

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）**

2.7.4 臨床的安全性

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....	2
略号一覧表.....	7
2.7.4 臨床的安全性.....	9
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	26
2.7.4.2 有害事象.....	46
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	46
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	104
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	104
2.7.4.3.1 国内 10057030 試験.....	104
2.7.4.3.2 国内 10057040 試験.....	108
2.7.4.3.3 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）.....	109
2.7.4.3.4 国内 10057020 試験.....	110
2.7.4.3.5 国内 10057010 試験.....	110
2.7.4.3.6 国内 10057050 試験.....	111
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	111
2.7.4.4.1 12 誘導心電図.....	111
2.7.4.4.2 バイタルサイン，体重及び Performance status.....	118
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	119
2.7.4.5.1 内因性要因.....	119
2.7.4.5.2 外因性要因.....	138
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	138
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	141
2.7.4.5.5 過量投与.....	141
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	141
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	141
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	141
2.7.4.6 製造販売後データ.....	141
2.7.4.7 参考文献.....	142
2.7.4.8 付録.....	142
2.7.4.8.1 有害事象の概要（海外試験，1 コース）.....	142
2.7.4.8.2 比較的よく見られる有害事象（海外試験，1 コース）.....	144
2.7.4.8.3 死亡.....	146
2.7.4.8.4 重篤な有害事象一覧.....	163
2.7.4.8.5 試験中止に至った有害事象.....	302

2.7.4.8.6 MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表..... 309

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1	安全性評価の主な対象試験	10
表 2.7.4.1.1.2-1	安全性の評価方法（国内試験）	13
表 2.7.4.1.1.2-2	安全性の評価方法（海外試験）	14
表 2.7.4.1.2.1-1	治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：単回投与パート（10057030）	16
表 2.7.4.1.2.1-2	治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（1 コース）（10057030）	18
表 2.7.4.1.2.1-3	治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（2 コース）（10057030）	19
表 2.7.4.1.2.1-4	治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（3 コース）（10057030）	20
表 2.7.4.1.2.2-1	治験薬, PALO, DEX, AC/EC 投与状況（10057040）	21
表 2.7.4.1.2.3-1	治験薬の投与状況（併合：10057030 及び 10057040）	24
表 2.7.4.1.2.4-1	治験薬, PALO, デキサメタゾン投与状況（10057020）	25
表 2.7.4.1.2.6-1	Pro-NETU, グラニセトロン投与状況（10057050）	26
表 2.7.4.1.3.1-1	患者背景（人口統計学的基準値）：単回投与パート（10057030）	27
表 2.7.4.1.3.1-2	患者背景（疾患特性）：単回投与パート（10057030）	28
表 2.7.4.1.3.1-3	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約：単回投与パート （10057030）	29
表 2.7.4.1.3.1-4	患者背景（人口統計学的基準値）：繰り返し投与パート（10057030）	30
表 2.7.4.1.3.1-5	患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（1 コース）（10057030）	31
表 2.7.4.1.3.1-6	患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（2 コース）（10057030）	32
表 2.7.4.1.3.1-7	患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（3 コース）（10057030）	33
表 2.7.4.1.3.2-1	患者背景（人口統計学的基準値）（10057040）	35
表 2.7.4.1.3.2-2	患者背景（疾患特性）（10057040）	36
表 2.7.4.1.3.3-1	患者背景（人口統計学的基準値）（併合：10057030 及び 10057040）	37
表 2.7.4.1.3.4-1	患者背景（人口統計学的基準値）（10057020）	38
表 2.7.4.1.3.4-2	患者背景（疾患特性）（10057020）	40
表 2.7.4.1.3.4-3	試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約（10057020）	41
表 2.7.4.1.3.5-1	被験者背景（10057010）	42
表 2.7.4.1.3.6-1	被験者背景（人口統計学的基準値）（10057050）	46
表 2.7.4.2.1-1	有害事象の概要：単回投与パート（10057030）	47

表 2.7.4.2.1-2	有害事象の概要：繰り返し投与パート（10057030）	47
表 2.7.4.2.1-3	有害事象の概要（10057040）	48
表 2.7.4.2.1-4	有害事象の概要（併合：10057030 及び 10057040）	48
表 2.7.4.2.1-5	有害事象の概要（10057020）	49
表 2.7.4.2.1-6	有害事象の概要（10057050）	49
表 2.7.4.2.1-7	有害事象の概要（NEPA-15-18）	50
表 2.7.4.2.1-8	有害事象の概要（全コース）（NEPA-17-05）	51
表 2.7.4.2.1.1.1-1	有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用：単回投与パート（10057030）	53
表 2.7.4.2.1.1.1-2	有害事象及び副作用（コース全体で 5%以上）：繰り返し投与パート（10057030）	56
表 2.7.4.2.1.1.2-1	有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用（10057040）	58
表 2.7.4.2.1.1.2-2	副作用（10057040）	60
表 2.7.4.2.1.1.3-1	有害事象（5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）	62
表 2.7.4.2.1.1.3-2	副作用（併合：10057030 及び 10057040）	64
表 2.7.4.2.1.1.4-1	有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用（10057020）	69
表 2.7.4.2.1.1.5-1	有害事象（10057010）	71
表 2.7.4.2.1.1.5-2	副作用（10057010）	72
表 2.7.4.2.1.1.6-1	有害事象（10057050）	73
表 2.7.4.2.1.1.6-2	副作用（10057050）	73
表 2.7.4.2.1.1.7-1	試験期間中の有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-15-18）	75
表 2.7.4.2.1.1.7-2	試験期間中の有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-17-05）	77
表 2.7.4.2.1.2.3-1	死亡に至った有害事象（10057020）	79
表 2.7.4.2.1.2.6-1	試験期間中の死亡に至った有害事象（NEPA-15-18）	81
表 2.7.4.2.1.3.1-1	重篤な有害事象：単回投与パート（10057030）	83
表 2.7.4.2.1.3.1-2	重篤な有害事象：繰り返し投与パート（10057030）	85
表 2.7.4.2.1.3.2-1	重篤な有害事象（10057040）	88
表 2.7.4.2.1.3.3-1	重篤な有害事象（10057020）	89
表 2.7.4.2.1.5.1-1	注射部位反応（有害事象）（10057030：単回投与パート）	93
表 2.7.4.2.1.5.1-2	注射部位反応（副作用）（10057030：単回投与パート）	94
表 2.7.4.2.1.5.1-3	注射部位反応（有害事象）（10057030：繰り返し投与パート）	95
表 2.7.4.2.1.5.1-4	注射部位反応（副作用）（10057030：繰り返し投与パート）	97
表 2.7.4.2.1.5.1-5	注射部位反応（有害事象）（10057040）	98
表 2.7.4.2.1.5.1-6	注射部位反応（副作用）（10057040）	99
表 2.7.4.2.1.5.1-7	注射部位反応（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）	100
表 2.7.4.2.1.5.2-1	過敏症（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）	101
表 2.7.4.2.1.5.2-2	過敏症（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）	102

表 2.7.4.2.1.5.3-1	肝障害（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）	102
表 2.7.4.2.1.5.3-2	肝障害（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）	103
表 2.7.4.2.1.5.4-1	心臓障害（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）	103
表 2.7.4.2.1.5.4-2	心臓障害（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）	104
表 2.7.4.3.1-1	Potential Hy's Law の割合：単回投与パート（10057030）	105
表 2.7.4.3.1-2	Potential Hy's Law の割合：繰り返し投与パート（10057030）	107
表 2.7.4.3.3-1	臨床検査のシフトテーブル（併合：10057030 及び 10057040）	109
表 2.7.4.4.1.3-1	12 誘導心電図：測定値の頻度集計（10057020）	113
表 2.7.4.4.1.3-2	12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057020）	115
表 2.7.4.4.2.3-1	バイタルサイン（併合解析）	119
表 2.7.4.5.1.1-1	男性患者での有害事象（男性又は女性いずれかで発現割合 5%以上） （併合：10057030 及び 10057040）	121
表 2.7.4.5.1.1-2	女性患者の有害事象（男性又は女性いずれかで発現割合 5%以上）（併 合：10057030 及び 10057040）	122
表 2.7.4.5.1.1-3	男性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）	124
表 2.7.4.5.1.1-4	女性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）	126
表 2.7.4.5.1.2-1	65 歳未満の患者の有害事象（65 歳未満又は 65 歳以上のいずれか で発現割合 5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）	129
表 2.7.4.5.1.2-2	65 歳以上の患者の有害事象（65 歳未満又は 65 歳以上のいずれか で発現割合 5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）	130
表 2.7.4.5.1.2-3	65 歳未満の患者の副作用（併合：10057030 及び 10057040）	132
表 2.7.4.5.1.2-4	65 歳以上の患者の副作用（併合：10057030 及び 10057040）	134
表 2.7.4.5.1.3-1	有害事象の要約（NETU-10-10）	136
表 2.7.4.5.1.3-2	肝機能障害の重症度別の有害事象（NETU-10-10）	137
表 2.7.4.5.1.3-3	肝機能障害の重症度別の副作用（NETU-10-10）	138
表 2.7.4.8.1-1	1 コースの有害事象の概要（NEPA-15-18）	143
表 2.7.4.8.1-2	1 コースの有害事象の概要（NEPA-17-05）	144
表 2.7.4.8.2-1	1 コースの有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-15-18）	145
表 2.7.4.8.2-2	1 コースの有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-17-05）	146
表 2.7.4.8.3.2-1	死亡に至った有害事象（NEPA-15-18）	148
表 2.7.4.8.3.2-2	死亡に至った有害事象一覧（NETU-08-18）	153
表 2.7.4.8.3.2-3	死亡に至った有害事象一覧（NETU-10-29）	154
表 2.7.4.8.3.2-4	死亡に至った有害事象一覧（10052020）	162
表 2.7.4.8.4.1-1	重篤な有害事象一覧（10057030）	164
表 2.7.4.8.4.1-2	重篤な有害事象一覧（10057040）	180
表 2.7.4.8.4.1-3	重篤な有害事象一覧（10057020）	181
表 2.7.4.8.4.2-1	重篤な有害事象一覧（NETU-10-09）	190
表 2.7.4.8.4.2-2	重篤な有害事象一覧（NETU-07-20）	193
表 2.7.4.8.4.2-3	重篤な有害事象一覧（NETU-07-07）	195
表 2.7.4.8.4.2-4	重篤な有害事象一覧（NETU-15-18）	196
表 2.7.4.8.4.2-5	重篤な有害事象一覧（NETU-08-18）	240

表 2.7.4.8.4.2-6	重篤な有害事象一覧 (NETU-10-29)	263
表 2.7.4.8.4.2-7	重篤な有害事象一覧 (NEPA-17-05)	297
表 2.7.4.8.4.2-8	重篤な有害事象 (10052020)	301
表 2.7.4.8.5.1-1	試験中止に至った有害事象 (10057030)	303
表 2.7.4.8.5.1-2	試験中止に至った有害事象 (10057040)	305
表 2.7.4.8.5.1-3	試験中止に至った有害事象 (10057020)	306
表 2.7.4.8.6-1	MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表 (10057030 及び 10057040)	309
表 2.7.4.8.6-2	MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表 (10057020)	326
表 2.7.4.8.6-3	MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表 (10057010)	337
表 2.7.4.8.6-4	MedDRA SOC 及び PT の英語／日本語の読み替え表 (10057050)	338

略号一覧表

略号	内容
AC	Doxorubicin + cyclophosphamide : ドキソルビシン + シクロホスファミド
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
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
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index : ボディマス指数
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
CPK	Creatine phosphokinase : クレアチンフォスフォキナーゼ
CR	Complete response : 嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CRF	Case report form : 症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450 : シトクロム P450
DEX	Dexamethasone : デキサメタゾン
EC	Epirubicin + cyclophosphamide : エピルビシン + シクロホスファミド
ECG	Electrocardiogram : 12 誘導心電図
FAS	Full analysis set
FDC	Fixed dose combination : 用量固定配合剤
fe	Cumulative fraction excreted in urine : 尿中排泄率
GRA	Granisetron : グラニセトロン塩酸塩
γ -GTP	γ - glutamyl transferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEC	Highly emetogenic chemotherapy : 高度催吐性抗悪性腫瘍薬
IWRS	Interactive web response system
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH国際医薬用語集
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
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
PS	Performance status

略号	内容
PSUR	Periodic safety update report：定期的安全性最新報告
PT	Preferred term：基本語
QTc	QT interval corrected：補正QT間隔
QTcB	QT corrected for heart rate by Bazett's formula：Bazett's法による補正QT間隔
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's formula：Fridericia法による補正QT間隔
QTcI	被験者ごとの補正式を用いて補正したQT間隔
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩、以下、本剤）の安全性評価は、国内で実施した試験のうち、高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）〔シスプラチン（CDDP）〕投与患者を対象に本剤の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）に対する非劣性の検証（単回投与パート）及び繰り返し投与時の安全性の検討（繰り返し投与パート）を目的とした「高度催吐性抗悪性腫瘍薬（シスプラチン）投与患者を対象とした Pro-NETU 第 3 相二重盲検比較試験（国内 10057030 試験）」を中心に評価した。本剤は、市販後に CDDP と同じ HEC に分類されるドキシソルビシン／エピルビシン及びシクロホスファミド（AC/EC）投与患者に対する使用も想定されることから、AC/EC 投与患者を対象に本剤の安全性を検討することを目的とした「高度催吐性抗悪性腫瘍薬（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）投与患者を対象とした Pro-NETU 第 3 相安全性試験（国内 10057040 試験）」を補完的に評価した。

本剤の用量設定を目的とした第 2 相試験（国内 10057020 試験）の結果に基づき第 3 相試験の検討用量を選択したこと、本剤の安全性の検討及びホスネツピタント（未変化体）、ネツピタント（NETU）及びその代謝物の薬物動態の検討を目的とした第 1 相試験（国内 10057010 試験）、並びに、本剤及びグラニセトロン塩酸塩（GRA）併用投与時における Pro-NETU がグラニセトロンの薬物動態に及ぼす影響の検討を目的とした第 1 相試験（国内 10057050 試験）において本剤の忍容性及び GRA 併用時の安全性を検討したことから、本剤の安全性に関する知見を得るために必要と考え、安全性の評価対象とした。なお、安全性評価方法及び試験デザインが類似している第 3 相試験：国内 10057030 試験（単回投与パート及び繰り返し投与パート）及び 10057040 試験の本剤投与群を併合した解析結果（以下、併合データ）も安全性の評価対象に含めた。

安全性評価の主な対象試験である国内試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。

また、海外で実施した、Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）の安全性を検討することを目的とした海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験は、配合されているパロノセトロン塩酸塩（PALO）の用量が国内の臨床試験と異なるものの、国内と同じ本剤の用量が投与されていることから、安全性評価の参考とした。死亡及びその他の重篤な有害事象は、本申請に含むすべての評価試験及び参考試験を対象とした。

本剤は国内で販売されていないため、製造販売後データは、海外で販売されている Pro-NETU-PALO FDC 及び活性本体である NETU と PALO の用量固定配合剤〔（NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC））の製造販売後の安全性情報である「AKYNZEO[®] (netupitant and palonosetron) capsules /AKYNZEO[®] (fosnetupitant and palonosetron) for injection の第 11 回定期的安全性最新報告（PSUR）」に基づき、製造販売後データ（第 2.7.4.6 項）を記載した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価の主な対象試験

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		安全性 解析対象集団	主要 評価項目	被験薬の 投与期間
Pro-NETU (10057030) (国内) 第 5.3.5.1.2 項	3	標準治療群に対する Pro-NETU の非劣性検証試験 (単回投与パート) 及び繰り返し投与による安全性試験 (繰り返し投与パート)	単回投与パート： 多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	392 名	全期間 CR 率	単回投与 (1 コース)
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与			
					Day 1：ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	393 名		
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与			
			繰り返し投与パート： 多施設共同 非盲検 非対照	単回投与パートを終了した HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	126 名 (1 コース) 101 名 (2 コース) 83 名 (3 コース)	安全性	単回投与/ 最大 3 コース
					Day 2～4：DEX 6.6 mg, 又は DEX 8 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与、経口投与（用量と同順）			
Pro-NETU (10057040) (国内) 第 5.3.5.1.3 項	3	Pro-NETU の安全性試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	52 名	安全性	単回投与
					Day 1：ホスアプレピタント* 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg		50 名		

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価の主な対象試験（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		安全性 解析対象集団	主要 評価項目	被験薬の 投与期間
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)	197 名	全期間 CR 率	単回投与
					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)	195 名		
					Day 2～4 : DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴 静脈内投与			
					Day 1 : プラセボ + PALO 0.75 mg + DEX 13.2 mg	点滴静脈内投与, 点滴静脈内投与, 静脈内投与又は点滴 静脈内投与 (用量と同順)	195 名		
					Day 2～4 : DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴 静脈内投与			
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
					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 (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
					Day 1 : GRA 40 µg/kg				

Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩（Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した）。

*本剤の安全性を評価する上で有用と考え、ホスアプレピタントを参考群とした。

海外第3相試験の海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験の概要を以下に示した。

(1) 海外 NEPA-15-18 試験

海外 NEPA-15-18 試験は HEC の繰り返し投与を受ける患者を対象に、化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の予防を目的として、Pro-NETU-PALO FDC を点滴静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する、第3相、多施設共同、国際共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、層別試験で、主目的は安全性であった。各コースの Day 1 に、NETU-PALO FDC 又はそのプラセボ（経口投与）、Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボ（点滴静脈内投与）、及び DEX 12 mg（経口投与）を投与した。Day 2～4 に DEX 8 mg を経口投与した。治験薬の投与期間は、最大4コースであった。安全性解析対象集団（安全性評価例）は、Pro-NETU-PALO FDC が203名、NETU-PALO FDC が201名の計404名であった。

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

海外 NEPA-17-05 試験は、女性乳癌患者を対象に、AC/EC 化学療法の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 を点滴静脈内投与したときの NETU-PALO FDC 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、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較、第3b相試験で、主目的は安全性であった。各コースの Day 1 に、NETU-PALO FDC 又はそのプラセボ（経口投与）、Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボ（点滴静脈内投与）、及び DEX 12 mg（経口投与）を投与した。治験薬の投与期間は、最大4コースであった。安全性解析対象集団（安全性評価例）は、Pro-NETU-PALO FDC が200名、NETU-PALO FDC が202名の計402名であった。

2.7.4.1.1.2 安全性評価の方法

国内試験の安全性評価の方法を表 2.7.4.1.1.2-1 に、海外試験の安全性評価の方法を表 2.7.4.1.1.2-2 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-1 安全性の評価方法（国内試験）

	国内 10057010 試験	国内 10057020 試験	国内 10057030 試験	国内 10057040 試験	国内 10057050 試験
有害事象の定義	治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む), 症状若しくは病気のことであり, 治験薬との因果関係の有無は問わない.	治験に参加した患者に生じた好ましくないあらゆる医学的出来事のことであり, 治験薬との因果関係の有無は問わない.	治験薬 (国内 10057050 試験のみ, Pro-NETU 又は GRA) が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない, 又は意図しない徴候 (異常所見を含む), 症状, 疾患のことであり, 治験薬 (10057050 試験のみ, Pro-NETU 又は GRA) との因果関係の有無は問わない.		
嘔吐性事象及び悪心の取り扱い	－	有効性観察期間中の嘔吐性事象及び悪心は有効性評価の指標であるため, 有害事象としなかった. ただし, 有効性観察期間終了後に継続又は新たに発現した嘔吐性事象及び悪心は有害事象として取り扱った.			－
収集期間	治験薬投与開始から観察期間終了日検査の終了時までの期間.	文書同意取得から観察期間終了までの期間.	治験薬投与開始から観察期間終了までの期間.		Pro-NETU 又は GRA 投与開始から試験期間終了までの期間.
転帰	(1) ～ (6) のいずれかで記録する. (1) 回復, (2) 軽快, (3) 回復したが後遺症あり, (4) 未回復, (5) 死亡, (6) 不明		(1) ～ (5) のいずれかで記録する. (1) 回復, (2) 軽快, (3) 未回復, (4) 回復したが後遺症あり, (5) 死亡		
重症度	CTCAE ver.4.0	CTCAE ver 4.03-JCOG	CTCAE Version 5.0		
因果関係	(1) ～ (5) の 5 段階で判定した. (1) 関係あり, (2) 多分関係あり, (3) 可能性あり, (4) 多分関係なし, (5) 関係なし				
副作用の定義	有害事象のうち, 治験担当医師, 又は治験依頼者が治験薬との因果関係を「関係あり」, 「多分関係あり」, 「可能性あり」と判定した有害事象 (臨床検査値の異常を含む)	治験担当医師が治験薬 (国内 10057050 試験のみ, Pro-NETU 又は GRA) との因果関係を「関係あり」, 「多分関係あり」及び「可能性あり」と判定した有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む)			
注射部位反応の取り扱い	*	注射部位反応 (疼痛, 紅斑, 硬結及び血栓性静脈炎) が認められた場合, 有害事象として報告する. 注射部位反応として疼痛, 紅斑及び硬結が認められ, その後の経過で血栓性静脈炎に至った場合, 血栓性静脈炎を別事象と判断する場合は新たな有害事象とした.			－
MedDRA	Ver.16.1	Ver.20.1	Ver.23.0		

*カラードブラ超音波検査で治験薬投与部位及び薬物動態測定用採血部位の血栓の有無を確認し、Pro-NETU を静脈内投与した際の血栓の有無を確認した。血栓を認めた場合は、有害事象として取り上げた。

表 2.7.4.1.1.2-2 安全性の評価方法（海外試験）

	海外 NEPA-15-18 試験	海外 NEPA-17-05 試験
有害事象の定義	同意取得後の患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。	
収集期間	同意説明文書の署名時から最終サイクルの Visit 5 まで、又は患者の早期中止の場合は、治験薬最終投与（最終サイクルの Day 1）後 20 日（±2 日）まで。	同意説明文書の署名時から試験終了時（完了又は中止）まで。治験薬最終投与後 15 日未満で中止した場合は、治験薬最終投与後 15 日まで。
転帰	収集期間終了時に未回復の事象は、継続中とした。	
重症度	CTCAE, Version 4.0	
因果関係	以下の 6 段階で判定した。 「Definitely related：関係あり」、「Probably related：多分関係あり」、「Possibly related：可能性あり」、「Unlikely related：多分関係なし」、「Not related/None：関係なし/なし」、「Unassessable：不明」	
副作用の定義	治験担当医師に「Definitely related：関係あり」、「Probably related：多分関係あり」、「Possibly related：可能性あり」、「Unassessable：不明」と判定された又は missing と判定された TEAE を Study drug-related TEAE とした。	
MedDRA	Ver.18.0	Ver.20.0

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

Full analysis set (FAS) での治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況の要約 (単回投与パート) を表 2.7.4.1.2.1-1 に示した. 単回投与パートのすべての患者において治験薬は末梢静脈から投与された.

