし、抗悪性腫瘍薬の投与開始前までに本剤の投与を終了させることとした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国内 10057030 試験の繰り返し投与パートで最大 3 コースまで本剤の有効性を検討した。時期別 CR 率は、1 コース，2 コース，3 コースの順に、全期間では 81.7%，80.2%，84.3%，急性期で 94.4%，96.0%，91.6%，遅発期で 81.7%，81.2%，86.7%であり、単回投与パートと同様であった。また、CDDP 投与開始後 0～168 時間，24～168 時間，及び 120～168 時間の CR 率も、単回投与パートと繰り返し投与パートで同様の結果であった。また、上記期間での他の有効性評価項目である、悪心なしの割合，CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，有意な悪心なしの割合，制吐処置なしの割合，TTF，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のいずれにおいても、単回投与パートとおおむね同程度であり、コース間で大きな差はなかった。

以上より、単回投与パート及び繰り返し投与パートを合わせた最大 4 コースでの有効性の結果から、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。

2.7.3.6 参考文献

1. 「抗がん剤報告書：デキサメタゾン」抗がん剤併用療法に関する報告書（平成 17 年，厚生労働省）。
2. 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.
3. Tamura K, Aiba K, Sacki 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.
4. プロイメンド点滴静注用 150 mg 審議結果報告書，平成 23 年 8 月 2 日。
5. イメンドカプセル 80 mg，同カプセル 125 mg，同カプセルセット審議結果報告書，平成 24 年 6 月 6 日。
6. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:4112-4119.
7. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med*. 1998;17:873-890.
8. 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.
9. 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.

10. 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.

2.7.3.7 付録

該当なし.