治験薬, PALO, DEX 及び CDDP を投与された患者 785 名のうち, 投与規定を遵守し投与された患者の割合は, 治験薬が Pro-NETU 群で 99.0% (388/392 名), ホスアプレピタント群で 99.5%

(391/393 名), CDDP が 96.9% (380/392 名), 96.9% (381/393 名) であった. また, Pro-NETU 群の 1 名で投薬過誤が発生し, 単回投与パート終了後に繰り返し投与パートの文書同意を得ずに繰り返し投与パート用の治験薬を誤って投与した. これ以外に両群で治験薬投与の遵守状況に問題は認められなかった.

表 2.7.4.1.2.1-1 治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：単回投与パート（10057030）

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU		Fosaprepitant	
			(N=392)	Patients achieved treatment compliance (%)	(N=393)	Patients achieved treatment compliance (%)
Day1	Pro-NETU + PALO + DEX or Fosaprepitant		392 (100.0)	388 (99.0)	393 (100.0)	391 (99.5)
	NS or PALO + DEX		392 (100.0)	385 (98.2)	393 (100.0)	387 (98.5)
	CDDP		392 (100.0)	380 (96.9)	393 (100.0)	381 (96.9)
	Actual Dose (mg/body)	N	392	-	393	-
		Mean (S.D.)	129.6211(15.6335)	-	130.2952(15.5240)	-
		Median	130.0000	-	130.0000	-
		IQR [Q1 , Q3]	[120.0000 , 140.0000]	-	[120.0000 , 140.0000]	-
		Range [Min , Max]	[85.000 , 198.600]	-	[87.000 , 191.600]	-
Day2	Dexamethasone		391 (99.7)	391 (99.7)	393 (100.0)	393 (100.0)
Day3	Dexamethasone		391 (99.7)	391 (99.7)	393 (100.0)	393 (100.0)
Day4	Dexamethasone		391 (99.7)	391 (99.7)	392 (99.7)	392 (99.7)
Total	Dexamethasone		392 (100.0)	387 (98.7)	393 (100.0)	386 (98.2)
	Total Treatment Days*	N	392	-	393	-
		Mean (S.D.)	4.0(0.2)	-	4.0(0.1)	-
		Median	4.0	-	4.0	-
		IQR [Q1 , Q3]	[4.0 , 4.0]	-	[4.0 , 4.0]	-
		Range [Min , Max]	[1 , 4]	-	[3 , 4]	-

表 2.7.4.1.2.1-1 試験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況：単回投与パート（10057030）（続き）

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU		Fosaprepitant	
			(N=392)	Patients achieved treatment compliance (%)	(N=393)	Patients achieved treatment compliance (%)
	Compliance (%)*	N	392	-	393	-
		Mean (S.D.)	99.55(4.54)	-	99.55(3.31)	-
		Median	100.00	-	100.00	-
		IQR [Q1 , Q3]	[100.00 , 100.00]	-	[100.00 , 100.00]	-
		Range [Min , Max]	[25.0 , 100.0]	-	[75.0 , 100.0]	-

Analysis Set: Full Analysis Set

Total Treatment Days* : Total days of administration.

Compliance (%)*: Proportion of prescribed administration according to the protocol

Total Treatment days and Compliance (%) are Dexamethasone summary statistics

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.1.1-1

(2) 繰り返し投与パート

治験薬投与例-R での治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況の要約 (繰り返し投与パート) をコース別で表 2.7.4.1.2.1-2~表 2.7.4.1.2.1-4 に示した。繰り返し投与パートのすべての患者において治験薬は末梢静脈から投与された。

治験薬, PALO, DEX 及び CDDP を投与された患者 126 名のうち, 投与規定を遵守し投与された患者の割合は, 治験薬が 1 コースで 99.2% (125/126 名), 2 コースで 98.0% (99/101 名), 3 コースで 100% (83/83 名), CDDP が 1 コースで 97.6% (123/126 名), 2 コースで 97.0% (98/101 名), 3 コースで 95.2% (79/83 名) といずれも 95%以上であり, 各コースで治験薬等の投与の遵守状況に問題は認められなかった。

表 2.7.4.1.2.1-2 治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況 : 繰り返し投与パート (1 コース)
(10057030)

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126)	
			N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)
Day1	Pro-NETU + PALO + DEX		126 (100.0)	125 (99.2)
	CDDP		126 (100.0)	123 (97.6)
	Actual Dose (mg/body)	N	126	-
		Mean (S.D.)	129.7119(13.6353)	-
		Median	130.0000	-
		IQR [Q1 , Q3]	[120.0000 , 140.0000]	-
		Range [Min , Max]	[89.000 , 154.000]	-
Day2	Dexamethasone		126 (100.0)	126 (100.0)
Day3	Dexamethasone		126 (100.0)	126 (100.0)
Day4	Dexamethasone		125 (99.2)	125 (99.2)
Total	Dexamethasone		126 (100.0)	124 (98.4)
	Total Treatment Days*	N	126	-
		Mean (S.D.)	4.0(0.1)	-
		Median	4.0	-
		IQR [Q1 , Q3]	[4.0 , 4.0]	-
		Range [Min , Max]	[3 , 4]	-
	Compliance (%)*	N	126	-
		Mean (S.D.)	99.60(3.14)	-
		Median	100.00	-
		IQR [Q1 , Q3]	[100.00 , 100.00]	-
		Range [Min , Max]	[75.0 , 100.0]	-

Analysis Set:As-Treated Population-R

Total Treatment Days* : Total days of administration.

Compliance (%)*:Proportion of prescribed administration according to the protocol

Total Treatment days and Compliance (%) are Dexamethasone summary statistics

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.1.2-1 改変

表 2.7.4.1.2.1-3 試験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況 : 繰り返し投与パート (2 コース)
(10057030)

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=101)	
			N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)
Day1	Pro-NETU + PALO + DEX		101 (100.0)	99 (98.0)
	CDDP		101 (100.0)	98 (97.0)
	Actual Dose (mg/body)	N	101	-
		Mean (S.D.)	129.2736(14.0007)	-
		Median	130.0000	-
		IQR [Q1 , Q3]	[120.0000 , 140.0000]	-
		Range [Min , Max]	[89.000 , 154.000]	-
Day2	Dexamethasone		101 (100.0)	101 (100.0)
Day3	Dexamethasone		101 (100.0)	101 (100.0)
Day4	Dexamethasone		101 (100.0)	101 (100.0)
Total	Dexamethasone		101 (100.0)	99 (98.0)
	Total Treatment Days*	N	101	-
		Mean (S.D.)	4.0(0.0)	-
		Median	4.0	-
		IQR [Q1 , Q3]	[4.0 , 4.0]	-
		Range [Min , Max]	[4 , 4]	-
	Compliance (%)*	N	101	-
		Mean (S.D.)	99.50(3.50)	-
		Median	100.00	-
		IQR [Q1 , Q3]	[100.00 , 100.00]	-
		Range [Min , Max]	[75.0 , 100.0]	-

Analysis Set:As-Treated Population-R

Total Treatment Days* : Total days of administration.

Compliance (%)*:Proportion of prescribed administration according to the protocol

Total Treatment days and Compliance (%) are Dexamethasone summary statistics

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.1.2-1 改変

表 2.7.4.1.2.1-4 治験薬, PALO, DEX, CDDP 投与状況 : 繰り返し投与パート (3 コース)
(10057030)

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=83)	
			N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)
Day1	Pro-NETU + PALO + DEX		83 (100.0)	83 (100.0)
	CDDP		83 (100.0)	79 (95.2)
	Actual Dose (mg/body)	N	83	-
		Mean (S.D.)	130.3844(13.4736)	-
		Median	131.2000	-
		IQR [Q1 , Q3]	[120.0000 , 140.0000]	-
		Range [Min , Max]	[89.000 , 154.000]	-
Day2	Dexamethasone		83 (100.0)	83 (100.0)
Day3	Dexamethasone		83 (100.0)	83 (100.0)
Day4	Dexamethasone		83 (100.0)	83 (100.0)
Total	Dexamethasone		83 (100.0)	83 (100.0)
	Total Treatment Days*	N	83	-
		Mean (S.D.)	4.0(0.0)	-
		Median	4.0	-
		IQR [Q1 , Q3]	[4.0 , 4.0]	-
		Range [Min , Max]	[4 , 4]	-
	Compliance (%)*	N	83	-
		Mean (S.D.)	100.00(0.00)	-
		Median	100.00	-
		IQR [Q1 , Q3]	[100.00 , 100.00]	-
		Range [Min , Max]	[100.0 , 100.0]	-

Analysis Set:As-Treated Population-R

Total Treatment Days* : Total days of administration.

Compliance (%)*:Proportion of prescribed administration according to the protocol

Total Treatment days and Compliance (%) are Dexamethasone summary statistics

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.3.1.2-1 改変

2.7.4.1.2.2 国内 10057040 試験

治験薬投与例での治験薬, PALO, DEX, AC/EC 投与状況の要約を表 2.7.4.1.2.2-1 に示した。
すべての患者において治験薬は末梢静脈から投与された。

治験薬, PALO 及び DEX を投与された患者 102 名のうち, 投与規定を遵守し投与された患者の割合は, Pro-NETU 群で 100.0% (52/52 名), ホスアプレピタント群で 98.0% (49/50 名) であり, 治験薬投与の遵守状況に投与群間で差は認められなかった。

AC/EC 投与状況 [平均 ± 標準偏差 (SD)] は, Pro-NETU 群, ホスアプレピタント群の順に, ドキソルビシンで $59.38 \pm 1.03 \text{ mg/m}^2$, $59.13 \pm 2.19 \text{ mg/m}^2$, エピルビシンで $91.39 \pm 5.48 \text{ mg/m}^2$, $90.69 \pm 5.67 \text{ mg/m}^2$, シクロホスファミドで $589.54 \pm 22.87 \text{ mg/m}^2$, $587.56 \pm 20.93 \text{ mg/m}^2$ であり, いずれの投与群も同程度であった。

表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬, PALO, DEX, AC/EC 投与状況 (10057040)

Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU		Fosaprepitant	
		(N=52)		(N=50)	
		Patients achieved treatment compliance		Patients achieved treatment compliance	
		N (%)	(%)	N (%)	(%)
Pro-NETU (Active or Placebo)+PALO+DEX		52 (100.0)	52 (100.0)	50 (100.0)	49 (98.0)
Fosaprepitant (Active or Placebo)		52 (100.0)	52 (100.0)	50 (100.0)	49 (98.0)
Doxorubicin or Epirubicin		52 (100.0)	51 (98.1)	49 (98.0)	49 (98.0)
Cyclophosphamide		51 (98.1)	51 (98.1)	49 (98.0)	49 (98.0)
Doxorubicin		23 (44.2)	22 (42.3)	21 (42.0)	21 (42.0)
Actual Dose (mg/body)	N	23	-	21	-
	Mean (S.D.)	93.20 (6.62)	-	94.99 (10.54)	-
	Median	90.50	-	99.60	-
	IQR [Q1 , Q3]	[88.50 , 100.00]	-	[86.00 , 100.80]	-
	Range [Min , Max]	[82.2 , 105.0]	-	[75.0 , 115.0]	-
Actual Dose (mg/m^2)	N	23	-	21	-
	Mean (S.D.)	59.38 (1.03)	-	59.13 (2.19)	-
	Median	59.90	-	60.00	-
	IQR [Q1 , Q3]	[59.00 , 60.00]	-	[59.20 , 60.00]	-
	Range [Min , Max]	[56.8 , 60.2]	-	[50.3 , 60.7]	-

表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬, PALO, DEX, AC/EC 投与状況 (10057040) (続き)

Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU		Fosaprepitant	
		(N=52)		(N=50)	
		Patients achieved treatment compliance		Patients achieved treatment compliance	
		N (%)	(%)	N (%)	(%)
Epirubicin		29 (55.8)	29 (55.8)	28 (56.0)	28 (56.0)
Actual Dose (mg/body)	N	29	-	28	-
	Mean (S.D.)	143.3 (14.0)	-	142.9 (15.4)	-
	Median	141.0	-	141.0	-
	IQR [Q1 , Q3]	[135.0 , 152.0]	-	[131.0 , 151.5]	-
	Range [Min , Max]	[117 , 180]	-	[112 , 183]	-
Actual Dose (mg/m ²)	N	29	-	28	-
	Mean (S.D.)	91.39 (5.48)	-	90.69 (5.67)	-
	Median	88.00	-	87.90	-
	IQR [Q1 , Q3]	[87.20 , 97.20]	-	[87.10 , 97.75]	-
	Range [Min , Max]	[86.2 , 101.3]	-	[84.2 , 100.6]	-

表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬, PALO, DEX, AC/EC 投与状況 (10057040) (続き)

Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU		Fosaprepitant	
		(N=52)		(N=50)	
		Patients achieved treatment compliance		Patients achieved treatment compliance	
		N (%)	(%)	N (%)	(%)
Cyclophosphamide		51 (98.1)	51 (98.1)	49 (98.0)	49 (98.0)
Actual Dose (mg/body)	N	51	-	49	-
	Mean (S.D.)	923.1 (79.4)	-	933.1 (89.2)	-
	Median	906.0	-	925.0	-
	IQR [Q1 , Q3]	[864.0 , 996.0]	-	[870.0 , 1000.0]	-
	Range [Min , Max]	[750 , 1100]	-	[712 , 1170]	-
Actual Dose (mg/m ²)	N	51	-	49	-
	Mean (S.D.)	589.54 (22.87)	-	587.56 (20.93)	-
	Median	590.30	-	591.50	-
	IQR [Q1 , Q3]	[582.90 , 600.00]	-	[584.70 , 600.00]	-
	Range [Min , Max]	[493.4 , 656.7]	-	[497.9 , 608.1]	-

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.3.1-1

2.7.4.1.2.3 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

併合データでの治験薬の投与状況の要約を表 2.7.4.1.2.3-1 に示した。

併合データの対象は 505 名で、すべての患者に本剤が投与され、本剤を 2 回以上投与した患者は 116 名、3 回以上投与した患者は 94 名であった。

表 2.7.4.1.2.3-1 治験薬の投与状況（併合：10057030 及び 10057040）

Number of Doses	Pro-NETU (N=505) N (%)
1	505 (100.0)
2	116 (23.0)
3	94 (18.6)
4	39 (7.7)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-EX01-01

2.7.4.1.2.4 国内 10057020 試験

FAS での治験薬、PALO、DEX 投与状況の要約を表 2.7.4.1.2.4-1 に示した。

投与規定を遵守し投与された患者の割合は、Pro-NETU 81 mg 群で 99.5% (194/195 名)、Pro-NETU 235 mg 群で 97.9% (191/195 名)、プラセボ群で 99.5% (193/194 名) であった。

表 2.7.4.1.2.4-1 治験薬, PALO, デキサメタゾン投与状況 (10057020)

Administration	Parameter	Statistics	Pro-NETU 81 mg	Pro-NETU 235 mg	Placebo
Study Drug	Subjects administered Study Drug		195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)
	Subjects achieved treatment compliance		194 (99.5)	191 (97.9)	193 (99.5)
PALO	Subjects administered PALO		195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)
	Subjects achieved treatment compliance		194 (99.5)	191 (97.9)	193 (99.5)
Dexamethasone	Total Treatment Days*	N	195	195	194
		Mean(SD)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	4.0 (0.1)
		Median	4.0	4.0	4.0
		Range[Min , Max]	[4 , 4]	[4 , 4]	[3 , 4]
	Cumulative Dose (mg)	N	195	195	194
		Mean(SD)	29.70 (0.00)	29.70 (0.00)	32.97 (0.47)
		Median	29.70	29.70	33.00
		Range[Min , Max]	[29.7 , 29.7]	[29.7 , 29.7]	[26.4 , 33.0]
	Compliance (%)	N	195	195	194
		Mean(SD)	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	99.87 (1.79)
		Median	100.00	100.00	100.00
		Range[Min , Max]	[100.0 , 100.0]	[100.0 , 100.0]	[75.0 , 100.0]
	Subjects achieved treatment compliance		192 (98.5)	190 (97.4)	190 (97.9)

Analysis Set: Full Analysis Set

Total Treatment Days* : End date of administration - Start date of Administration + 1, SD: Standard deviation

第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 表11.3-1

2.7.4.1.2.5 国内 10057010 試験

Pro-NETU の投与は、118 mg (ステップ 1)、235 mg (ステップ 2)、353 mg (ステップ 3) の計 3 ステップとし、すべてのステップで 30 分かけて単回点滴静脈内投与された。各ステップの被験者数はいずれも Pro-NETU 群 8 名、プラセボ群 4 名の計 12 名とし、合計被験者数は、Pro-NETU 群 24 名、プラセボ群 12 名の計 36 名であった。

2.7.4.1.2.6 国内 10057050 試験

安全性評価対象例 22 名の Pro-NETU 及び GRA 投与状況の要約を表 2.7.4.1.2.6-1 に示した。

すべての被験者は、規定された治験薬 (Pro-NETU 235 mg) 及び併用薬 (GRA 40 µg/kg) を適切に投与された。Pro-NETU 併用時及び GRA 単独投与時における GRA の投与量の中央値は 2.35 mg であった。

表 2.7.4.1.2.6-1 Pro-NETU, グラニセトロン投与状況 (10057050)

	Pro-NETU + GRA (N=22)		GRA (N=22)
	Pro-NETU	GRA	
Cumulative Dose (mg)			
N	22	22	22
Mean (S.D.)		2.38 (0.23)	2.38 (0.23)
Median		2.35	2.35
IQR [Q1, Q3]		[2.20, 2.60]	[2.20, 2.60]
Range [Min, Max]		[2.0, 2.8]	[2.0, 2.8]

Analysis Set : Safety Evaluable Population

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.3-1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

治験薬投与例での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.4.1.3.1-1 に、患者背景（疾患特性）を表 2.7.4.1.3.1-2 に示した。

治験薬投与例の患者背景は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、性別で男性の占める割合が 76.8% (301/392 名), 76.8% (302/393 名), 年齢（平均 $\pm$ SD）が 64.8 ± 8.3 歳, 64.3 ± 8.4 歳であった。その他、疾患特性に関連する項目では、癌腫として肺癌が 90.1%, 86.8%, 抗悪性腫瘍薬の治療歴なしが 93.9%, 91.3%であった。CDDP の投与量区分で CDDP 80 mg/m² 以上の患者割合がホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で高かったことを除き、いずれの投与群においても、55 歳未満又は 55 歳以上の年齢区分、妊娠に関連した嘔吐、乗り物酔い、飲酒歴、喫煙歴、手術歴及び放射線療法治療歴の有無などの項目を含め両群間で偏りは認められなかった。なお、Pro-NETU 群の 2 名は、登録時に誤って男性として登録されたが、正しくは女性であったため、電子症例報告書には正しい性別が入力されていることを確認した。

表 2.7.4.1.3.1-1 患者背景（人口統計学的基準値）：単回投与パート（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]
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:As-Treated Population

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-1

表 2.7.4.1.3.1-2 患者背景（疾患特性）：単回投与パート（10057030）

Parameter		Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Total (N=785) N (%)
Categories and Statistics				
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)
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: As-Treated Population

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 別表 14.1-2

治験薬投与例を対象として試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約を表 2.7.4.1.3.1-3 に示した。

単回投与パートで、CDDP と併用したレジメン（放射線療法の併用を含む）は、CDDP + Vinorelbine のレジメンを投与された患者が Pro-NETU 群 177 名（45.2%）、ホスアプレピタント群 181 名（46.1%）と両群ともに約半数を占めた。CDDP + Etoposide のレジメンを投与された患者は Pro-NETU 群 78 名（19.9%）、ホスアプレピタント群 59 名（15.0%）であり、両群間で差異が認められた。

また、放射線療法が併用された患者は、Pro-NETU 群 112 名（28.6%）、ホスアプレピタント群 119 名（30.3%）であり、両群間で同程度であった。

表 2.7.4.1.3.1-3 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約：単回投与パート
(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: As-Treated Population

Concomitant Radiotherapy* : Antitumor Drug + Radiotherapy

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-8

(2) 繰り返し投与パート

治験薬投与例-R での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.4.1.3.1-4 に、患者背景（疾患特性）をコース別で表 2.7.4.1.3.1-5～表 2.7.4.1.3.1-7 に示した。

繰り返し投与パートには、129 名が移行し、単回投与パートの Pro-NETU 群 65 名、ホスアプレピタント群 61 名の計 126 名に治験薬が投与された。

治験薬投与例-R の患者背景は、性別で男性の占める割合が 76.2%、年齢（平均 ± SD）が 63.0 ± 8.6 歳であり、疾患特性に関連する項目では癌腫として肺癌（1 コース：96.0%、2 コース：96.0%、3 コース：98.8%）及び抗悪性腫瘍薬の治療歴なし（1 コース：92.9%、2 コース：93.1%、3 コース：91.6%）であった。その他の項目を含め、繰り返し投与パートの患者背景は単回投与パートと同様であった。

表 2.7.4.1.3.1-4 患者背景（人口統計学的基準値）：繰り返し投与パート
(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]
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:As-Treated Population-R

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-4

表 2.7.4.1.3.1-5 患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（1 コース）
（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)
	90<=	0 (0.0)
CR in previous cycle*	CR	92 (73.0)
	Non-CR	34 (27.0)

Analysis Set:As-Treated Population-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

* : 単回投与パートの CR 率を集計した.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-5 改変

表 2.7.4.1.3.1-6 患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（2 コース）
（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)
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:As-Treated Population-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

* : 単回投与パート, 繰り返し投与パート 1 コースの CR 率を累積して集計した.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-6 改変

表 2.7.4.1.3.1-7 患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（3 コース）
（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)
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:As-Treated Population-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

* : 単回投与パート，繰り返し投与パート 2 コースまでの CR 率を累積して集計した。

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.1-7 改変

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表 2.7.3.3.1.3-3 に示した。

繰り返し投与パートでは、CDDP と併用したレジメン（放射線療法の併用を含む）は、CDDP + Vinorelbine のレジメンを投与された患者が 49 名（38.9%）と最も多く、次いで CDDP + Etoposide の 34 名（27.0%）であった。

また、放射線療法が併用された患者は 13 名（10.3%）であった。

2.7.4.1.3.2 国内 10057040 試験

治験薬投与例での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.4.1.3.2-1 に、患者背景（疾患特性）を表 2.7.4.1.3.2-2 に示した。

治験薬投与例の患者背景は、すべて女性の乳癌患者で、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、年齢（平均 ± SD）が 55.8 ± 9.9 歳、 54.8 ± 11.5 歳、疾患特性に関連する項目で抗悪性腫瘍薬の治療歴なしが 86.5%，90.0%，放射線療法歴なしが 86.5%，96.0%であった。いずれの投与群においても、55 歳未満又は以上の年齢区分、妊娠に関連した嘔吐、飲酒歴、抗悪性腫瘍薬の治療歴、放射線療法治療歴の有無で同程度であったが、CINV に関連するリスク因子である乗り物酔い、喫煙歴等の一部項目で投与群間に差が認められた。

表 2.7.4.1.3.2-1 患者背景（人口統計学的基準値）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=52) N (%)	Fosaprepitant (N=50) N (%)	Total (N=102) N (%)
Gender	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	52 (100.0)	50 (100.0)	102 (100.0)
Race	Asian	52 (100.0)	50 (100.0)	102 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	51 (98.1)	50 (100.0)	101 (99.0)
	Non Japanese	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
Age(CRF) (years)	N	52	50	102
	Mean (S.D.)	55.8 (9.9)	54.8 (11.5)	55.3 (10.7)
	Median	56.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 62.5]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.0]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(CRF) (years)	<55	24 (46.2)	21 (42.0)	45 (44.1)
	55<=	28 (53.8)	29 (58.0)	57 (55.9)
Age(IWRS) (years)	N	52	50	102
	Mean (S.D.)	55.8 (9.9)	54.8 (11.5)	55.3 (10.7)
	Median	56.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 62.5]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.0]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(IWRS) (years)	<55	24 (46.2)	21 (42.0)	45 (44.1)
	55<=	28 (53.8)	29 (58.0)	57 (55.9)
Height (cm)	N	52	50	102
	Mean (S.D.)	155.62 (4.34)	157.82 (6.43)	156.70 (5.55)
	Median	154.75	157.40	156.25
	IQR [Q1 , Q3]	[152.70 , 158.85]	[153.50 , 160.60]	[153.20 , 159.40]
	Range [Min , Max]	[145.5 , 165.2]	[142.7 , 174.4]	[142.7 , 174.4]
Weight (kg)	N	52	50	102
	Mean (S.D.)	58.86 (10.99)	58.66 (11.20)	58.76 (11.04)
	Median	57.20	55.85	56.00
	IQR [Q1 , Q3]	[50.50 , 68.75]	[49.80 , 66.10]	[50.10 , 68.00]
	Range [Min , Max]	[36.2 , 83.8]	[42.8 , 87.1]	[36.2 , 87.1]
BMI (kg/m ²)	N	52	50	102
	Mean (S.D.)	24.36 (4.78)	23.59 (4.53)	23.98 (4.65)
	Median	23.85	22.60	23.00
	IQR [Q1 , Q3]	[20.95 , 27.25]	[19.90 , 26.10]	[20.50 , 27.00]
	Range [Min , Max]	[15.2 , 39.1]	[17.3 , 35.9]	[15.2 , 39.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 別表 14.1-1

表 2.7.4.1.3.2-2 患者背景（疾患特性）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=52) N (%)	Fosaprepitant (N=50) N (%)	Total (N=102) N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	17 (32.7)	12 (24.0)	29 (28.4)
	Yes	30 (57.7)	30 (60.0)	60 (58.8)
	NA	5 (9.6)	8 (16.0)	13 (12.7)
Motion Sickness	No	24 (46.2)	28 (56.0)	52 (51.0)
	Yes	28 (53.8)	22 (44.0)	50 (49.0)
Drinking History	No	32 (61.5)	31 (62.0)	63 (61.8)
	Rarely (once per month)	10 (19.2)	12 (24.0)	22 (21.6)
	Occasionally (once per week)	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
	Regularly (once per day)	7 (13.5)	4 (8.0)	11 (10.8)
Smoking History	Non-smoker	41 (78.8)	32 (64.0)	73 (71.6)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	4 (7.7)	9 (18.0)	13 (12.7)
	Stop smoking within 180days before Registration	1 (1.9)	5 (10.0)	6 (5.9)
	Smoker	6 (11.5)	4 (8.0)	10 (9.8)
Malignant Tumour	Breast	52 (100.0)	50 (100.0)	102 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	45 (86.5)	45 (90.0)	90 (88.2)
	Yes	7 (13.5)	5 (10.0)	12 (11.8)
Surgery	No	23 (44.2)	27 (54.0)	50 (49.0)
	Yes	29 (55.8)	23 (46.0)	52 (51.0)
Radiotherapy	No	45 (86.5)	48 (96.0)	93 (91.2)
	Yes	7 (13.5)	2 (4.0)	9 (8.8)
Concomitant Antitumor Therapy	AC	23 (44.2)	22 (44.0)	45 (44.1)
	EC	29 (55.8)	28 (56.0)	57 (55.9)

Analysis Set: As-Treated Population

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 別表 14.1-2

FAS での試験期間中に投与された抗悪性腫瘍薬の要約を表 2.7.3.3.1.3-4 に示した。

試験期間中に投与された抗悪性腫瘍薬 AC/EC の内訳では、EC レジメン投与患者は Pro-NETU 群で 29/51 名（56.9%）、ホスアプレピタント群で 28/49 名（57.1%）と過半数を占め、AC/EC の使用割合に投与群間で差は認められなかった。

2.7.4.1.3.3 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

併合データを対象とした人口統計学的基準値を表 2.7.4.1.3.3-1 に示した。

男性は、68.9%（348/505 名）、女性は 31.1%（157/505 名）、年齢（平均 ± SD）は 63.7 ± 9.0 歳であった。

表 2.7.4.1.3.3-1 患者背景（人口統計学的基準値）（併合：10057030 及び 10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=505) N (%)
Gender(CRF)	Male	348 (68.9)
	Female	157 (31.1)
Gender(IWRS)	Male	350 (69.3)
	Female	155 (30.7)
Race	Asian	505 (100.0)
	Other	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	504 (99.8)
	Non Japanese	1 (0.2)
Age(CRF) (years)	N	505
	Mean(S.D.)	63.7(9.0)
	Median	66.0
	IQR [Q1 , Q3]	[59.0 , 70.0]
	Range[Min , Max]	[34 , 81]
Age Category(CRF) (years)	<65	235 (46.5)
	65<=	270 (53.5)
Age(IWRS) (years)	N	505
	Mean(S.D.)	63.7(9.0)
	Median	66.0
	IQR [Q1 , Q3]	[59.0 , 70.0]
	Range[Min , Max]	[34 , 81]
Age Category(IWRS) (years)	<65	235 (46.5)
	65<=	270 (53.5)
Height (cm)	N	505
	Mean(S.D.)	164.02(8.21)
	Median	164.80
	IQR [Q1 , Q3]	[158.30 , 170.20]
	Range[Min , Max]	[140.4 , 185.7]
Weight (kg)	N	505
	Mean(S.D.)	61.60(11.48)
	Median	61.70
	IQR [Q1 , Q3]	[53.40 , 69.20]
	Range[Min , Max]	[33.6 , 110.0]
BMI (kg/m ²)	N	505
	Mean(S.D.)	22.83(3.64)
	Median	22.70
	IQR [Q1 , Q3]	[20.30 , 25.00]
	Range[Min , Max]	[14.1 , 39.1]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-BG01-01

2.7.4.1.3.4 国内 10057020 試験

治験薬投与例での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.4.1.3.4-1 に、患者背景（疾患特性）を表 2.7.4.1.3.4-2 に示した。

いずれの投与群でも性別、55 歳未満又は以上の年齢区分、既往歴、合併症、飲酒歴及び喫煙歴に不均衡を認めなかった。その他の項目でも大きな偏りはなかった。プラセボ群の 1 名は登録時

に女性として登録されたが、正しくは男性であったため、電子症例報告書では男性として入力された。

表 2.7.4.1.3.4-1 患者背景（人口統計学的基準値）（10057020）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=195) N (%)
Gender(Background)	Male	148 (75.1)	148 (75.9)	148 (75.9)
	Female	49 (24.9)	47 (24.1)	47 (24.1)
Gender(Registration)	Male	148 (75.1)	148 (75.9)	147 (75.4)
	Female	49 (24.9)	47 (24.1)	48 (24.6)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian/Oriental	197 (100.0)	195 (100.0)	195 (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	197 (100.0)	195 (100.0)	195 (100.0)
	Non Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age(Background)(years)	N	197	195	195
	Mean(SD)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.7 (8.1)
	Median	66.0	67.0	67.0
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]
Age Category1 (Background)(years)	<55	25 (12.7)	22 (11.3)	24 (12.3)
	55<=	172 (87.3)	173 (88.7)	171 (87.7)
Age Category2 (Background)(years)	<60	46 (23.4)	39 (20.0)	39 (20.0)
	60<=	151 (76.6)	156 (80.0)	156 (80.0)
Age Category3 (Background)(years)	<65	81 (41.1)	77 (39.5)	74 (37.9)
	65<=	116 (58.9)	118 (60.5)	121 (62.1)
Age Category4 (Background)(years)	<70	143 (72.6)	134 (68.7)	142 (72.8)
	70<=	54 (27.4)	61 (31.3)	53 (27.2)
Age(Registration)(years)	N	197	195	195
	Mean(SD)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.7 (8.1)
	Median	66.0	67.0	67.0
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]
Age Category(Registration)(years)	<55	25 (12.7)	22 (11.3)	24 (12.3)
	55<=	172 (87.3)	173 (88.7)	171 (87.7)

表 2.7.4.1.3.4-1 患者背景（人口統計学的基準値）（10057020）（続き）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=195) N (%)
		N (%)	N (%)	N (%)
Height(cm)	N	197	195	195
	Mean(SD)	163.89 (8.97)	163.63 (8.40)	164.73 (8.58)
	Median	163.50	164.00	165.40
	Range[Min , Max]	[136.7 , 186.5]	[142.0 , 183.5]	[144.5 , 183.8]
Weight(kg)	N	197	195	195
	Mean(SD)	60.51 (11.35)	60.06 (10.92)	61.24 (11.66)
	Median	60.40	58.00	61.30
	Range[Min , Max]	[35.0 , 97.4]	[38.0 , 101.7]	[36.1 , 97.3]
BMI(kg/m ²)	N	197	195	195
	Mean(SD)	22.45 (3.45)	22.34 (3.08)	22.50 (3.53)
	Median	22.20	22.20	22.20
	Range[Min , Max]	[15.5 , 31.9]	[15.6 , 34.1]	[14.9 , 33.1]

Analysis Set: As-Treated Population

SD: Standard deviation

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 別表 14.1-1 改変

表 2.7.4.1.3.4-2 患者背景（疾患特性）（10057020）

		Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=195) N (%)
Parameter	Categories and Statistics			
Medical History	No	128 (65.0)	130 (66.7)	137 (70.3)
	Yes	69 (35.0)	65 (33.3)	58 (29.7)
Active Symptoms	No	20 (10.2)	17 (8.7)	20 (10.3)
	Yes	177 (89.8)	178 (91.3)	175 (89.7)
Pregnancy-related vomiting	No	22 (11.2)	25 (12.8)	20 (10.3)
	Yes	21 (10.7)	16 (8.2)	22 (11.3)
	NA	154 (78.2)	154 (79.0)	153 (78.5)
Motion sickness	No	177 (89.8)	167 (85.6)	168 (86.2)
	Yes	20 (10.2)	28 (14.4)	27 (13.8)
Drinking history	No	71 (36.0)	67 (34.4)	71 (36.4)
	Rarely (once per month)	22 (11.2)	23 (11.8)	18 (9.2)
	Occasionally (once per week)	22 (11.2)	24 (12.3)	18 (9.2)
	Regularly (once per day)	82 (41.6)	81 (41.5)	88 (45.1)
Smoking history	Non-smoker	33 (16.8)	40 (20.5)	41 (21.0)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	88 (44.7)	87 (44.6)	82 (42.1)
	Stop smoking within 180days before Registration	65 (33.0)	52 (26.7)	52 (26.7)
	Smoker	11 (5.6)	16 (8.2)	20 (10.3)
Ccr(mL/min)	N	197	195	195
	Mean(SD)	89.177 (22.260)	88.317 (20.337)	89.295 (24.387)
	Median	85.900	83.800	87.088
	Range[Min , Max]	[50.00 , 169.40]	[54.66 , 207.60]	[50.90 , 173.85]
Performance Status(PS) category	0	127 (64.5)	113 (57.9)	124 (63.6)
	1	70 (35.5)	82 (42.1)	71 (36.4)
	2<=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malignant Tumour	Lung	186 (94.4)	187 (95.9)	185 (94.9)
	Bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	11 (5.6)	8 (4.1)	10 (5.1)
Prior Systemic Drug Therapies	No	177 (89.8)	167 (85.6)	176 (90.3)
	Yes	20 (10.2)	28 (14.4)	19 (9.7)

Analysis Set: As-Treated Population

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

SD: Standard deviation

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 別表 14.1-3 改変

治験薬投与例での試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約を表 2.7.4.1.3.4-3 に示した。

表 2.7.4.1.3.4-3 試験期間中に投与した抗悪性腫瘍薬の要約 (10057020)

	Pro-NETU 81 mg (N=197)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=195)
Preferred Term	N (%)	N (%)	N (%)
CDDP+Vinorelbine tartrate	66 (33.5)	56 (28.7)	69 (35.4)
CDDP+Pemetrexed disodium	50 (25.4)	61 (31.3)	50 (25.6)
CDDP+Pemetrexed disodium+Bevacizumab	30 (15.2)	27 (13.8)	25 (12.8)
CDDP+Etoposide	21 (10.7)	24 (12.3)	24 (12.3)
CDDP+Gemcitabine hydrochloride	14 (7.1)	10 (5.1)	9 (4.6)
CDDP+Pemetrexed	7 (3.6)	2 (1.0)	6 (3.1)
CDDP+Docetaxel	5 (2.5)	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	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
CDDP+Gemcitabine hydrochloride+Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 別表14.1-5

2.7.4.1.3.5 国内 10057010 試験

安全性解析対象集団での被験者背景を表 2.7.4.1.3.5-1 に示した。

性別はすべて男性，ステップ 1 の Pro-NETU 群，ステップ 2 の Pro-NETU 群，ステップ 3 の Pro-NETU 群及び全ステップのプラセボ群の年齢の中央値は，30.5 歳（範囲：22～40 歳），22.5 歳（範囲：20～31 歳），24.0 歳（範囲：21～35 歳）及び 25.5 歳（範囲：21～38 歳），体重の中央値は 66.15 kg（範囲：57.6～78.1 kg），63.45 kg（範囲：51.0～69.6 kg），66.35 kg（範囲：52.1～74.3 kg）及び 67.50 kg（範囲：51.5～76.2 kg），ボディマス指数（BMI）の中央値は 21.73 kg/m²（範囲：19.9～22.8 kg/m²），20.11 kg/m²（範囲：18.7～23.5 kg/m²），22.34 kg/m²（範囲：20.0～23.6 kg/m²）及び 22.01 kg/m²（範囲：19.8～24.8 kg/m²）であった。

各ステップの Pro-NETU 群とプラセボ群間で，性別，年齢，身長，体重，BMI，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，心拍数，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）及び Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）に大きな違いはなかった。また，血栓塞栓性の事象は Pro-NETU 群とプラセボ群のいずれにも認めなかった。

表 2.7.4.1.3.5-1 被験者背景 (10057010)

背景因子	区分	例数(%)						
		ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ
		Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	プラセボ群
対象例数	—	8	4	8	4	8	4	12
性別	男	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
年齢 [歳]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	30.4	29.5	25.0	25.0	25.3	26.5	27.0
	標準偏差	5.4	4.8	4.8	4.5	4.7	7.8	5.7
	最小値	22	25	20	21	21	21	21
	中央値	30.5	29.0	22.5	24.0	24.0	23.5	25.5
	最大値	40	35	31	31	35	38	38
身長 [cm]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	174.40	173.18	172.53	172.28	172.16	172.85	172.77
	標準偏差	6.16	8.39	6.78	8.93	5.89	2.92	6.59
	最小値	168.2	161.5	162.3	159.0	162.4	169.4	159.0
	中央値	173.15	174.85	171.75	175.95	171.45	173.15	174.95
	最大値	187.8	181.5	185.4	178.2	179.3	175.7	181.5
既往歴	無	7 (87.5)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	11 (91.7)
	有	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (8.3)
合併症	無	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 [kg]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	66.01	67.03	61.34	67.18	66.15	65.95	66.72
	標準偏差	5.92	11.19	6.61	6.18	6.39	4.63	7.12
	最小値	57.6	51.5	51.0	58.3	52.1	59.5	51.5
	中央値	66.15	70.20	63.45	69.15	66.35	66.90	67.50
	最大値	78.1	76.2	69.6	72.1	74.3	70.5	76.2

表 2.7.4.1.3.5-1 被験者背景（10057010）（続き）

背景因子	区分	例数(%)						
		ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ
		Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	プラセボ群
BMI [kg/m ²]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	21.58	22.03	20.62	22.57	22.12	21.93	22.18
	標準偏差	1.01	2.07	1.61	0.83	1.19	1.57	1.46
	最小値	19.9	19.8	18.7	21.8	20.0	19.9	19.8
	中央値	21.73	21.80	20.11	22.49	22.34	22.15	22.01
	最大値	22.8	24.8	23.5	23.5	23.6	23.5	24.8
収縮期血圧 [mmHg]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	104.0	104.5	114.8	110.3	114.9	105.8	106.8
	標準偏差	11.4	5.3	9.3	13.8	5.3	7.6	9.1
	最小値	90	99	100	103	109	100	99
	中央値	105.5	105.0	116.5	103.5	113.5	103.5	103.5
	最大値	123	109	126	131	125	116	131
拡張期血圧 [mmHg]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	61.1	64.5	70.4	64.3	70.1	61.8	63.5
	標準偏差	7.4	7.2	7.0	11.3	4.7	5.5	7.7
	最小値	48	55	59	56	63	57	55
	中央値	60.5	66.0	73.0	60.5	69.5	60.5	63.0
	最大値	70	71	79	80	77	69	80
脈拍数 [回/分]	例数	8	4	8	4	8	4	12
	平均値	55.5	56.3	59.8	66.5	61.8	54.8	59.2
	標準偏差	4.1	3.1	5.3	10.1	7.5	1.7	7.8
	最小値	50	52	50	56	56	53	52
	中央値	55.5	57.0	59.5	65.5	57.0	54.5	56.5
	最大値	61	59	67	79	73	57	79

表 2.7.4.1.3.5-1 被験者背景（10057010）（続き）

背景因子	区分	例数(%)							
		ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ	
		Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群
体温 [°C]	例数	8	4	8	4	8	4	12	
	平均値	35.90	35.45	36.28	36.10	36.00	35.73	35.76	
	標準偏差	0.32	0.24	0.18	0.36	0.32	0.25	0.38	
	最小値	35.2	35.3	36.1	35.8	35.4	35.6	35.3	
	中央値	36.00	35.35	36.25	36.00	36.10	35.60	35.70	
	最大値	36.2	35.8	36.6	36.6	36.4	36.1	36.6	
心拍数 [回/分]	例数	8	4	8	4	8	4	12	
	平均値	54.9	56.5	59.6	64.5	58.4	52.5	57.8	
	標準偏差	4.8	5.1	6.2	13.2	6.3	4.5	9.3	
	最小値	46	49	53	48	50	47	47	
	中央値	55.0	58.5	58.0	66.5	56.0	52.5	58.0	
	最大値	61	60	73	77	69	58	77	
QTcF 間隔 [msec]	≤450	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	
	>450 かつ ≤480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	>480 かつ ≤500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	8	4	8	4	8	4	12	
	平均値	408.6	422.8	411.8	407.8	410.8	412.0	414.2	
	標準偏差	17.2	13.8	17.1	12.6	15.5	21.5	16.3	
	最小値	386	402	376	398	388	387	387	
	中央値	410.5	429.5	415.0	403.5	415.0	411.0	411.0	
	最大値	430	430	430	426	430	439	439	

表 2.7.4.1.3.5-1 被験者背景（10057010）（続き）

背景因子	区分	例数(%)							
		ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ	
		Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群
QTcB 間隔 [msec]	≤450	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	
	>450 かつ ≤480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 かつ ≤500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	例数	8	4	8	4	8	4		12
	平均値	403.3	420.0	411.8	413.5	409.9	404.0		412.5
	標準偏差	18.4	20.7	16.1	24.4	17.4	24.9		22.3
	最小値	372	389	377	388	386	378		378
	中央値	407.5	430.0	413.5	411.0	413.0	400.0		411.0
	最大値	423	431	427	444	429	438		444
カロードプラ超音波検査 血栓塞栓性の事象	無	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.2-1

2.7.4.1.3.6 国内 10057050 試験

安全性評価対象例 22 名の被験者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.4.1.3.6-1 に示した。

性別はすべて男性，民族性はすべて日本人，年齢の中央値は 26.0 歳（範囲：20～36 歳），体重の中央値は 60.05 kg（範囲：51.6～71.4 kg），BMI の中央値は 21.30 kg/m²（範囲：18.6～24.4 kg/m²）であった。

表 2.7.4.1.3.6-1 被験者背景（人口統計学的基準値）（10057050）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU + GRA	GRA	Total*
		(N=22) N (%)	(N=22) N (%)	(N=22) N (%)
Gender	Male	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
	Non Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breath Alcohol Test	Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Negative	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
Age (years)	N	22	22	22
	Mean (S.D.)	25.8 (4.5)	25.8 (4.5)	25.8 (4.5)
	Median	26.0	26.0	26.0
	IQR [Q1 , Q3]	[22.0 , 29.0]	[22.0 , 29.0]	[22.0 , 29.0]
	Range [Min , Max]	[20 , 36]	[20 , 36]	[20 , 36]
Height (cm)	N	22	22	22
	Mean (S.D.)	168.65 (4.70)	168.65 (4.70)	168.65 (4.70)
	Median	169.70	169.70	169.70
	IQR [Q1 , Q3]	[165.70 , 171.60]	[165.70 , 171.60]	[165.70 , 171.60]
	Range [Min , Max]	[159.2 , 177.9]	[159.2 , 177.9]	[159.2 , 177.9]
Weight (kg)	N	22	22	22
	Mean (S.D.)	60.64 (5.63)	60.62 (5.69)	60.78 (5.62)
	Median	59.75	59.85	60.05
	IQR [Q1 , Q3]	[56.10 , 65.00]	[56.80 , 65.40]	[56.80 , 65.70]
	Range [Min , Max]	[51.0 , 71.4]	[51.6 , 70.8]	[51.6 , 71.4]
BMI (kg/m ²)	N	22	22	22
	Mean (S.D.)	21.32 (1.68)	21.25 (1.83)	21.31 (1.70)
	Median	21.30	21.15	21.30
	IQR [Q1 , Q3]	[19.70 , 22.30]	[19.90 , 22.40]	[19.90 , 22.40]
	Range [Min , Max]	[18.6 , 24.4]	[18.1 , 24.5]	[18.6 , 24.4]

Analysis Set : Safety Evaluable Population

Total* : All Subjects

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.2-1

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各試験の有害事象の概要を以下に示した。

(1) 国内 10057030 試験

国内 10057030 試験の単回投与パートの治験薬投与例を対象とした有害事象の概要を表

2.7.4.2.1-1 に，繰り返し投与パートの治験薬投与例-R を対象とした有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の概要：単回投与パート（10057030）

	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Total (N=785) N (%)
Adverse Events	390 (99.5)	389 (99.0)	779 (99.2)
>=Grade 3 Adverse Events	254 (64.8)	231 (58.8)	485 (61.8)
Treatment-Related Adverse Events	87 (22.2)	100 (25.4)	187 (23.8)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	10 (2.6)	12 (3.1)	22 (2.8)
Serious Adverse Events	46 (11.7)	37 (9.4)	83 (10.6)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.1.1-1

表 2.7.4.2.1-2 有害事象の概要：繰り返し投与パート（10057030）

	Pro-NETU(Repeated-Dose)				Total (Single-Dose and Repeated-Dose)	Pro-NETU (Single-Dose)
	Course 1 (N=126) N (%)	Course 2 (N=101) N (%)	Course 3 (N=83) N (%)	Total (N=126) N (%)	(N=453) N (%)	(N=392) N (%)
Adverse Events	118 (93.7)	87 (86.1)	72 (86.7)	122 (96.8)	449 (99.1)	390 (99.5)
>=Grade 3 Adverse Events	60 (47.6)	45 (44.6)	33 (39.8)	77 (61.1)	298 (65.8)	254 (64.8)
Treatment-Related Adverse Events	18 (14.3)	14 (13.9)	8 (9.6)	24 (19.0)	106 (23.4)	87 (22.2)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	11 (2.4)	10 (2.6)
Serious Adverse Events	8 (6.3)	3 (3.0)	2 (2.4)	13 (10.3)	58 (12.8)	46 (11.7)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.4)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

Total (Single-Dose+Repeated-Dose): Repeated-Dose Total+Pro-NETU (Single-Dose)

Repeated-Dose Total: Repeated-Dose Course 1 + Course 2 + Course 3

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.1.2-1

(2) 国内 10057040 試験

国内 10057040 試験の治験薬投与例を対象とした有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

表 2.7.4.2.1-3 有害事象の概要 (10057040)

	Pro-NETU (N=52) N (%)	Fosaprepitant (N=50) N (%)	Total (N=102) N (%)
Adverse Events	52 (100.0)	49 (98.0)	101 (99.0)
>=Grade 3 Adverse Events	43 (82.7)	36 (72.0)	79 (77.5)
Treatment-Related Adverse Events	11 (21.2)	11 (22.0)	22 (21.6)
>=Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	5 (9.6)	0 (0.0)	5 (4.9)
Serious Adverse Events	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.0)
Serious Treatment-Related Adverse Events	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
Treatment-Related Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.1-1

(3) 国内併合解析 (国内 10057030 試験及び 10057040 試験)

併合データでの有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-4 に示した。

表 2.7.4.2.1-4 有害事象の概要 (併合 : 10057030 及び 10057040)

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

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE01-01

(4) 国内 10057020 試験

国内 10057020 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-5 に示した。

表 2.7.4.2.1-5 有害事象の概要 (10057020)

	Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=195) N (%)	Total (N=587) N (%)
Any Adverse Events	189 (95.9)	191 (97.9)	191 (97.9)	571 (97.3)
Any $\geq$ Grade 3 Adverse Events	113 (57.4)	107 (54.9)	102 (52.3)	322 (54.9)
Any Adverse Drug Reactions	52 (26.4)	57 (29.2)	47 (24.1)	156 (26.6)
Any $\geq$ Grade 3 Adverse Drug Reactions	10 (5.1)	11 (5.6)	3 (1.5)	24 (4.1)
Any Serious Adverse Events	17 (8.6)	14 (7.2)	15 (7.7)	46 (7.8)
Any Serious Adverse Drug Reactions	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
Any Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Any Adverse Events Leading to Death	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)

解析対象集団：治験薬投与例

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.2.1-1

(5) 国内 10057010 試験

国内 10057010 試験の Pro-NETU 群では、18 名 (75.0%) に有害事象が発現した。ステップ別では、ステップ 1 (本剤 118 mg) で 4 名 (50.0%)、ステップ 2 (本剤 235 mg) で 7 名 (87.5%)、ステップ 3 (本剤 353 mg) で 7 名 (87.5%) に有害事象が発現した。プラセボ群では、7 名 (58.3%) に有害事象が発現した。

Pro-NETU 群及びプラセボ群のいずれでも死亡及び死亡以外のその他の重篤な有害事象の発現はなく、有害事象の発現により試験を中止した被験者はいなかった。

(6) 国内 10057050 試験

国内 10057050 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-6 に示した。

表 2.7.4.2.1-6 有害事象の概要 (10057050)

	Pro-NETU + GRA* (N=22) N (%)	GRA (N=22) N (%)
Adverse Events	7 (31.8)	3 (13.6)
$\geq$ Grade 3 Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-Related Adverse Events	1 (4.5)	1 (4.5)
$\geq$ Grade 3 Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious Treatment-Related Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set : Safety Evaluable Population

Pro-NETU + GRA*:Relationship to Pro-NETU or GRA in Treatment-Related Adverse Events

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 12.2.1-1

(7) 海外 NEPA-15-18 試験

海外 NEPA-15-18 試験の全期間での有害事象 (TEAE) の概要を表 2.7.4.2.1-7 に示した。

表 2.7.4.2.1-7 有害事象の概要 (NEPA-15-18)

	Pro-NETU-PALO FDC (N=203) n (%) Events		NETU-PALO FDC (N=201) n (%) Events		Overall (N=404) n (%) Events	
Any TEAE	169 (83.3)	808	174 (86.6)	892	343 (84.9)	1700
Study-drug-related TEAE	26 (12.8)	75	23 (11.4)	71	49 (12.1)	146
Dexamethasone-related TEAE	20 (9.9)	33	20 (10.0)	44	40 (9.9)	77
Severe TEAE	86 (42.4)	149	90 (44.8)	188	176 (43.6)	337
Severe study-drug-related TEAE	2 (1.0)	9	3 (1.5)	5	5 (1.2)	14
Severe dexamethasone-related TEAE	3 (1.5)	4	6 (3.0)	12	9 (2.2)	16
Serious TEAE	41 (20.2)	57	43 (21.4)	78	84 (20.8)	135
Serious study-drug-related TEAE	0		0		0	
Serious dexamethasone-related TEAE	1 (0.5)	1	5 (2.5)	10	6 (1.5)	11
TEAE leading to death	10 (4.9)	10	14 (7.0)	14	24 (5.9)	24
Study-drug-related TEAE leading to death	0		0		0	
Dexamethasone-related TEAE leading to death	1 (0.5)	1	0		1 (0.2)	1
TEAE leading to discontinuation from the study	16 (7.9)	17	20 (10.0)	20	36 (8.9)	37
Study-drug-related TEAE leading to discontinuation from the study	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	3 (0.7)	3
Dexamethasone-related TEAE leading to discontinuation from the study	0		2 (1.0)	2	2 (0.5)	2

Population: Safety

Abbreviations: Pro-NETU-PALO FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; N = number of patients in a given group; n = number of patients in a given subgroup; NETU-PALO FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Study drug/dexamethasone related TEAEs are TEAEs with a missing relationship or assessed by the Investigator as definite, probable, possible or unassessable.

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 16

(8) 海外 NEPA-17-05 試験

海外 NEPA-17-05 試験の全期間での有害事象 (TEAE) の概要を表 2.7.4.2.1-8 に示した。

表 2.7.4.2.1-8 有害事象の概要（全コース）（NEPA-17-05）

	Pro-NETU-PALO FDC (N=200) n (%) Events	NETU-PALO FDC (N=203) n (%) Events	Overall (N=402) n (%) Events
At least 1 TEAE	184 (92.0) 690	187 (92.1) 583	370 (92.0) 1273
Study drug-related TEAE	16 (8.0) 52	22 (10.8) 55	37 (9.2) 107
Severe TEAE	37 (18.5) 54	29 (14.3) 45	65 (16.2) 99
Severe study-drug-related TEAE	1 (0.5) 3	2 (1.0) 2	3 (0.7) 5
Serious TEAE	5 (2.5) 7	4 (2.0) 6	9 (2.2) 13
Serious study-drug-related TEAE	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
TEAE leading to death	0	0	0
Study-drug-related TEAE leading to death	0	0	0
TEAE leading to discontinuation from the study	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Study-drug-related TEAE leading to discontinuation from the study	0	0	0

Population: Safety

Abbreviations: Pro-NETU-PALO FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; N = number of patients in a given group; n = number of patients in a given subgroup; NETU-PALO FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Study drug-related TEAEs are TEAEs with a missing relationship or assessed by the Investigator as definite, probable, possible or unassessable. Patient ID [REDACTED] received active Pro-NETU-PALO FDC in Cycles 1, 3, and 4 and active Oral in Cycle 2, so this patient is counted in each treatment group but only once for the total.

第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table 19

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

比較的良好に見られる有害事象を試験ごとにまとめた。

2.7.4.2.1.1.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

治験薬投与例を対象に、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象及びその副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に示した。なお、治験薬投与例を対象としたすべての有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合は表 2.7.6.20.2.5.1.1-2 に示した。

有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群で 99.5% (390/392 名)、ホスアプレピタント群で 99.0% (389/393 名) であり、両群ともにほぼすべての患者で何らかの有害事象が発現した。

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、基本語 (PT) 別では、便秘 [Pro-NETU 群: 65.1% (255/392 名), ホスアプレピタント群: 60.6% (238/393 名); 以下同順], 好中球数減少 [52.3% (205/392 名), 47.8% (188/393 名)], 白血球数減少 [43.4% (170/392 名), 39.2% (154/393 名)], 食欲減退 [34.9% (137/392 名), 45.0% (177/393 名)], しゃっくり [34.9% (137/392 名), 39.4% (155/393 名)], 倦怠感 [19.9% (78/392 名), 21.4% (84/393 名)], 悪心 [15.3% (60/392 名), 15.5% (61/393 名)], 血小板数減少 [15.3% (60/392 名), 14.2% (56/393 名)], 注射部位疼痛 [5.6% (22/392 名), 13.2% (52/393 名)] であり、その多くは抗悪性腫瘍薬投与でよく発現することが知られている事象であった。両群間で 5%以上の差が認められた有害事象は食欲減退 (34.9%, 45.0%) 及び注射部位疼痛 (5.6%, 13.2%) の 2 事象であり、いずれもホスアプレピタント群で高かった。

有害事象の重症度別の発現割合は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、グレード 1 が 9.4% (37/392 名), 9.2% (36/393 名), グレード 2 が 25.3% (99/392 名), 31.0% (122/393 名), グレード 3 が 27.3% (107/392 名), 27.7% (109/393 名), グレード 4 が 37.5% (147/392 名), 31.0% (122/393 名) で、グレード 5 の有害事象は、両群とも認めなかった。このうち、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群で 64.8% (254/392 名), ホスアプレピタント群で 58.8% (231/393 名) であり、ホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で高かった。また、発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 [45.9% (180/392 名), 37.9% (149/393 名)], 白血球数減少 [30.6% (120/392 名), 23.9% (94/393 名)], 発熱性好中球減少症 [7.7% (30/392 名), 5.3% (21/393 名)], 食欲減退 [5.1% (20/392 名), 7.4% (29/393 名)] と同一事象で認められ、抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている骨髄抑制と関連する項目で Pro-NETU 群の発現割合が高かった (第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-2)。

副作用の発現割合は、Pro-NETU 群で 22.2% (87/392 名), ホスアプレピタント群で 25.4% (100/393 名) であり、両群間で同程度であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった副作用は、PT 別では、便秘 [Pro-NETU 群 : 11.2% (44/392 名), ホスアプレピタント群 : 13.7% (54/393 名); 以下同順], しゃっくり [4.8% (19/392 名), 7.1% (28/393 名)] であった。両群間で 2%以上の差が認められた副作用は便秘、注射部位疼痛 [0.3% (1/392 名), 2.8% (11/393 名)] 及びしゃっくりの 3 事象で、いずれもホスアプレピタント群で高かった。両群間で 5%以上の差が認められた事象はなく、注射部位反応に関連した事象を除き、本試験で発現した副作用は両群間で大きな差異は認められなかった。

副作用の重症度別の発現割合は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、グレード 1 が 10.7% (42/392 名), 13.5% (53/393 名), グレード 2 が 8.9% (35/392 名), 8.9% (35/393 名), グレード 3 が 2.3% (9/392 名), 2.8% (11/393 名), グレード 4 が 0.3% (1/392 名), 0.3% (1/393 名) で、グレード 5 の有害事象は、両群とも認めなかった。そのうちグレード 3 以上の発現割合は、Pro-NETU 群で 2.6%, ホスアプレピタント群で 3.1%であり、両群間で同程度であった。また、グレード 3 以上の発現割合が 1%以上の副作用は、Pro-NETU 群では認められず、ホスアプレピタント群では便秘 [0.5% (2/392 名), 1.0% (4/393 名)] のみであった。その他、グレード 3 以上の副作用として、Pro-NETU 群ではしゃっくり、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及び低カリウム血症が各 2 名, γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加, 高トリグリセリド血症及び低ナトリウム血症が各 1 名に、ホスアプレピタント群では、食欲減退が 2 名, しゃっくり, γ -GTP 増加, 虚血性大腸炎, 多形紅斑, 膵炎, 白血球数増加及び好中球数減少が各 1 名に認められた (第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-3)。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用：単回投与パート
(10057030)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)	
	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Any Events	390 (99.5)	[98.2 , 99.9]	389 (99.0)	[97.4 , 99.7]	87 (22.2)	[18.2 , 26.6]	100 (25.4)	[21.2 , 30.1]
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	23 (5.9)	[3.8 , 8.7]	30 (7.6)	[5.2 , 10.7]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Febrile neutropenia	32 (8.2)	[5.7 , 11.3]	21 (5.3)	[3.3 , 8.1]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Gastrointestinal disorders								
Abdominal discomfort	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]	21 (5.3)	[3.3 , 8.1]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Constipation	255 (65.1)	[60.1 , 69.8]	238 (60.6)	[55.5 , 65.4]	44 (11.2)	[8.3 , 14.8]	54 (13.7)	[10.5 , 17.5]
Diarrhoea	38 (9.7)	[7.0 , 13.1]	31 (7.9)	[5.4 , 11.0]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Nausea	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]	61 (15.5)	[12.1 , 19.5]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Oesophagitis	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]	24 (6.1)	[4.0 , 9.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Stomatitis	30 (7.7)	[5.2 , 10.7]	31 (7.9)	[5.4 , 11.0]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
General disorders and administration site conditions								
Injection site pain	22 (5.6)	[3.6 , 8.4]	52 (13.2)	[10.0 , 17.0]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Malaise	78 (19.9)	[16.1 , 24.2]	84 (21.4)	[17.4 , 25.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Investigations								
Alanine aminotransferase increased	25 (6.4)	[4.2 , 9.3]	27 (6.9)	[4.6 , 9.8]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]
Blood creatinine increased	33 (8.4)	[5.9 , 11.6]	29 (7.4)	[5.0 , 10.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Lymphocyte count decreased	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]	17 (4.3)	[2.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Neutrophil count decreased	205 (52.3)	[47.2 , 57.3]	188 (47.8)	[42.8 , 52.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Platelet count decreased	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]	56 (14.2)	[10.9 , 18.1]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
White blood cell count decreased	170 (43.4)	[38.4 , 48.4]	154 (39.2)	[34.3 , 44.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite	137 (34.9)	[30.2 , 39.9]	177 (45.0)	[40.0 , 50.1]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]
Hyponatremia	31 (7.9)	[5.4 , 11.0]	28 (7.1)	[4.8 , 10.1]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nervous system disorders								
Dysgeusia	25 (6.4)	[4.2 , 9.3]	22 (5.6)	[3.5 , 8.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Headache	23 (5.9)	[3.8 , 8.7]	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Psychiatric disorders								
Insomnia	36 (9.2)	[6.5 , 12.5]	30 (7.6)	[5.2 , 10.7]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Hiccups	137 (34.9)	[30.2 , 39.9]	155 (39.4)	[34.6 , 44.5]	19 (4.8)	[2.9 , 7.5]	28 (7.1)	[4.8 , 10.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Alopecia	24 (6.1)	[4.0 , 9.0]	19 (4.8)	[2.9 , 7.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-1

(2) 繰り返し投与パート

治験薬投与例-R を対象に、コース全体で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した。

有害事象の発現割合は、コース全体では 96.8% (122/126 名) であり、コース別では 1 コースで 93.7% (118/126 名)、2 コースで 86.1% (87/101 名)、3 コースで 86.7% (72/83 名) であり、いずれも単回投与パートの発現割合より低く、繰り返し投与によって上昇する傾向は認められな

った。なお、治験薬投与例でのすべての有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合はそれぞれ表 2.7.6.20.2.5.1.2-2 及び表 2.7.6.20.2.5.1.2-3 に示した。

コース全体の発現割合が 10%以上であった有害事象 [コース全体 (1 コース, 2 コース, 3 コース); 以下同順] は, PT 別では, 好中球数減少 61.1% (77/126 名) [48.4% (61/126 名), 44.6% (45/101 名), 47.0% (39/83 名)], 白血球数減少 43.7% (55/126 名) [34.1% (43/126 名), 27.7% (28/101 名), 26.5% (22/83 名)], 食欲減退 32.5% (41/126 名) [22.2% (28/126 名), 22.8% (23/101 名), 15.7% (13/83 名)], しゃっくり 28.6% (36/126 名) [23.8% (30/126 名), 16.8% (17/101 名), 15.7% (13/83 名)], 便秘 24.6% (31/126 名) [18.3% (23/126 名), 9.9% (10/101 名), 8.4% (7/83 名)], 貧血 24.6% (31/126 名) [10.3% (13/126 名), 10.9% (11/101 名), 10.8% (9/83 名)], 倦怠感 23.0% (29/126 名) [16.7% (21/126 名), 9.9% (10/101 名), 8.4% (7/83 名)], 注射部位疼痛 15.9% (20/126 名) [7.1% (9/126 名), 8.9% (9/101 名), 6.0% (5/83 名)], 血小板数減少 15.1% (19/126 名) [11.1% (14/126 名), 7.9% (8/101 名), 6.0% (5/83 名)], 味覚不全 13.5% (17/126 名) [8.7% (11/126 名), 5.9% (6/101 名), 3.6% (3/83 名)], 悪心 11.9% (15/126 名) [8.7% (11/126 名), 5.9% (6/101 名), 2.4% (2/83 名)] であった。各コースの有害事象の発現割合は同程度であり, その多くは抗悪性腫瘍薬投与でよく発現することが知られている事象であった。

コース間で 3%以上の差が認められた有害事象は, 便秘, 倦怠感, しゃっくり, 白血球数減少, 脱毛症, 食欲減退, 悪心, 頭痛, 味覚不全, 血小板数減少, 発熱, 血中クレアチニン増加, 発熱性好中球減少症, 高カリウム血症, 好中球数減少, 注射部位血管炎, 腹部不快感, 上腹部痛, 高血糖, 浮動性めまい及び尿蛋白の 21 事象であり, そのうち 16 事象では 1 コースの発現割合が最も高く, 繰り返し投与によって事象別の発現割合が増加する傾向は認められなかった (表 2.7.6.20.2.5.1.2-2)。

有害事象の重症度別の発現割合は, コース全体, 1 コース, 2 コース, 3 コースの順に, グレード 1 が 10.3% (13/126 名), 12.7% (16/126 名), 20.8% (21/101 名), 20.5% (17/83 名), グレード 2 が 25.4% (32/126 名), 33.3% (42/126 名), 20.8% (21/101 名), 26.5% (22/83 名), グレード 3 がコース全体 33.3% (42/126 名), 24.6% (31/126 名), 28.7% (29/101 名), 24.1% (20/83 名), グレード 4 が 27.8% (35/126 名), 23.0% (29/126 名), 15.8% (16/101 名), 15.7% (13/83 名) で, グレード 5 がいずれも (0/126 名) であった。そのうちグレード 3 以上の有害事象の発現割合は, 61.1% (77/126 名), 47.6% (60/126 名), 44.6% (45/101 名), 39.8% (33/83 名) であり, いずれのコースも単回投与パートの発現割合より低かった。また, 発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象 [コース全体 (1 コース, 2 コース, 3 コース); 以下同順] は, 好中球数減少 50.0% (63/126 名) [36.5% (46/126 名), 34.7% (35/101 名), 32.5% (27/83 名)], 白血球数減少 25.4% (32/126 名) [18.3% (23/126 名), 13.9% (14/101 名), 14.5% (12/83 名)], 発熱性好中球減少症 8.7% (11/126 名) [6.3% (8/126 名), 2.0% (2/101 名), 2.4% (2/83 名)], 貧血 5.6% (7/126 名) [1.6% (2/126 名), 4.0% (4/101 名), 1.2% (1/83 名)] であり, その多くは抗悪性腫瘍薬投与でよく知られている事象であった。いずれも 1 コース又は 2 コースで発現割合が最も高く, 繰り返し投与によって上昇する傾向は認められなかった (第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-5)。

副作用の発現割合は, コース全体では 19.0% (24/126 名) であり, コース別では 1 コースで 14.3% (18/126 名), 2 コースで 13.9% (14/101 名), 3 コースで 9.6% (8/83 名) であり, いずれも単回投与パートの発現割合より低く, 繰り返し投与によって上昇する傾向は認められなかった。

発現割合が 5%以上であった副作用 [コース全体 (1 コース, 2 コース, 3 コース), 以下同順] は, PT 別では, しゃっくり 5.6% (7/126 名) [4.0% (5/126 名), 5.9% (6/101 名), 2.4% (2/83 名)]

であった。副作用の各コース同程度であり、しゃっくり、便秘 4.8% (6/126 名) [3.2% (4/126 名), 3.0% (3/101 名), 1.2% (1/83 名)], 味覚不全 1.6% (2/126 名) [1.6% (2/126 名), 0.0% (0/101 名), 0.0% (0/83 名)] 及びめまい 1.6% (2/126 名) [0.0% (0/126 名), 2.0% (2/101 名), 0.0% (0/83 名)] の 4 事象を除き、1 名のみの単発の事象が多かった。また、コース間で 2%以上の発現割合の差が認められた副作用はしゃっくり、便秘及びめまいの 3 事象であったが、いずれも 1 コース又は 2 コースで発現割合が最も高く、繰り返し投与によって発現割合の上昇を認めた事象はなかった(表 2.7.6.20.2.5.1.2-3)。

副作用の重症度別の発現割合は、コース全体、1 コース、2 コース、3 コースの順に、グレード 1 が 9.5% (12/126 名), 7.9% (10/126 名), 7.9% (8/101 名), 4.8% (4/83 名), グレード 2 が 8.7% (11/126 名), 6.3% (8/126 名), 5.0% (5/101 名), 4.8% (4/83 名), グレード 3 が 0.8% (1/126 名), 0.0% (0/126 名), 1.0% (1/101 名), 0.0% (0/83 名), グレード 4 以上がいずれのコースも 0.0% (0/126 名) であった。そのうちグレード 3 以上の副作用の発現割合は、コース全体で 0.8% (1/126 名), 1 コースで 0.0% (0/126 名), 2 コースで 1.0% (1/101 名), 3 コースで 0.0% (0/83 名) であり、単回投与パートの発現割合より低かった。また、グレード 3 以上の発現割合が 1%以上の副作用は、心電図 QT 延長であり、コース全体で 0.8% (1/126 名), 1 コースで 0.0% (0/126 名), 2 コースで 1.0% (1/101 名), 3 コースで 0.0% (0/83 名) に発現した(第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-6)。

表 2.7.4.2.1.1.1-2 有害事象及び副作用（コース全体で 5%以上）：繰り返し投与パート
(10057030)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events					
	Pro-NETU(Repeated-Dose)				Total (Single-Dose and Repeated-Dose)	Pro-NETU (Single-Dose)
	Course 1	Course 2	Course 3	Total		
Any Events	(N=126) N (%)	(N=101) N (%)	(N=83) N (%)	(N=126) N (%)	(N=453) N (%)	(N=392) N (%)
Any Events	118 (93.7)	87 (86.1)	72 (86.7)	122 (96.8)	449 (99.1)	390 (99.5)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	13 (10.3)	11 (10.9)	9 (10.8)	31 (24.6)	52 (11.5)	23 (5.9)
Febrile neutropenia	8 (6.3)	2 (2.0)	2 (2.4)	11 (8.7)	41 (9.1)	32 (8.2)
Gastrointestinal disorders						
Constipation	23 (18.3)	10 (9.9)	7 (8.4)	31 (24.6)	276 (60.9)	255 (65.1)
Diarrhoea	8 (6.3)	5 (5.0)	3 (3.6)	12 (9.5)	48 (10.6)	38 (9.7)
Nausea	11 (8.7)	6 (5.9)	2 (2.4)	15 (11.9)	72 (15.9)	60 (15.3)
Stomatitis	4 (3.2)	4 (4.0)	5 (6.0)	11 (8.7)	41 (9.1)	30 (7.7)
General disorders and administration site conditions						
Injection site pain	9 (7.1)	9 (8.9)	5 (6.0)	20 (15.9)	40 (8.8)	22 (5.6)
Malaise	21 (16.7)	10 (9.9)	7 (8.4)	29 (23.0)	104 (23.0)	78 (19.9)
Pyrexia	6 (4.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	7 (5.6)	24 (5.3)	19 (4.8)
Investigations						
Blood creatinine increased	2 (1.6)	2 (2.0)	5 (6.0)	9 (7.1)	42 (9.3)	33 (8.4)
Neutrophil count decreased	61 (48.4)	45 (44.6)	39 (47.0)	77 (61.1)	251 (55.4)	205 (52.3)
Platelet count decreased	14 (11.1)	8 (7.9)	5 (6.0)	19 (15.1)	74 (16.3)	60 (15.3)
White blood cell count decreased	43 (34.1)	28 (27.7)	22 (26.5)	55 (43.7)	203 (44.8)	170 (43.4)
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	28 (22.2)	23 (22.8)	13 (15.7)	41 (32.5)	166 (36.6)	137 (34.9)
Nervous system disorders						
Dysgeusia	11 (8.7)	6 (5.9)	3 (3.6)	17 (13.5)	39 (8.6)	25 (6.4)
Headache	8 (6.3)	4 (4.0)	1 (1.2)	11 (8.7)	33 (7.3)	23 (5.9)
Psychiatric disorders						
Insomnia	5 (4.0)	3 (3.0)	2 (2.4)	8 (6.3)	43 (9.5)	36 (9.2)
Renal and urinary disorders						
Proteinuria	5 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.4)	7 (5.6)	18 (4.0)	12 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	30 (23.8)	17 (16.8)	13 (15.7)	36 (28.6)	159 (35.1)	137 (34.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia	9 (7.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	10 (7.9)	34 (7.5)	24 (6.1)
Treatment-Related Adverse Events						
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU(Repeated-Dose)				Total (Single-Dose and Repeated-Dose)	Pro-NETU (Single-Dose)
	Course 1	Course 2	Course 3	Total		
	(N=126) N (%)	(N=101) N (%)	(N=83) N (%)	(N=126) N (%)	(N=453) N (%)	(N=392) N (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	18 (14.3)	14 (13.9)	8 (9.6)	24 (19.0)	106 (23.4)	87 (22.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	5 (4.0)	6 (5.9)	2 (2.4)	7 (5.6)	26 (5.7)	19 (4.8)

Analysis Set:As-Treated Population

Total (Single-Dose+Repeated-Dose):Repeated-Dose Total+Pro-NETU (Single-Dose)

Repeated-Dose Total:Repeated-Dose Course 1 + Course 2 + Course 3

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 別表 14.3.1-4

2.7.4.2.1.1.2 国内 10057040 試験

治験薬投与例を対象に、いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象及びその副作用を表2.7.4.2.1.1.2-1に示した。なお、治験薬投与例を対象としたすべての有害事象の項目ごとの発現割合は表2.7.6.21.2.4.1-2に示した。

いずれかの投与群で発現割合が10%以上であった有害事象は、PT別では、好中球数減少 [Pro-NETU 群：82.7% (43/52 名)、ホスアプレピタント群：80.0% (40/50 名)]、白血球数減少 [Pro-NETU 群：67.3% (35/52 名)、ホスアプレピタント群：72.0% (36/50 名)]、脱毛症 [Pro-NETU 群：57.7% (30/52 名)、ホスアプレピタント群：60.0% (30/50 名)]、便秘 [Pro-NETU 群：55.8% (29/52 名)、ホスアプレピタント群：60.0% (30/50 名)]、倦怠感 [Pro-NETU 群：55.8% (29/52 名)、ホスアプレピタント群：44.0% (22/50 名)]、食欲減退 [Pro-NETU 群：36.5% (19/52 名)、ホスアプレピタント群：44.0% (22/50 名)]、リンパ球数減少 [Pro-NETU 群：30.8% (16/52 名)、ホスアプレピタント群：16.0% (8/50 名)]、悪心 [Pro-NETU 群：28.8% (15/52 名)、ホスアプレピタント群：26.0% (13/50 名)]、口内炎 [Pro-NETU 群：23.1% (12/52 名)、ホスアプレピタント群：24.0% (12/50 名)]、頭痛 [Pro-NETU 群：23.1% (12/52 名)、ホスアプレピタント群：14.0% (7/50 名)]、下痢 [Pro-NETU 群：19.2% (10/52 名)、ホスアプレピタント群：12.0% (6/50 名)]、貧血 [Pro-NETU 群：17.3% (9/52 名)、ホスアプレピタント群：12.0% (6/50 名)]、血小板数減少 [Pro-NETU 群：13.5% (7/52 名)、ホスアプレピタント群：18.0% (9/50 名)]、味覚不全 [Pro-NETU 群：11.5% (6/52 名)、ホスアプレピタント群：24.0% (12/50 名)]、発熱 [Pro-NETU 群：9.6% (5/52 名)、ホスアプレピタント群：14.0% (7/50 名)]、注射部位疼痛 [Pro-NETU 群：1.9% (1/52 名)、ホスアプレピタント群：16.0% (8/50 名)] であった。これらのうち、発現割合が高かった有害事象は、いずれの投与群も抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象であった。また、投与群間で5%以上の差が認められた有害事象のうち、Pro-NETU 群で高かった事象は貧血、上腹部痛、下痢、胃炎、倦怠感、リンパ球数減少、関節痛、頭痛、末梢性ニューロパチー及び蕁麻疹であり、ホスアプレピタント群で高かった事象は注射部位疼痛、注射部位血管炎、食欲減退及び味覚不全であった。

重症度別の有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、グレード1が1.9% (1/52 名)、6.0% (3/50 名)、グレード2が15.4% (8/52 名)、20.0% (10/50 名)、グレード3が30.8% (16/52 名)、24.0% (12/50 名)、グレード4が51.9% (27/52 名)、48.0% (24/50 名)、グレード5が0% (0/52 名)、0% (0/50 名) であった。そのうち、グレード3以上であった有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群で82.7% (43/52 名)、ホスアプレピタント群で72.0% (36/50 名) であった。また、いずれかの投与群でグレード3以上の発現割合が5%以上であった有害事象は、PT別では、好中球数減少 [Pro-NETU 群：75.0% (39/52 名)、ホスアプレピタント群：68.0% (34/50 名)] (以下同順)、白血球数減少 [50.0% (26/52 名)、50.0% (25/50 名)]、食欲減退 [9.6% (5/52 名)、0% (0/50 名)]、発熱性好中球減少症 [7.7% (4/52 名)、4.0% (2/50 名)]、リンパ球数減少 [5.8% (3/52 名)、4.0% (2/50 名)] であったが、いずれの投与群も抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象が多かった (第5.3.5.1.3項 10057040 CSR 表12.2.2-3)。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用（10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Adverse Events		Treatment-Related Adverse Events	
	Pro-NETU	Fosaprepitant	Pro-NETU	Fosaprepitant
	(N=52) N (%)	(N=50) N (%)	(N=52) N (%)	(N=50) N (%)
Any Events	52 (100.0)	49 (98.0)	11 (21.2)	11 (22.0)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	9 (17.3)	6 (12.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	4 (7.7)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal discomfort	5 (9.6)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	4 (7.7)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	29 (55.8)	30 (60.0)	2 (3.8)	3 (6.0)
Diarrhoea	10 (19.2)	6 (12.0)	3 (5.8)	2 (4.0)
Gastritis	4 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Nausea	15 (28.8)	13 (26.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Stomatitis	12 (23.1)	12 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions				
Injection site pain	1 (1.9)	8 (16.0)	0 (0.0)	4 (8.0)
Injection site vasculitis	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Malaise	29 (55.8)	22 (44.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
Pyrexia	5 (9.6)	7 (14.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Investigations				
Lymphocyte count decreased	16 (30.8)	8 (16.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	43 (82.7)	40 (80.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Platelet count decreased	7 (13.5)	9 (18.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	35 (67.3)	36 (72.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	19 (36.5)	22 (44.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	4 (7.7)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders				
Dysgeusia	6 (11.5)	12 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	12 (23.1)	7 (14.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders				
Insomnia	3 (5.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Hiccups	3 (5.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Oropharyngeal pain	1 (1.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	30 (57.7)	30 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 別表 14.3.1-1

治験薬投与例でのすべての副作用の項目ごとの発現割合を表 2.7.4.2.1.1.2-2 に示した。

いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用は、PT 別では、下痢 [Pro-NETU 群：5.8% (3/52 名)、ホスアプレピタント群：4.0% (2/50 名)]、倦怠感・食欲減退・頭痛・蕁麻疹 [Pro-NETU 群：5.8% (3/52 名)、ホスアプレピタント群：0.0% (0/50 名)]、便秘 [Pro-NETU 群：3.8% (2/52 名)、ホスアプレピタント群：6.0% (3/50 名)]、過敏症 [Pro-NETU 群：3.8% (2/52 名)、ホスアプレピタント群：2.0% (1/50 名)]、貧血・悪心・発熱・リンパ球数減少・好中球数減少・血小板数減少・白血球数減少 [Pro-NETU 群：3.8% (2/52 名)、ホスアプレピタント群：0.0% (0/50 名)]、注射部位疼痛 [Pro-NETU 群：0.0% (0/52 名)、ホスアプレピタント群：8.0% (4/50 名)] であった。いずれの投与群も 10%以上の副作用はなく、抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象が多かった。また、投与群間で 5%以上の差が認められた副作用のうち、Pro-NETU 群の方が高かった事象は倦怠感、食欲減退、頭痛及び蕁麻疹であり、ホスアプレピタント群で高かった事象は注射部位疼痛であったが、投与群間で 10%以上の差を認めるものはなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、Pro-NETU 群、ホスアプレピタント群の順に、グレード 1 が 7.7% (4/52 名)、14.0% (7/50 名)、グレード 2 が 3.8% (2/52 名)、8.0% (4/50 名)、グレード 3 が 5.8% (3/52 名)、0% (0/50 名)、グレード 4 が 3.8% (2/52 名)、0% (0/50 名)、グレード 5 が 0% (0/52 名)、0% (0/50 名) であった。そのうち、グレード 3 以上の副作用の発現割合は、Pro-NETU 群では 9.6% (5/52 名)、ホスアプレピタント群では 0% (0/50 名) であった。また、いずれかの投与群でグレード 3 以上の発現割合が 3%以上であった副作用は、PT 別では、好中球数減少・白血球数減少 [いずれも Pro-NETU 群：3.8% (2/52 名)、ホスアプレピタント群：0% (0/50 名)] であったが、いずれも抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている事象であった (第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.2-4)。

表 2.7.4.2.1.1.2-2 副作用 (10057040)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	11 (21.2)	[11.1 , 34.7]	11 (22.0)	[11.5 , 36.0]
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Anaemia	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Cardiac disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Palpitations	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Supraventricular extrasystoles	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Ear and labyrinth disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vertigo	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Gastrointestinal disorders	6 (11.5)	[4.4 , 23.4]	5 (10.0)	[3.3 , 21.8]
Constipation	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
Diarrhoea	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Gastritis	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Nausea	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
General disorders and administration site conditions	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	5 (10.0)	[3.3 , 21.8]
Feeling hot	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Injection site pain	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Injection site vasculitis	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Malaise	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Pyrexia	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Immune system disorders	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Hypersensitivity	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Investigations	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Lymphocyte count decreased	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Neutrophil count decreased	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Platelet count decreased	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
White blood cell count decreased	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Metabolism and nutrition disorders	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Decreased appetite	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Nervous system disorders	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Headache	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Taste disorder	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Dysphonia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Hiccups	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Urticaria	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vascular disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Hot flush	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.2-2

2.7.4.2.1.1.3 国内併合解析 (国内 10057030 試験及び 10057040 試験)

併合データを対象とし、発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.3-1 に示した。

何らかの有害事象が発現した患者の割合は、99.2% (501/505 名)、グレード 3 以上の有害事象が発現した患者の割合は、67.5% (341/505 名) であった。

発現割合が 10%以上の有害事象は、便秘 60.4% (305/505 名)、好中球数減少 58.2% (294/505 名)、白血球数減少 47.1% (238/505 名)、食欲減退 36.6% (185/505 名)、しゃっくり 32.1% (162/505 名)、倦怠感 26.3% (133/505 名)、悪心 17.2% (87/505 名)、血小板数減少 16.0% (81/505 名)、脱毛症 12.7% (64/505 名)、貧血 12.1% (61/505 名)、下痢 11.5% (58/505 名)、口内炎 10.5% (53/505 名) であった。

発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 50.5% (255/505 名)、白血球数減少 33.1% (167/505 名)、発熱性好中球減少症 8.5% (43/505 名)、食欲減退 5.1% (26/505 名)、便秘及びリンパ球数減少、各 2.6% (13/505 名)、低ナトリウム血症 2.2% (11/505 名)、悪心 2.0% (10/505 名) であった。

表 2.7.4.2.1.1.3-1 有害事象（5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)						Total	
	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)	N (%)	95%CI (%)
Any Events	41 (8.1)	119 (23.6)	143 (28.3)	198 (39.2)	0 (0.0)	341 (67.5)	501 (99.2)	[98.0 , 99.8]
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	26 (5.1)	27 (5.3)	8 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.6)	61 (12.1)	[9.4 , 15.2]
Febrile neutropenia	0 (0.0)	2 (0.4)	39 (7.7)	4 (0.8)	0 (0.0)	43 (8.5)	45 (8.9)	[6.6 , 11.7]
Gastrointestinal disorders								
Constipation	181 (35.8)	111 (22.0)	13 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (2.6)	305 (60.4)	[56.0 , 64.7]
Diarrhoea	38 (7.5)	18 (3.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	58 (11.5)	[8.8 , 14.6]
Nausea	20 (4.0)	57 (11.3)	10 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.0)	87 (17.2)	[14.0 , 20.8]
Stomatitis	34 (6.7)	18 (3.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	53 (10.5)	[8.0 , 13.5]
General disorders and administration site conditions								
Injection site pain	32 (6.3)	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (8.1)	[5.9 , 10.9]
Malaise	98 (19.4)	30 (5.9)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	133 (26.3)	[22.5 , 30.4]
Pyrexia	23 (4.6)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (5.7)	[3.9 , 8.1]
Investigations								
Alanine aminotransferase increased	19 (3.8)	8 (1.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	31 (6.1)	[4.2 , 8.6]
Blood creatinine increased	37 (7.3)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (8.3)	[6.1 , 11.1]
Lymphocyte count decreased	1 (0.2)	25 (5.0)	11 (2.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	13 (2.6)	39 (7.7)	[5.5 , 10.4]
Neutrophil count decreased	5 (1.0)	34 (6.7)	85 (16.8)	170 (33.7)	0 (0.0)	255 (50.5)	294 (58.2)	[53.8 , 62.6]
Platelet count decreased	49 (9.7)	25 (5.0)	6 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (1.4)	81 (16.0)	[12.9 , 19.5]
White blood cell count decreased	7 (1.4)	64 (12.7)	118 (23.4)	49 (9.7)	0 (0.0)	167 (33.1)	238 (47.1)	[42.7 , 51.6]
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite	104 (20.6)	55 (10.9)	26 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (5.1)	185 (36.6)	[32.4 , 41.0]
Hyponatraemia	12 (2.4)	11 (2.2)	4 (0.8)	7 (1.4)	0 (0.0)	11 (2.2)	34 (6.7)	[4.7 , 9.3]
Nervous system disorders								
Dysgeusia	32 (6.3)	13 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (8.9)	[6.6 , 11.7]
Headache	41 (8.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (8.9)	[6.6 , 11.7]
Psychiatric disorders								
Insomnia	36 (7.1)	10 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (9.1)	[6.7 , 12.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Hiccups	76 (15.0)	84 (16.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	162 (32.1)	[28.0 , 36.3]
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Alopecia	37 (7.3)	27 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	64 (12.7)	[9.9 , 15.9]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE02-01

併合データでの副作用を表 2.7.4.2.1.1.3-2 に示した.

何らかの副作用が発現した患者の割合は, 23.2% (117/505 名), グレード 3 以上の副作用が発現した患者の割合は, 3.2% (16/505 名) であった.

発現割合が 1%以上の副作用は, 便秘 10.1% (51/505 名), しゃっくり 5.1% (26/505 名), 頭痛 1.8% (9/505 名), 下痢及び食欲減退, 各 1.4% (7/505 名), 倦怠感及び ALT 増加, 各 1.0% (5/505 名) であった.

2 名以上に発現したグレード 3 以上の副作用は, 便秘, ALT 増加, 心電図 QT 延長, 好中球数減少, 白血球数減少, 低カリウム血症及びしゃっくり, 各 0.4% (2/505 名) であった.

表 2.7.4.2.1.1.3-2 副作用（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)						Total	
	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)	N (%)	95%CI (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	54 (10.7)	47 (9.3)	13 (2.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	16 (3.2)	117 (23.2)	[19.6 , 27.1]
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Anaemia	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Cardiac disorders	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	[0.1 , 1.7]
Atrial fibrillation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Palpitations	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Ear and labyrinth disorders	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Tinnitus	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Vertigo	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Gastrointestinal disorders	33 (6.5)	33 (6.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	68 (13.5)	[10.6 , 16.8]
Abdominal distension	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Abdominal pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Cheilitis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Constipation	26 (5.1)	23 (4.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	51 (10.1)	[7.6 , 13.1]
Diarrhoea	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	[0.6 , 2.8]
Dry mouth	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Faeces soft	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Gastritis	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Nausea	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Oral pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Stomatitis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
General disorders and administration site conditions	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	7 (1.4)	[0.6 , 2.8]
Fatigue	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Feeling hot	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Infusion site extravasation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Injection site pain	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Malaise	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (1.0)	[0.3 , 2.3]
Pyrexia	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]

表 2.7.4.2.1.1.3-2 副作用（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)						Total	
	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)	N (%)	95%CI (%)
Hepatobiliary disorders	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hepatobiliary disease	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Liver disorder	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Immune system disorders	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Hypersensitivity	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Investigations	11 (2.2)	2 (0.4)	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.4)	20 (4.0)	[2.4, 6.1]
Alanine aminotransferase increased	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	5 (1.0)	[0.3, 2.3]
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Blood bilirubin increased	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
C-reactive protein increased	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Glucose urine present	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Platelet count decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Protein urine present	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Weight increased	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Metabolism and nutrition disorders	7 (1.4)	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	15 (3.0)	[1.7, 4.9]
Decreased appetite	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	7 (1.4)	[0.6, 2.8]
Dehydration	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Electrolyte imbalance	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hyperglycaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hypoalbuminaemia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Hyponatraemia	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Nervous system disorders	11 (2.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (2.8)	[1.5, 4.6]
Dizziness	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Dysgeusia	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Headache	8 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.8)	[0.8, 3.4]

表 2.7.4.2.1.1.3-2 副作用（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)						Total	
	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)	N (%)	95%CI (%)
Taste disorder	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Proteinuria	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (2.8)	12 (2.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	28 (5.5)	[3.7 , 7.9]
Dysphonia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Hiccups	13 (2.6)	11 (2.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	26 (5.1)	[3.4 , 7.5]
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	9 (1.8)	[0.8 , 3.4]
Dermatitis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Dry skin	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Eczema	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	[0.0 , 1.4]
Urticaria	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	[0.2 , 2.0]
Vascular disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	[0.2 , 2.0]
Flushing	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Hot flush	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Hypertension	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]
Vasculitis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	[0.0 , 1.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE02-02

2.7.4.2.1.1.4 国内 10057020 試験

治験薬投与例を対象に、いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象及びその副作用を表2.7.4.2.1.1.4-1に示した。なお、治験薬投与例を対象としたすべての有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合は表2.7.6.19.2.6.1-1に示した。

何らかの有害事象の発現割合はPro-NETU 81 mg 群で95.9% (189/197名)、Pro-NETU 235 mg 群で97.9% (191/195名)、プラセボ群で97.9% (191/195名)であり、各投与群の発現割合は同程度であった。

いずれかの投与群で発現割合が高かった(10%以上)有害事象は、PT別では、便秘[Pro-NETU 81 mg 群:65.0%(128/197名), Pro-NETU 235 mg 群:66.2%(129/195名), プラセボ群:61.5%(120/195名)](以下同順)、しゃっくり[33.0%(65/197名), 41.0%(80/195名), 32.8%(64/195名)], 食欲減退[39.6%(78/197名), 36.4%(71/195名), 40.0%(78/195名)], 好中球数減少[28.4%(56/197名), 28.7%(56/195名), 30.3%(59/195名)], 白血球数減少[23.4%(46/197名), 22.1%(43/195名), 21.5%(42/195名)], 倦怠感[12.7%(25/197名), 16.4%(32/195名), 12.3%(24/195名)], 悪心[15.7%(31/197名), 11.8%(23/195名), 12.8%(25/195名)], 好中球減少症[14.2%(28/197名), 13.8%(27/195名), 9.2%(18/195名)], 不眠症[10.2%(20/197名), 6.2%(12/195名), 10.8%(21/195名)], 下痢[9.6%(19/197名), 10.3%(20/195名), 5.1%(10/195名)], 低ナトリウム血症[10.2%(20/197名), 8.7%(17/195名), 3.6%(7/195名)]であった。投与群間で10%以上の差が認められた有害事象はなかった。

PT別の各投与群で、発現割合が最も高かった有害事象は便秘であり、その発現割合は投与群間で同程度であった。

有害事象の程度別の発現割合は、Pro-NETU 81 mg 群、Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ、グレード1が11.2%(22/197名)、11.3%(22/195名)及び14.9%(29/195名)、グレード2が27.4%(54/197名)、31.8%(62/195名)及び30.8%(60/195名)、グレード3が28.9%(57/197名)、21.5%(42/195名)及び25.6%(50/195名)、グレード4が27.9%(55/197名)、32.8%(64/195名)及び26.7%(52/195名)、グレード5が0.5%(1/197名)、0.5%(1/195名)及び0%(0/195名)であった。投与群間で有害事象の程度別の発現割合に差はなかった(第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 表12.2.2-2)。

いずれかの投与群でグレード3以上の発現割合が5%以上認められた有害事象は、低ナトリウム血症[Pro-NETU 81 mg 群:7.1%(14/197名), Pro-NETU 235 mg 群:5.1%(10/195名), プラセボ群:1.5%(3/195名)](以下同順)、食欲減退[7.1%(14/197名), 5.1%(10/195名), 9.2%(18/195名)], 好中球減少症[11.7%(23/197名), 12.8%(25/195名), 7.7%(15/195名)], 白血球減少症[4.1%(8/197名), 6.2%(12/195名), 3.6%(7/195名)], 好中球数減少[22.8%(45/197名), 24.1%(47/195名), 27.2%(53/195名)], 白血球数減少[11.7%(23/197名), 13.3%(26/195名), 13.8%(27/195名)]及び発熱性好中球減少症[5.6%(11/197名), 3.1%(6/195名), 1.0%(2/195名)]であり、投与群間で有害事象の発現割合は同程度であった(第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 表12.2.2-2)。

何らかの副作用の発現割合はPro-NETU 81 mg 群で26.4%(52/197名)、Pro-NETU 235 mg 群で29.2%(57/195名)、プラセボ群で24.1%(47/195名)であり、各投与群の発現割合は同程度であった。

いずれかの投与群で発現割合が5%以上の副作用は、PT別では、便秘 [Pro-NETU 81 mg 群：14.2% (28/197 名), Pro-NETU 235 mg 群：16.4% (32/195 名), プラセボ群：13.8% (27/195 名)] (以下同順) 及びしゃっくり [7.1% (14/197 名), 5.6% (11/195 名), 4.6% (9/195 名)] であった。投与群間で5%以上の差が認められた副作用はなかった。

PT別の各投与群で発現割合が最も高かった副作用は便秘であり、その発現割合は投与群間で同程度であった。

副作用の程度別の発現割合は、Pro-NETU 81 mg 群, Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ、グレード1が9.1% (18/197 名), 11.8% (23/195 名) 及び13.3% (26/195 名), グレード2が12.2% (24/197 名), 11.8% (23/195 名) 及び9.2% (18/195 名), グレード3が4.6% (9/197 名), 5.1% (10/195 名) 及び1.5% (3/195 名), グレード4が0.5% (1/197 名), 0.5% (1/195 名) 及び0% (0/195 名), グレード5が0% (0/197 名), 0% (0/195 名) 及び0% (0/195 名) であった。投与群間で副作用の程度別の発現割合に差はなかった。グレード3以上の発現割合が2%以上認められた副作用は低ナトリウム血症 [Pro-NETU 81 mg 群：3.0% (6/197 名), Pro-NETU 235 mg 群：0.5% (1/195 名), プラセボ群：0% (0/195 名)] であり、投与群間で副作用の発現割合は同程度であった (第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 表12.2.2-3)。

表 2.7.4.2.1.1.4-1 有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）及び副作用（10057020）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events			Adverse Drug Reactions		
	Pro-NETU 81 mg (N=197)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=195)	Pro-NETU 81 mg (N=197)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=195)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Any Events	189 (95.9)	191 (97.9)	191 (97.9)	52 (26.4)	57 (29.2)	47 (24.1)
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	17 (8.6)	11 (5.6)	10 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	11 (5.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukopenia	9 (4.6)	14 (7.2)	8 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Neutropenia	28 (14.2)	27 (13.8)	18 (9.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders						
Hyperglycaemia	5 (2.5)	10 (5.1)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	20 (10.2)	17 (8.7)	7 (3.6)	6 (3.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
Decreased appetite	78 (39.6)	71 (36.4)	78 (40.0)	6 (3.0)	8 (4.1)	2 (1.0)
Psychiatric disorders						
Insomnia	20 (10.2)	12 (6.2)	21 (10.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Nervous system disorders						
Dysgeusia	11 (5.6)	12 (6.2)	7 (3.6)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	9 (4.6)	13 (6.7)	4 (2.1)	4 (2.0)	4 (2.1)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Hiccups	65 (33.0)	80 (41.0)	64 (32.8)	14 (7.1)	11 (5.6)	9 (4.6)
Gastrointestinal disorders						
Abdominal pain upper	13 (6.6)	10 (5.1)	5 (2.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	128 (65.0)	129 (66.2)	120 (61.5)	28 (14.2)	32 (16.4)	27 (13.8)
Diarrhoea	19 (9.6)	20 (10.3)	10 (5.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Nausea	31 (15.7)	23 (11.8)	25 (12.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Stomatitis	11 (5.6)	13 (6.7)	8 (4.1)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	3 (1.5)	1 (0.5)	11 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions						
Injection site pain	14 (7.1)	11 (5.6)	8 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	25 (12.7)	32 (16.4)	24 (12.3)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	11 (5.6)	11 (5.6)	8 (4.1)	5 (2.5)	8 (4.1)	3 (1.5)
Blood creatinine increased	15 (7.6)	6 (3.1)	10 (5.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Neutrophil count decreased	56 (28.4)	56 (28.7)	59 (30.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Platelet count decreased	18 (9.1)	16 (8.2)	17 (8.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	46 (23.4)	43 (22.1)	42 (21.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

解析対象集団：治験薬投与例

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 別表 14.3.1-3

2.7.4.2.1.1.5 国内 10057010 試験

安全性解析対象集団を対象として、有害事象項目ごとの発現割合を表 2.7.4.2.1.1.5-1 に示した。

Pro-NETU 群で発現した有害事象は、ステップ 1 (本剤 118 mg) で血管穿刺部位血栓 3 名 (37.5%)、下痢 2 名 (25%) 及び背部痛 1 名 (12.5%)、ステップ 2 (本剤 235 mg) で血管穿刺部位血栓 6 名 (75.0%)、腹部膨満 1 名 (12.5%)、下痢 1 名 (12.5%)、筋骨格痛 1 名 (12.5%)、ALT 増加 1 名 (12.5%) 及び尿中血陽性 1 名 (12.5%)、ステップ 3 (本剤 353 mg) で血管穿刺部位血栓 5 名 (62.5%)、咽頭炎 1 名 (12.5%)、上気道の炎症 1 名 (12.5%) 及び尿中ウロビリノーゲン増加 1 名 (12.5%) であった。

各ステップを併合したプラセボ群で発現した有害事象は、血管穿刺部位血栓 7 名 (58.3%)、上気道の炎症 1 名 (8.3%) 及び ALT 増加 1 名 (8.3%) であった。

Pro-NETU 群及びプラセボ群で発現した有害事象の程度は、すべてグレード 1 であり、いずれの事象も回復した。

表 2.7.4.2.1.1.5-1 有害事象 (10057010)

事象名	ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ
	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	Pro-NETU 群	プラセボ群	プラセボ群
対象例数	8	4	8	4	8	4	12
発現例数 (発現率)	4 (50.0)	2 (50.0)	7 (87.5)	2 (50.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	7 (58.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
胃腸障害	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5)	2 (50.0)	6 (75.0)	2 (50.0)	5 (62.5)	3 (75.0)	7 (58.3)
血管穿刺部位血栓	3 (37.5)	2 (50.0)	6 (75.0)	2 (50.0)	5 (62.5)	3 (75.0)	7 (58.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.2.3.1.1-1

治験薬投与例での副作用の発現割合を表 2.7.4.2.1.1.5-2 に示した。

Pro-NETU 群で発現した副作用は、ステップ 1（本剤 118 mg）で下痢が 2 名（25%）、ステップ 2（本剤 235 mg）で腹部膨満、下痢及び ALT 増加がそれぞれ 1 名（25.0%）、ステップ 3（本剤 353 mg）で尿中ウロビリノーゲン増加が 1 名（12.5%）であった。各ステップを併合したプラセボ群で発現した副作用は、ALT 増加が 1 名（8.3%）であった。

Pro-NETU 群及びプラセボ群で発現した副作用の程度は、すべてグレード 1 であり、いずれの事象も回復した。

表 2.7.4.2.1.1.5-2 副作用（10057010）

事象名 (MedDRA Ver.16.1)	ステップ 1 (118 mg)		ステップ 2 (235 mg)		ステップ 3 (353 mg)		全ステップ
	Pro-NETU 群	プラセボ 群	Pro-NETU 群	プラセボ 群	Pro-NETU 群	プラセボ 群	プラセボ 群
対象例数	8	4	8	4	8	4	12
発現例数(発現率)	2 (25.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
胃腸障害	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
アラニンアミノ トランスフェラ ーゼ増加	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
尿中ウロビリノ ーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.2.3.2.2-1

2.7.4.2.1.1.6 国内 10057050 試験

安全性評価対象例を対象として、有害事象項目ごとの発現割合を表 2.7.4.2.1.1.6-1 に示した。

Pro-NETU 併用時では、被験者 7 名に 8 件の有害事象が発現した。発現した有害事象は、便秘（4 名，18.2%）、下痢、口腔ヘルペス、頭痛及び発疹（各 1 名，4.5%）であった。

GRA 単独投与時では、被験者 3 名に 4 件の有害事象が発現した。発現した有害事象は、洞性頻脈、上咽頭炎、体位性めまい及び多汗症（各 1 名，4.5%）であった。

いずれも重症度はグレード 1 又は 2 であり、試験期間中に回復した。

また、重症度別の有害事象発現割合は、Pro-NETU 併用時及び GRA 単独投与時でそれぞれグレード 1 が 4/22 名（18.2%）、2/22 名（9.1%）、グレード 2 が 3/22 名（13.6%）、1/22 名（4.5%）であった。また、グレード 3 以上はいずれの投与時でも認められなかった（[第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 12.2.2-2](#)）。

表 2.7.4.2.1.1.6-1 有害事象 (10057050)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU + GRA (N=22)	GRA (N=22)
	N (%)	N (%)
Any Adverse Events	7 (31.8)	3 (13.6)
Cardiac disorders	0 (0.0)	1 (4.5)
Sinus tachycardia	0 (0.0)	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	5 (22.7)	0 (0.0)
Constipation	4 (18.2)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (4.5)	0 (0.0)
Infections and infestations	1 (4.5)	1 (4.5)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (4.5)
Oral herpes	1 (4.5)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (4.5)	1 (4.5)
Dizziness postural	0 (0.0)	1 (4.5)
Headache	1 (4.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (4.5)	1 (4.5)
Hyperhidrosis	0 (0.0)	1 (4.5)
Rash	1 (4.5)	0 (0.0)

Analysis Set : Safety Evaluable Population

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 12.2.2-1

副作用項目ごとの発現割合を表 2.7.4.2.1.1.6-2 に示した。

Pro-NETU 併用時及び GRA 単独投与時でそれぞれ 1 名に計 3 件の副作用が発現した。Pro-NETU 併用時に発現した副作用は、頭痛（グレード 1）であり、Pro-NETU 及び GRA との因果関係は関係ありと判断された。また、GRA 単独投与時に発現した副作用は洞性頻脈（グレード 1）及び多汗症（グレード 1）であった。

表 2.7.4.2.1.1.6-2 副作用 (10057050)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU + GRA (N=22)			GRA (N=22)
	Pro-NETU or GRA			N (%)
	Pro-NETU*	GRA*	*	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Any Treatment-Related Adverse Events	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Sinus tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Nervous system disorders	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
Headache	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Hyperhidrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

* : Pro-NETU 併用時に発現した薬剤別の副作用（各薬剤との因果関係が「関係あり」、「多分関係あり」及び「可能性あり」と判断された有害事象）を示した。

Analysis Set : Safety Evaluable Population

第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 12.2.2-3

2.7.4.2.1.1.7 海外第 3 相試験(海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験)

(1) 海外 NEPA-15-18 試験

試験期間を通して Pro-NETU-PALO FDC 群又は NETU-PALO FDC 群のいずれかの投与群で 5% 以上に認められた TEAE の要約を表 2.7.4.2.1.1.7-1 に示した。また、1 コース中でいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の要約を付録の表 2.7.4.8.2-1 に示した。

試験期間中に最も発現割合の高かった有害事象は、好中球減少症であり、119 名 (29.5%) で報告された [Pro-NETU-PALO FDC 群 61 名 (30.0%), NETU-PALO FDC 群 58 名 (28.9%)]。次いで貧血が 71 名 (17.6%) [Pro-NETU-PALO FDC 群 33 名 (16.3%), NETU-PALO FDC 群 38 名 (18.9%)] であった。その他、発現割合の高かった有害事象は脱毛症 [Pro-NETU-PALO FDC 群 32 名 (15.8%), NETU-PALO FDC 群 29 名 (14.4%)], 便秘 [Pro-NETU-PALO FDC 群 21 名 (10.3%), NETU-PALO FDC 群 26 名 (12.9%)], 白血球減少症 [Pro-NETU-PALO FDC 群 21 名 (10.3%), NETU-PALO FDC 群 22 名 (10.9%)] であった。有害事象の発現割合は、投与群間でおおむね同様であった。

試験期間全体で、グレード 3 の有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 30.0% (61/203 名), NETU-PALO FDC 群の 26.9% (54/201 名) に発現した。グレード 4 の有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 7.4% (15/203 名), NETU-PALO FDC 群の 10.9% (22/201 名) に発現した。最も発現割合が高かったグレード 3/4 の有害事象は、好中球減少症 [Pro-NETU-PALO FDC 群 : 18.2% (37/203 名), NETU-PALO FDC 群 : 18.4% (37/201 名)] であった (第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 18)。

表 2.7.4.2.1.1.7-1 試験期間中の有害事象（いずれかの群で ≥ 5%）（NEPA-15-18）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pro-NETU-PALO FDC (N=203) n (%) Events		NETU-PALO FDC (N=201) n (%) Events		Overall (N=404) n (%) Events	
Any TEAE	169 (83.3)	808	174 (86.6)	892	343 (84.9)	1700
Blood and lymphatic system disorders	96 (47.3)	206	91 (45.3)	219	187 (46.3)	425
Anaemia	33 (16.3)	54	38 (18.9)	57	71 (17.6)	111
Leukopenia	21 (10.3)	28	22 (10.9)	36	43 (10.6)	64
Neutropenia	61 (30.0)	98	58 (28.9)	93	119 (29.5)	191
Thrombocytopenia	8 (3.9)	13	11 (5.5)	17	19 (4.7)	30
Cardiac Disorders	12 (5.9)	15	14 (7.0)	16	26 (6.4)	31
Gastrointestinal disorders	61 (30.0)	115	52 (25.9)	117	113 (28.0)	232
Constipation	21 (10.3)	29	26 (12.9)	30	47 (11.6)	59
Nausea	20 (9.9)	29	14 (7.0)	20	34 (8.4)	49
General disorders and administration site conditions	47 (23.2)	78	57 (28.4)	101	104 (25.7)	179
Asthenia	13 (6.4)	17	17 (8.5)	28	30 (7.4)	45
Fatigue	18 (8.9)	31	17 (8.5)	32	35 (8.7)	63
Infections and infestations	29 (14.3)	36	24 (11.9)	31	53 (13.1)	67
Investigations	46 (22.7)	114	45 (22.4)	131	91 (22.5)	245
Alanine aminotransferase increased	15 (7.4)	25	24 (11.9)	43	39 (9.7)	68
Aspartate aminotransferase increased	12 (5.9)	17	19 (9.5)	30	31 (7.7)	47
Blood creatinine increased	12 (5.9)	16	6 (3.0)	10	18 (4.5)	26
Metabolism and nutritional disorders	24 (11.8)	39	23 (11.4)	50	47 (11.6)	89
Decreased appetite	7 (3.4)	7	11 (5.5)	14	18 (4.5)	21
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (6.9)	23	12 (6.0)	22	26 (6.4)	45
Nervous system disorders	23 (11.3)	38	16 (8.0)	37	39 (9.7)	75
Headache	11 (5.4)	19	9 (4.5)	21	20 (5.0)	40
Psychiatric disorders	5 (2.5)	8	12 (6.0)	13	17 (4.2)	21
Renal and urinary disorders	10 (4.9)	14	14 (7.0)	22	24 (5.9)	36
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (10.8)	28	18 (9.0)	36	40 (9.9)	64
Skin and subcutaneous tissue disorders	39 (19.2)	46	34 (16.9)	38	73 (18.1)	84
Alopecia	32 (15.8)	35	29 (14.4)	31	61 (15.1)	66
Vascular disorders	15 (7.4)	21	22 (10.9)	28	37 (9.2)	49
Hypertension	8 (3.9)	12	13 (6.5)	16	21 (5.2)	28

Population: Safety

Abbreviations: Pro-NETU-PALO FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.18.0; N = number of patients in a given group, n = number of patients in a given subgroup; NETU-PALO FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 17

試験期間を通して認められた副作用は、Pro-NETU-PALO FDC 群で 26 名 (12.8%)、NETU-PALO FDC 群で 23 名 (11.4%) に発現した。2%以上に発現した副作用は、便秘及び ALT 増加であった。最も発現割合の高かった副作用は、両群とも便秘であった [Pro-NETU-PALO FDC 群: 13 名 (6.4%)、NETU-PALO FDC 群: 12 名 (6.0%)]。ALT 増加は、両群とも 4 名 (2.0%) に発現した。

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

試験期間を通していずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.7-2 に示した。また、1 コース中でいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の要約を付録の表 2.7.4.8.2-2 に示した。

試験期間中に最も発現割合の高かった有害事象は、脱毛症であり、273 名 (67.9%) で報告された [Pro-NETU-PALO FDC 群 141 名 (70.5%)、NETU-PALO FDC 群 133 名 (65.5%)]。次いで、白血球減少症が 73 名 (18.2%) [Pro-NETU-PALO FDC 群 40 名 (20.0%)、NETU-PALO FDC 群 33 名 (16.3%)]、疲労が 64 名 (15.9%) [Pro-NETU-PALO FDC 群 30 名 (15.0%)、NETU-PALO FDC 群 34 名 (16.7%)] であった。その他、発現割合の高かった有害事象は、貧血 [Pro-NETU-PALO FDC 群 31 名 (15.5%)、NETU-PALO FDC 群 24 名 (11.8%)] 及び好中球減少症 [Pro-NETU-PALO FDC 群 25 名 (12.5%)、NETU-PALO FDC 群 24 名 (11.8%)] であった。有害事象の発現割合は、おおむね投与群間で同様であった。

全体として、高度 (グレード 3 以上) の有害事象は、Pro-NETU-PALO FDC 群の 18.5% (37/200 名)、NETU-PALO FDC 群 14.3% (29/203 名) に発現した。グレード 3 の有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群 15.0% (30/200 名)、NETU-PALO FDC 群 12.3% (25/203 名) に発現し、グレード 4 の有害事象はそれぞれ 3.5% (7/200 名)、2.0% (4/203 名) に発現した。最も発現割合が高かった高度の有害事象は、白血球減少症及び好中球減少症であり、全体でそれぞれ 5.0% (20/402 名) に発現した。白血球減少症は、Pro-NETU-PALO FDC 群 6.5% (13/200 名)、NETU-PALO FDC 群 3.4% (7/203 名) に発現した。好中球減少症は、Pro-NETU-PALO FDC 群 5.5% (11/200 名)、NETU-PALO FDC 群 4.4% (9/203 名) に発現した (第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table23)。

表 2.7.4.2.1.1.7-2 試験期間中の有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-17-05）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pro-NETU-PALO FDC (N=200) n (%) Events	NETU-PALO FDC (N=203) n (%) Events	Overall (N=402) n (%) Events
Any TEAE	184 (92.0) 690	187 (92.1) 583	370 (92.0) 1273
Blood and lymphatic system disorders	67 (33.5) 185	59 (29.1) 144	126 (31.3) 329
Leukopenia	40 (20.0) 84	33 (16.3) 55	73 (18.2) 139
Anaemia	31 (15.5) 47	24 (11.8) 36	55 (13.7) 83
Neutropenia	25 (12.5) 40	24 (11.8) 36	49 (12.2) 76
Gastrointestinal disorders	41 (20.5) 80	37 (18.2) 60	77 (19.2) 140
Nausea	14 (7.0) 24	9 (4.4) 12	23 (5.7) 36
Diarrhoea	10 (5.0) 11	9 (4.4) 11	19 (4.7) 22
General disorders and administration site conditions	58 (29.0) 89	58 (28.6) 75	116 (28.9) 164
Fatigue	30 (15.0) 36	34 (16.7) 38	64 (15.9) 74
Asthenia	27 (13.5) 35	17 (8.4) 20	44 (10.9) 55
Investigations	28 (14.0) 59	22 (10.8) 39	49 (12.2) 98
Gamma-glutamyltransferase increased	11 (5.5) 12	7 (3.4) 10	18 (4.5) 22
Nervous system disorders	20 (10.0) 32	19 (9.4) 30	39 (9.7) 62
Headache	10 (5.0) 14	12 (5.9) 16	22 (5.5) 30
Skin and subcutaneous tissue disorders	143 (71.5) 165	138 (68.0) 156	280 (69.7) 321
Alopecia	141 (70.5) 160	133 (65.5) 144	273 (67.9) 304

Population: Safety

Abbreviations: Pro-NETU-PALO FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.20.0; N = number of patients in a given group, n = number of patients in a given subgroup; NETU-PALO FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patient ■■■ received active Pro-NETU-PALO FDC in Cycles 1, 3, and 4 and active NETU-PALO FDC in Cycle 2, so this patient is counted in each treatment group, but only once for the total.

第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table 21

試験期間を通して認められた副作用は、Pro-NETU-PALO FDC 群で 16 名（8.0%）、NETU-PALO FDC 群で 22 名（10.8%）に発現した。2%以上に発現した副作用は、便秘、疲労、頭痛及びめまいであった。最も発現割合の高かった副作用は、頭痛 [Pro-NETU-PALO FDC 群：5 名（2.5%）、NETU-PALO FDC 群：7 名（3.4%）；以下、同順] で、次いで、めまい [5 名（2.5%）、5 名（2.5%）] 及び便秘 [5 名（2.5%）、2 名（1.0%）] であった。疲労は両群とも 4 名（2.0%）であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内 10057030 試験

国内 10057030 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.2 国内 10057040 試験

国内 10057040 試験では、死亡に至った有害事象を認めなかった。

2.7.4.2.1.2.3 国内 10057020 試験

試験期間内に死亡した患者は計 2 名（Pro-NETU 81 mg 群で 1 名，Pro-NETU 235 mg 群で 1 名）であった。死亡の原因は Pro-NETU 81 mg 群の 1 名が原病悪化，Pro-NETU 235 mg 群の 1 名が肺感染であり，治験担当医師は，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。

表 2.7.4.2.1.2.3-1 死亡に至った有害事象（10057020）

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 81 mg	■	6 M	Lung neoplasm malignant	20■/08/07 14 20■/08/10 3 20■/08/10	Grade 4 Grade 5	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
Pro-NETU 235 mg	■	7 M	Lung infection	20■/07/25 6 20■/08/12 18 20■/08/12	Grade 3 Grade 5	Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.3.1.1-1 改変

2.7.4.2.1.2.4 国内 10057010 試験

国内 10057010 試験では、死亡に至った有害事象を認めなかった。

2.7.4.2.1.2.5 国内 10057050 試験

国内 10057050 試験では、死亡に至った有害事象を認めなかった。

2.7.4.2.1.2.6 海外第 3 相試験(海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験)**(1) 海外 NEPA-15-18 試験**

死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2.6-1 に示した。

試験期間を通して死亡に至った有害事象は、Pro-NETU-PALO FDC 群で 10 名 (4.9%)、NETU-PALO FDC 群で 14 名 (7.0%) に報告された。治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象 (Study-drug related TEAE) を認めなかったが、Pro-NETU-PALO FDC 群で DEX と関連のある死亡に至った有害事象を 1 名で認めた。事象名は、出血性胃潰瘍であった。

死亡に至った有害事象の一覧を付録表 2.7.4.8.3.2-1 に添付した。

表 2.7.4.2.1.2.6-1 試験期間中の死亡に至った有害事象 (NEPA-15-18)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pro-NETU-PALO FDC (N=203) n (%)	NETU-PALO FDC (N=201) n (%)
Any TEAE leading to death^a	10 (4.9)	14 (7.0)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.5)	0
Febrile neutropenia	1 (0.5)	0
Cardiac disorders	1 (0.5)	0
Cardiac failure	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	2 (1.0)	1 (0.5)
Gastric ulcer haemorrhage	1 (0.5) ^b	0
Ileus	0	1 (0.5)
Intestinal obstruction	1 (0.5)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.5)	6 (3.0)
Death	0	1 (0.5)
Disease progression	0	1 (0.5)
Oedema peripheral	0	1 (0.5)
Sudden death	1 (0.5)	3 (1.5)
Infections and infestations	2 (1.0)	3 (1.5)
Pneumonia	1 (0.5)	1 (0.5)
Pyopneumothorax	1 (0.5)	0
Sepsis	0	2 (1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	2 (1.0)
Malignant neoplasm progression	0	2 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.5)	0
Accidental overdose	1 (0.5) ^c	0
Renal and urinary disorders	0	1 (0.5)
Nephropathy	0	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5)	0
Haemoptysis	1 (0.5)	0
Vascular disorders	1 (0.5)	1 (0.5)
Haemorrhage	1 (0.5)	0
Peripheral embolism	0	1 (0.5)

Population: Safety

Abbreviations: Pro-NETU-PALO FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.18.0; N = number of patients in a given group, n = number of patients in a given subgroup; NETU-PALO FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(a) No study-drug-related TEAE leading to death was reported in this study.

(b) Patient ID [REDACTED] (Pro-NETU-PALO FDC group) experienced gastric ulcer haemorrhage that was related to dexamethasone.

(c) Patient ID [REDACTED] (Pro-NETU-PALO FDC group) died of an accidental overdose of diazepam.

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 20

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

海外 NEPA-17-05 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.2.7 その他の臨床試験

その他の臨床試験で発現した死亡の一覧を第 2.7.4.8.3 項に示した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

試験期間内の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群で 11.7%(46/392 名)、ホスアプレピタント群で 9.4%(37/393 名)であった。重篤な有害事象のうち、治験担当医師により副作用と判断されたのは、Pro-NETU 群では認められず、ホスアプレピタント群で 2 名 2 件（虚血性大腸炎及び多形紅斑）であった。

表 2.7.4.2.1.3.1-1 重篤な有害事象：単回投与パート（10057030）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Any Events	46 (11.7)	[8.7 , 15.3]	37 (9.4)	[6.7 , 12.7]
Blood and lymphatic system disorders	15 (3.8)	[2.2 , 6.2]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Bone marrow failure	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Febrile neutropenia	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Cardiac disorders	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Acute myocardial infarction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Angina pectoris	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Atrial fibrillation	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pericarditis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Gastrointestinal disorders	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]
Colitis ischaemic	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Duodenal ulcer	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Enterocolitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Gastric ulcer	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Nausea	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Vomiting	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
General disorders and administration site conditions	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pyrexia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Immune system disorders	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Anaphylactic reaction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infections and infestations	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]
Chronic sinusitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Lymph gland infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Pleural infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Pneumonia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Sepsis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Urinary tract infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Investigations	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
Blood creatinine increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
C-reactive protein increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Neutrophil count decreased	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]
Platelet count decreased	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
White blood cell count decreased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Metabolism and nutrition disorders	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Decreased appetite	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dehydration	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperkalaemia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyponatraemia	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Nervous system disorders	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cerebral infarction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Renal and urinary disorders	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Acute kidney injury	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]

表 2.7.4.2.1.3.1-1 重篤な有害事象：単回投与パート（10057030）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.8)	[0.2, 2.2]	4 (1.0)	[0.3, 2.6]
Dyspnoea	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]
Haemoptysis	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
Interstitial lung disease	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]
Pneumonitis	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]
Pneumothorax	2 (0.5)	[0.1, 1.8]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]
Erythema multiforme	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]
Toxic skin eruption	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]

Analysis Set: As-Treated Population

(source : SA-1-1431-060T)

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.3.1.2.1-1

(2) 繰り返し投与パート

試験期間内の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-2 に示した。また、単回投与パート及び繰り返し投与パートでの重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.8.4.1-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合はコース全体で 10.3% (13/126 名)、コース別では、1 コースが 6.3% (8/126 名)、2 コースが 3.0% (3/101 名)、3 コースが 2.4% (2/83 名) であった。その多くは抗悪性腫瘍薬投与に起因する事象とされ、副作用と判断されたものは認められなかった。

表 2.7.4.2.1.3.1-2 重篤な有害事象：繰り返し投与パート（10057030）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)		Total (N=126)		Total (N=453)		Total (N=392)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Any Events	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	13 (10.3)	[5.6 , 17.0]	58 (12.8)	[9.9 , 16.2]	46 (11.7)	[8.7 , 15.3]
Blood and lymphatic system disorders	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	20 (4.4)	[2.7 , 6.7]	15 (3.8)	[2.2 , 6.2]
Bone marrow failure	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Febrile neutropenia	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	19 (4.2)	[2.5 , 6.5]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]
Cardiac disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Angina pectoris	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Atrial fibrillation	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Pericarditis	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Enterocolitis	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Nausea	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Pyrexia	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Immune system disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]

表 2.7.4.2.1.3.1-2 重篤な有害事象：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)		Total (N=126)		Total (N=453)		Total (N=392)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Infections and infestations	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Bronchitis	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Device related infection	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infection	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pneumonia	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Sepsis	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Urinary tract infection	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Investigations	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	12 (2.6)	[1.4 , 4.6]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Blood creatinine increased	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
C-reactive protein increased	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Neutrophil count decreased	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	9 (2.0)	[0.9 , 3.7]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
White blood cell count decreased	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]
Decreased appetite	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Dehydration	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Hyperkalaemia	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Hyponatraemia	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Nervous system disorders	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Cerebral infarction	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Loss of consciousness	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Acute kidney injury	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]

表 2.7.4.2.1.3.1-2 重篤な有害事象：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
	Course 1 (N=126)		Course 2 (N=101)		Course 3 (N=83)		Total (N=126)		(N=453)		(N=392)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Haemoptysis	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Pneumothorax	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]

Analysis Set:As-Treated Population

Total (Single-Dose+Repeated-Dose):Repeated-Dose Total+Pro-NETU (Single-Dose)

Repeated-Dose Total:Repeated-Dose Course 1 + Course 2 + Course 3

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.3.1.2.2-1

2.7.4.2.1.3.2 国内 10057040 試験

本剤投与開始後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2-1 に示した。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.4.1-2 に示した。

重篤な有害事象は、Pro-NETU 群の 2 名に 2 件（悪心、蕁麻疹）発現し、そのうちの蕁麻疹（グレード 3）は治験担当医師により副作用と判断された。蕁麻疹は適切な治療により事象発現から 6 日後に回復した。なお、ホスアプレピタント群では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.3.2-1 重篤な有害事象（10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Any Events	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Gastrointestinal disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Nausea	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Urticaria	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.3.1.2-1

2.7.4.2.1.3.3 国内 10057020 試験

重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.3-1 に示した。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.4.1-3 に示した。

試験期間内に重篤な有害事象は計 46 名（Pro-NETU 81 mg 群：17 名，Pro-NETU 235 mg 群：14 名，プラセボ群：15 名）に発現した。重篤な有害事象のうち、治験担当医師により副作用と判断されたのは計 3 名（Pro-NETU 81 mg 群 1 名，Pro-NETU 235 mg 群 2 名，プラセボ群 0 名）で，Pro-NETU 81 mg 群のアナフィラキシー反応（1 名），Pro-NETU 235 mg 群の過敏症及び急性腎障害（各 1 名）の 3 名であった。このうち、急性腎障害について、治験依頼者は併用化学療法によると考え、治験薬との因果関係を「関係なし」と評価した。アナフィラキシー反応（グレード 3）及び過敏症（グレード 2）は、適切な治療により回復し、急性腎障害（グレード 3）は、適切な治療により事象は軽快した。

表 2.7.4.2.1.3.3-1 重篤な有害事象 (10057020)

System Organ Class		Pro-NETU 81 mg (N=197)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=195)
Preferred Term	MedDRA (ver.20.1)	N (%)	N (%)	N (%)
Any Events		17 (8.6)	14 (7.2)	15 (7.7)
Infections and infestations		1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)
Bacteraemia		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Bronchitis		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pneumonia		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Septic shock		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Neutropenic infection		1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung infection		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Device related infection		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Lung neoplasm malignant		1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders		7 (3.6)	7 (3.6)	1 (0.5)
Febrile neutropenia		5 (2.5)	3 (1.5)	0 (0.0)
Leukopenia		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Neutropenia		2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
Thrombocytopenia		0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
Immune system disorders		1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Anaphylactic reaction		1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders		2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Dehydration		1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Decreased appetite		1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Vascular disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Embolism		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonitis		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
Nausea		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Pancreatitis acute		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders		0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
Cholangitis		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Bile duct stenosis		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders		2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Acute kidney injury		2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Investigations		3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
Neutrophil count decreased		3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)

Analysis Set : As-Treated Population

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.3.1.2-1

2.7.4.2.1.3.4 国内 10057010 試験

国内 10057010 試験では、重篤な有害事象を認めなかった。

2.7.4.2.1.3.5 国内 10057050 試験

国内 10057050 試験では、重篤な有害事象を認めなかった。

2.7.4.2.1.3.6 海外第 3 相試験(海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験)

(1) 海外 NEPA-15-18 試験

試験期間を通して重篤な有害事象が報告されたのは 84 名 (20.8%) であり、その内訳は Pro-NETU-PALO FDC 群 41 名 (20.2%), NETU-PALO FDC 群 43 名 (21.4%) であった。発現割合の高かった(いずれかの投与群で 2%以上)重篤な有害事象は、好中球減少症[Pro-NETU-PALO FDC 群 6 名 (3.0%), NETU-PALO FDC 群 8 名 4.0%], 肺炎 [Pro-NETU-PALO FDC 群 6 名 (3.0%), NETU-PALO FDC 群 4 名 (2.0%)], 血小板減少症[Pro-NETU-PALO FDC 群 1 名 (0.5%), NETU-PALO FDC 群 4 名 (2.0%)], 貧血 [Pro-NETU-PALO FDC 群なし, NETU-PALO FDC 群 4 名 (2.0%)] であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象一覧を付録表 2.7.4.8.4.2-4 に添付した。

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

試験期間を通しての重篤な有害事象が報告されたのは 9 名 (2.2%) であり、その内訳は Pro-NETU-PALO FDC 群 5 名 (2.5%), NETU-PALO FDC 群 4 名 (2.0%) であった。重篤な有害事象は、Pro-NETU-PALO FDC 群では、貧血、好中球減少症、嘔吐、発熱、胆道仙痛、尿路感染及び丹毒の各 1 名 (0.5%) で、NETU-PALO FDC 群では、貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、心房細動、尿路感染及びクロストリジウム・ディフィシル大腸炎の各 1 名 (0.5%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、NETU-PALO FDC 群の心房細動 (グレード 3) の 1 名で、治験薬との因果関係は「可能性あり (Possibly related)」であった。

重篤な有害事象一覧を付録表 2.7.4.8.4.2-7 に添付した。

2.7.4.2.1.3.7 その他の臨床試験

その他の試験で発現した重篤な有害事象の一覧を第 2.7.4.8.4 項に示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

試験中止に至った有害事象は、Pro-NETU 群では認められず、ホスアプレピタント群の 3/393 名 (0.8%) に 4 件 (呼吸困難、間質性肺疾患、肺臓炎及び気胸) 発現したが、いずれの事象も治験担当医師により因果関係が否定され、副作用と判断されたものは認められなかった。

(2) 繰り返し投与パート

試験中止に至った有害事象は、2 名に 3 件 (1 コース : 悪心及び嘔吐, 2 コース : 肺炎) 認められたが、いずれの事象も治験担当医師により因果関係が否定され、副作用と判断されたものは認められなかった。

単回投与パート及び繰り返し投与パートの試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.8.5.1-1 に示した。

2.7.4.2.1.4.2 国内 10057040 試験

試験中止に至った有害事象は、Pro-NETU 群では認められず、ホスアプレピタント群の 1 名に 1 件（過敏症）発現し、副作用と判断された。

試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.8.5.1-2 に示した。

2.7.4.2.1.4.3 国内 10057020 試験

試験中止に至った有害事象は、Pro-NETU 81 mg 群の 1 名に 1 件（アナフィラキシー反応）発現し、副作用と判断された。当該事象は、試験中に回復した。

試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.8.5.1-3 に示した。

2.7.4.2.1.4.4 国内 10057010 試験

国内 10057010 試験では、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.5 国内 10057050 試験

国内 10057050 試験では、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

併合データを対象に、注射部位反応の発現状況を解析した。また、過敏症、肝障害及び心臓障害に関連した有害事象を評価するために、Standardised MedDRA Queries (SMQ) 又は器官別大分類 (SOC) で集計した。

2.7.4.2.1.5.1 注射部位反応

注射部位反応は、国内第 3 相試験及びその併合結果（併合データ）並びに海外第 3 相試験の結果に基づき、評価した。なお、国内第 3 相試験及び併合データの注射部位反応は、治験実施計画書で規定した注射部位反応（疼痛、紅斑、硬結及び血栓性静脈炎）に加えて、注射部位及び注入部位に発現した有害事象及び副作用を含めた。

(1) 国内 10057030 試験

単回投与パート

単回投与パートの注射部位反応の有害事象の重症度別集計を表 2.7.4.2.1.5.1-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示した。

注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群の 11.0% (43/392 名) に対しホスアプレピタント群で 20.6% (81/393 名) であり、ホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で有意に低かった ($p < .001$)。注射部位反応に関連した有害事象のうち、発現割合の最も高かった事象は、両群ともに注射部位疼痛であったが、Pro-NETU 群の 5.6% (22/392 名) に対しホスアプレピタント群で 13.2% (52/393 名) に発現し、ホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で注射部位疼痛が有意に低かった ($p < .001$)。そのうち、グレード 2 と治験担当医師に判断された患者は Pro-NETU 群で 1.3% (5/392 名)、ホスアプレピタント群で 4.6% (18/393 名) に認められ、ホスアプレピタント群では中等度の注射部位疼痛の割合が高かった。

注射部位反応に関連した副作用の発現割合は、Pro-NETU 群では 0.3% (1/392 名) と 1 名のみで、一方ホスアプレピタント群では 3.6% (14/393 名) であり、ホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で有意に低かった ($p < .001$)。そのうち、グレード 2 と治験担当医師に判断された患

者は Pro-NETU 群で 0.3% (1/392 名), ホスアプレピタント群で 1.0% (4/393 名) に認められ, ホスアプレピタント群では中等度の注射部位疼痛の割合が高かった.

表 2.7.4.2.1.5.1-1 注射部位反応（有害事象）（10057030：単回投与パート）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		P Value *
		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	
Total ISRs		43 (11.0)	[8.1 , 14.5]	81 (20.6)	[16.7 , 25.0]	<.001
Infusion site pain	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	-
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0.499
Infusion site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1.000
Injection site erythema	Grade 1	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	-
	Grade 2	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]	19 (4.8)	[2.9 , 7.4]	0.129
Injection site induration	Grade 1	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	-
	Grade 2	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	0.115
Injection site pain	Grade 1	17 (4.3)	[2.5 , 6.9]	34 (8.7)	[6.1 , 11.9]	-
	Grade 2	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	18 (4.6)	[2.7 , 7.1]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	22 (5.6)	[3.6 , 8.4]	52 (13.2)	[10.0 , 17.0]	<.001
Injection site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Grade 2	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0.624
Injection site swelling	Grade 1	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	-
	Grade 2	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0.773
Injection site thrombosis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Grade 2	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	-
	Total	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1.000
Injection site vasculitis	Grade 1	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Grade 2	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	-
	Total	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	1.000

Analysis Set:As-Treated Population

*) Fisher's Exact Test

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.3.3.1-1

表 2.7.4.2.1.5.1-2 注射部位反応（副作用）（10057030：単回投与パート）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		P Value *
		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	
Total ISRs		1 (0.3)	[0.0, 1.4]	14 (3.6)	[2.0, 5.9]	<.001
Injection site erythema	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]	-
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	-
	Total	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	3 (0.8)	[0.2, 2.2]	0.249
Injection site induration	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	-
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	-
	Total	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]	0.499
Injection site pain	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	7 (1.8)	[0.7, 3.6]	-
	Grade 2	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	4 (1.0)	[0.3, 2.6]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	-
	Total	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	11 (2.8)	[1.4, 5.0]	0.006
Injection site vasculitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	-
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	-
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	-
	Total	0 (0.0)	[0.0, 0.9]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]	1.000

Analysis Set: As-Treated Population

*) Fisher's Exact Test

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.3.3.1-2

繰り返し投与パート

繰り返し投与パートの注射部位反応の有害事象の重症度別集計を表 2.7.4.2.1.5.1-3 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5.1-4 に示した。

注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は、コース全体で 27.8% (35/126 名)、コース別では、1 コースが 14.3% (18/126 名)、2 コースが 13.9% (14/101 名)、3 コースが 13.3% (11/83 名) といずれのコースも同程度であり、コースの繰り返しによって発現割合が上昇する傾向は認められなかった。また、注射部位疼痛、注射部位紅斑など事象ごとにおいても、コースの繰り返しによって発現割合が上昇する傾向はなく、重症度もコース間で同程度であった。

注射部位反応に関連した副作用はコース全体で 0.8% (1/126 名) に認められ、3 コースの 1 名に注射部位疼痛 1 件（グレード 2）のみで、単回投与パートと同様であり、繰り返し投与によって注射部位関連の事象の発現に影響は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1-3 注射部位反応（有害事象）（10057030：繰り返し投与パート）

		Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
Preferred Term		(N=126)		(N=101)		(N=83)		(N=126)		(N=453)		(N=392)	
MedDRA (ver.23.0)		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Total ISRs		18 (14.3)	[8.7, 21.6]	14 (13.9)	[7.8, 22.2]	11 (13.3)	[6.8, 22.5]	35 (27.8)	[20.2, 36.5]	71 (15.7)	[12.4, 19.4]	43 (11.0)	[8.1, 14.5]
Infusion site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Grade 2	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	1 (0.2)	[0.0, 1.2]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Total	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	1 (0.2)	[0.0, 1.2]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
Injection site erythema	Grade 1	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	2 (2.4)	[0.3, 8.4]	3 (2.4)	[0.5, 6.8]	9 (2.0)	[0.9, 3.7]	8 (2.0)	[0.9, 4.0]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	2 (0.4)	[0.1, 1.6]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Total	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	2 (2.4)	[0.3, 8.4]	3 (2.4)	[0.5, 6.8]	11 (2.4)	[1.2, 4.3]	10 (2.6)	[1.2, 4.6]
Injection site induration	Grade 1	2 (1.6)	[0.2, 5.6]	1 (1.0)	[0.0, 5.4]	2 (2.4)	[0.3, 8.4]	4 (3.2)	[0.9, 7.9]	5 (1.1)	[0.4, 2.6]	1 (0.3)	[0.0, 1.4]
	Grade 2	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	1 (1.2)	[0.0, 6.5]	2 (1.6)	[0.2, 5.6]	5 (1.1)	[0.4, 2.6]	3 (0.8)	[0.2, 2.2]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Total	3 (2.4)	[0.5, 6.8]	1 (1.0)	[0.0, 5.4]	3 (3.6)	[0.8, 10.2]	6 (4.8)	[1.8, 10.1]	10 (2.2)	[1.1, 4.0]	4 (1.0)	[0.3, 2.6]
Injection site pain	Grade 1	8 (6.3)	[2.8, 12.1]	7 (6.9)	[2.8, 13.8]	4 (4.8)	[1.3, 11.9]	16 (12.7)	[7.4, 19.8]	31 (6.8)	[4.7, 9.6]	17 (4.3)	[2.5, 6.9]
	Grade 2	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	2 (2.0)	[0.2, 7.0]	1 (1.2)	[0.0, 6.5]	4 (3.2)	[0.9, 7.9]	9 (2.0)	[0.9, 3.7]	5 (1.3)	[0.4, 3.0]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Total	9 (7.1)	[3.3, 13.1]	9 (8.9)	[4.2, 16.2]	5 (6.0)	[2.0, 13.5]	20 (15.9)	[10.0, 23.4]	40 (8.8)	[6.4, 11.8]	22 (5.6)	[3.6, 8.4]
Injection site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Grade 2	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	1 (1.0)	[0.0, 5.4]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	2 (1.6)	[0.2, 5.6]	3 (0.7)	[0.1, 1.9]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 3.6]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	0 (0.0)	[0.0, 2.9]	0 (0.0)	[0.0, 0.8]	0 (0.0)	[0.0, 0.9]
	Total	1 (0.8)	[0.0, 4.3]	1 (1.0)	[0.0, 5.4]	0 (0.0)	[0.0, 4.3]	2 (1.6)	[0.2, 5.6]	3 (0.7)	[0.1, 1.9]	2 (0.5)	[0.1, 1.8]

表 2.7.4.2.1.5.1-3 注射部位反応（有害事象）（10057030：繰り返し投与パート）（続き）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
		Course 1		Course 2		Course 3		Total					
		(N=126)		(N=101)		(N=83)		(N=126)		(N=453)		(N=392)	
		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Injection site reaction	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site swelling	Grade 1	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
	Grade 2	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Total	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	10 (2.2)	[1.1 , 4.0]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Injection site thrombosis	Grade 1	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Total	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Injection site vasculitis	Grade 1	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
	Grade 2	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Total	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	3 (3.6)	[0.8 , 10.2]	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]

Analysis Set:As-Treated Population

Total (Single-Dose+Repeated-Dose):Repeated-Dose Total+Pro-NETU (Single-Dose)

Repeated-Dose Total:Repeated-Dose Course 1 + Course 2 + Course 3

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.3.3.2-1

表 2.7.4.2.1.5.1-4 注射部位反応（副作用）（10057030：繰り返し投与パート）

		Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total (Single-Dose and Repeated-Dose)		Pro-NETU (Single-Dose)	
		Course 1		Course 2		Course 3		Total					
Preferred Term		(N=126)		(N=101)		(N=83)		(N=126)		(N=453)		(N=392)	
MedDRA (ver.23.0)		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Total ISRs		0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Injection site pain	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]

Analysis Set:As-Treated Population

Total (Single-Dose+Repeated-Dose):Repeated-Dose Total+Pro-NETU (Single-Dose)

Repeated-Dose Total:Repeated-Dose Course 1 + Course 2 + Course 3

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.3.3.2-2

(2) 国内 10057040 試験

注射部位反応の有害事象重症度別集計を表 2.7.4.2.1.5.1-5 に、副作用の重症度別集計を表 2.7.4.2.1.5.1-6 に示した。

注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は、Pro-NETU 群で 5.8% (3/52 名)、ホスアプレピタント群で 26.0% (13/50 名) であった。

注射部位反応に関連した有害事象は、Pro-NETU 群では注射部位紅斑、注射部位疼痛の 2 種類の事象、ホスアプレピタント群では注射部位疼痛、注射部位血管炎、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位静脈炎、注射部位腫脹の 6 種類の事象が認められた。

Pro-NETU 群では注射部位反応に関連した副作用と判断されたものではなく、ホスアプレピタント群では注射部位疼痛 (8.0%, 4/50 名)、注射部位血管炎 (2.0%, 1/50 名) が治験担当医師により副作用と判断された。

表 2.7.4.2.1.5.1-5 注射部位反応 (有害事象) (10057040)

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Total ISRs		3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	13 (26.0)	[14.6 , 40.3]
Injection site erythema	Grade 1	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site induration	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site pain	Grade 1	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	7 (14.0)	[5.8 , 26.7]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	8 (16.0)	[7.2 , 29.1]
Injection site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site swelling	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Injection site vasculitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.3.3-1

表 2.7.4.2.1.5.1-6 注射部位反応（副作用）（10057040）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)
Total ISRs		0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	5 (10.0)	[3.3 , 21.8]
Injection site pain	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Injection site vasculitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
	Total	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.2.3.3-2

(3) 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

併合データを対象とした注射部位反応の有害事象を表 2.7.4.2.1.5.1-7 に示した。

注射部位反応に関連する有害事象が発現した患者の割合は、14.7%（74/505 名）で、グレード 3 以上の事象の発現は認めなかった。副作用と判断されたのは、グレード 2 の注射部位疼痛 [0.4%（2/505 名）] であった。

表 2.7.4.2.1.5.1-7 注射部位反応（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=505)	
		N (%)	95%CI (%)
Total ISRs		74 (14.7)	[11.7, 18.0]
Infusion site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Grade 2	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Injection site erythema	Grade 1	11 (2.2)	[1.1, 3.9]
	Grade 2	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	13 (2.6)	[1.4, 4.4]
Injection site induration	Grade 1	5 (1.0)	[0.3, 2.3]
	Grade 2	5 (1.0)	[0.3, 2.3]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	10 (2.0)	[1.0, 3.6]
Injection site pain	Grade 1	32 (6.3)	[4.4, 8.8]
	Grade 2	9 (1.8)	[0.8, 3.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	41 (8.1)	[5.9, 10.9]
Injection site phlebitis	Grade 1	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Grade 2	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Injection site reaction	Grade 1	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
	Grade 2	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Injection site swelling	Grade 1	8 (1.6)	[0.7, 3.1]
	Grade 2	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	10 (2.0)	[1.0, 3.6]
Injection site thrombosis	Grade 1	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
	Grade 2	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
	Grade 3<=	0 (0.0)	[0.0, 0.7]
	Total	2 (0.4)	[0.0, 1.4]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE07-01

(4) 海外第 3 相試験（海外 NEPA-15-18 試験及び NEPA-17-05 試験）

1) 海外 NEPA-15-18 試験

局所忍容性に関連する可能性がある有害事象の発現割合は低く、経口投与である NETU-PALO FDC 群（プラセボが点滴されている）でも、有害事象が発現した。局所忍容性に関連する有害事象は、Pro-NETU-PALO FDC 群では 1 名（0.5%）に注射部位漏出、NETU-PALO FDC 群では 1 名（0.5%）に注入部位血管外漏出、1 名（0.5%）に 2 回の注射部位反応が発現した。また、全体として、静脈炎（3 名，0.7%）、表在性静脈炎（2 名，0.5%）、血栓性静脈炎（2 名，0.5%）及び表在性血栓性静脈炎（3 名，0.7%）の発現割合は低く、Pro-NETU-PALO FDC 群と NETU-PALO FDC

群で同程度であった。これらの有害事象は、治験担当医師により治験薬及び DEX 投与との因果関係はなしと判定された。

2) 海外 NEPA-17-05 試験

局所忍容性に関連する可能性がある有害事象の発現割合は低く、Pro-NETU-PALO FDC 群では、0.5% (1/200 名) にカテーテル留置部位関連反応、注射部位静脈炎及び末梢腫脹が発現した。NETU-PALO FDC 群では、そう痒症 [1.5% (3/203 名)]、深部静脈血栓症 [1.0% (2/203 名)] 並びに腋窩痛、溢出、筋骨格痛、静脈炎及び血管確保部位疼痛 [各 0.5% (1/203 名)] が発現した。局所忍容性に関連する可能性のある上記の 13 件の有害事象のほとんどは、グレード 1 (6 件) 又はグレード 2 (5 件) であり、患者が試験を完了した時点で回復 (6 件) 又は軽快 (3 件) していた。局所忍容性に関連する可能性がある有害事象のうち、治験薬との因果関係が「多分関係なし」と判定された「そう痒症」の 1 名を除き、治験担当医師より治験薬と関係なしと判定された。

2.7.4.2.1.5.2 過敏症に関連した有害事象

併合データを対象とした過敏症に関連した有害事象 [SMQ: 過敏症 (narrow)] を表 2.7.4.2.1.5.2-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5.2-2 に示した。

過敏症に関連した有害事象が発現した患者の割合は、12.5% (63/505 名) であった。このうち、副作用と判断された患者の割合は、1.8% (9/505 名) で、発現割合が最も多い副作用は、蕁麻疹 [0.8% (4/505 名)] で、次いで過敏症及び湿疹 [各 0.4% (2/505 名)] であった。

表 2.7.4.2.1.5.2-1 過敏症 (有害事象) (併合 : 10057030 及び 10057040)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)	
	N (%)	95%CI (%)
Any Events	63 (12.5)	[9.7, 15.7]
Gastrointestinal disorders	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Gingival swelling	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
General disorders and administration site conditions	11 (2.2)	[1.1, 3.9]
Injection site vasculitis	11 (2.2)	[1.1, 3.9]
Immune system disorders	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hypersensitivity	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Infusion related reaction	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	50 (9.9)	[7.4, 12.8]
Dermatitis	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Dermatitis acneiform	6 (1.2)	[0.4, 2.6]
Dermatitis bullous	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Drug eruption	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Eczema	10 (2.0)	[1.0, 3.6]
Rash	18 (3.6)	[2.1, 5.6]
Rash maculo-papular	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Rash pruritic	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Urticaria	7 (1.4)	[0.6, 2.8]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE08-01

表 2.7.4.2.1.5.2-2 過敏症（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)	
	N (%)	95%CI (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	9 (1.8)	[0.8, 3.4]
Immune system disorders	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Hypersensitivity	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1.6)	[0.7, 3.1]
Dermatitis	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Drug eruption	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Eczema	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Urticaria	4 (0.8)	[0.2, 2.0]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE08-02

2.7.4.2.1.5.3 肝障害に関連した有害事象

併合データを対象とした肝障害に関連した有害事象 [SMQ：薬剤に関連する肝障害-包括的検索 (narrow)] を表 2.7.4.2.1.5.3-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5.3-2 に示した。

肝障害に関連した有害事象が発現した患者の割合は、11.3% (57/505 名) であった。このうち、副作用と判断された患者の割合は、2.6% (13/505 名) で、最も多い副作用は ALT 増加 [1.0% (5/505 名)] で、次いで肝障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加及び血中ビリルビン増加 [各 0.4% (2/505 名)] であった。

また、Potential Hy's Law の基準 (AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超過、ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつアルカリフォスファターゼが基準値上限の 2 倍未満又は未測定) に該当した患者は認められず、薬剤性肝障害を示唆する临床上問題となる異常所見を認めなかった (第 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.3.2 項)。

表 2.7.4.2.1.5.3-1 肝障害（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)	
	N (%)	95%CI (%)
Any Events	57 (11.3)	[8.7, 14.4]
Hepatobiliary disorders	18 (3.6)	[2.1, 5.6]
Hepatic function abnormal	12 (2.4)	[1.2, 4.1]
Hepatobiliary disease	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hyperbilirubinaemia	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Liver disorder	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Investigations	41 (8.1)	[5.9, 10.9]
Alanine aminotransferase increased	31 (6.1)	[4.2, 8.6]
Aspartate aminotransferase increased	13 (2.6)	[1.4, 4.4]
Blood bilirubin increased	5 (1.0)	[0.3, 2.3]
Gamma-glutamyltransferase increased	9 (1.8)	[0.8, 3.4]
Liver function test increased	2 (0.4)	[0.0, 1.4]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE09-01

表 2.7.4.2.1.5.3-2 肝障害（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class	Pro-NETU (N=505)	
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	13 (2.6)	[1.4, 4.4]
Hepatobiliary disorders	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Hepatic function abnormal	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Hepatobiliary disease	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Liver disorder	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Investigations	9 (1.8)	[0.8, 3.4]
Alanine aminotransferase increased	5 (1.0)	[0.3, 2.3]
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Blood bilirubin increased	2 (0.4)	[0.0, 1.4]
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.2)	[0.0, 1.1]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE09-02

2.7.4.2.1.5.4 心臓障害

併合データを対象とした心臓障害（SOC）に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5.4-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5.4-2 に示した。

心臓障害に関連する有害事象が発現した患者の割合は、3.0%（15/505 名）であった。このうち、副作用と判断された患者の割合は、0.6%（3/505 名）で、副作用名は心房細動、動悸、心室性期外収縮 [各 0.2%（1/505 名）] であった。

表 2.7.4.2.1.5.4-1 心臓障害（有害事象）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class	Pro-NETU (N=505)	
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)
Any Events	15 (3.0)	[1.7, 4.9]
Cardiac disorders	15 (3.0)	[1.7, 4.9]
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Angina pectoris	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Atrial fibrillation	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Atrioventricular block	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Palpitations	4 (0.8)	[0.2, 2.0]
Pericarditis	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Supraventricular extrasystoles	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Ventricular extrasystoles	1 (0.2)	[0.0, 1.1]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE10-01

表 2.7.4.2.1.5.4-2 心臓障害（副作用）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=505)	
	N (%)	95%CI (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Cardiac disorders	3 (0.6)	[0.1, 1.7]
Atrial fibrillation	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Palpitations	1 (0.2)	[0.0, 1.1]
Ventricular extrasystoles	1 (0.2)	[0.0, 1.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE10-02

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1 国内 10057030 試験

国内 10057030 試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、[第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 第 14.3.3 項](#)に示した。

2.7.4.2.2.2 国内 10057040 試験

国内 10057040 試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、[第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 第 14.3.3 項](#)に示した。

2.7.4.2.2.3 国内 10057020 試験

国内 10057020 試験で発現した死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は、[第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 第 14.3.3 項](#)に示した。

2.7.4.2.2.4 国内 10057010 試験

国内 10057010 試験では、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2.5 国内 10057050 試験

国内 10057050 試験では、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

各評価時点の臨床検査について、ベースラインと比べて臨床上大きな問題となる変動を示す項目は認められず、両群で同様であった。また、治験薬投与後にベースラインからグレード 3 以上に悪化した項目（発現割合 1%以上）は、Pro-NETU 群で好中球数減少（53.6%）、白血球数減少（41.8%）、リンパ球数減少（16.6%）、ナトリウム低下（3.1%）、カリウム低下（2.0%）、血小板数減少（1.5%）、ALT 増加（1.5%）及び γ -GTP 増加（1.5%）、ホスアプレピタント群で好中球数減少（43.3%）、白血球数減少（32.8%）、リンパ球数減少（13.5%）、血小板数減少（3.1%）、ナトリウム低下（2.5%）、ALT 増加（1.3%）、 γ -GTP 増加（1.3%）、ヘモグロビン減少（1.0%）及びカリウム低下（1.3%）であり、これらは抗悪性腫瘍薬で発現することがよく知られている検査値異常であった。また、尿検査では、尿糖及び尿蛋白の各項目でベースラインから Day 8 で+1 に変動した患者が両群で多かった。

Potential Hy's Law の基準に関連する臨床検査値を表 2.7.4.3.1-1 に示した。

Potential Hy's Law の基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超過，ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつアルカリフォスファターゼが基準値上限の 2 倍未満又は未測定）に該当した患者は両群で認められず，薬剤性肝障害を示唆する臨床問題となる異常所見を認めなかった。

表 2.7.4.3.1-1 Potential Hy's Law の割合：単回投与パート（10057030）

	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)
Elevation of AT and Bilirubin		
>3xULN AT and >1.5xULN Bilirubin	0 (0.0)	1 (0.3)
>3xULN AT and >2xULN Bilirubin	0 (0.0)	1 (0.3)
>3xULN AT and ≥2xULN Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN or missing	0 (0.0)	0 (0.0)
>3xULN AT and ≥2xULN Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)
>3xULN ALT or AST*	22 (5.6)	14 (3.6)
>3xULN ALT	21 (5.4)	14 (3.6)
>3xULN AST	8 (2.0)	7 (1.8)
>5xULN ALT or AST*	6 (1.5)	6 (1.5)
>5xULN ALT	6 (1.5)	6 (1.5)
>5xULN AST	1 (0.3)	1 (0.3)
>10xULN ALT or AST*	0 (0.0)	1 (0.3)
>10xULN ALT	0 (0.0)	1 (0.3)
>10xULN AST	0 (0.0)	1 (0.3)
>20xULN ALT or AST*	0 (0.0)	1 (0.3)
>20xULN ALT	0 (0.0)	1 (0.3)
>20xULN AST	0 (0.0)	1 (0.3)
Elevation of Bilirubin		
>1.5xULN	7 (1.8)	1 (0.3)
>2xULN	0 (0.0)	1 (0.3)
>1.5xULN Alkaline Phosphatase	18 (4.6)	16 (4.1)

Analysis Set: As-Treated Population

AT = aminotransferase (ALT or AST); ULN = upper limit of normal range

*Patients with either ALT or AST abnormalities for the same lab draw (same date and time) are counted as one event.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.4.2.1.1-1

(2) 繰り返し投与パート

各評価時点の臨床検査について、ベースラインと比べて臨床大きな問題となる変動を示す項目はなく、いずれのコースも同様の推移を示した。また、治験薬投与後にベースラインからグレード 3 以上に悪化した項目（発現割合 1%以上）は、1 コースでは、好中球数減少（44.4%）、白血球数減少（26.2%）、リンパ球数減少（13.5%）、血小板数減少（1.6%）、 γ -GTP 増加（1.6%）及びカリウム低下（1.6%）、2 コースでは好中球数減少（40.6%）、白血球数減少（21.8%）、リンパ球数減少（9.9%）、ヘモグロビン減少（5.0%）、血小板数減少（2.0%）及び γ -GTP 増加（1.0%）、3 コースでは好中球数減少（38.6%）、白血球数減少（21.7%）、ヘモグロビン減少（4.8%）、リンパ球数減少（4.8%）及びカリウム低下（1.2%）であり、ほとんどの項目で 1 コースの発現割合が最も高く、繰り返し投与によって発現割合が上昇する傾向はなく、抗悪性腫瘍薬で発現することがよく知られている検査値異常であった。また、尿検査では、尿糖及び尿蛋白の各項目でベースラインから Day 8 で+1 に変動した患者がいずれのコースでも多かった。

Potential Hy's Law の基準に関連する臨床検査値を表 2.7.4.3.1-2 に示した.

いずれのコースも Potential Hy's Law の基準に該当した患者はなく, 繰り返し投与によっても薬剤性肝障害を示唆する臨床問題となる異常所見を認めなかった.

表 2.7.4.3.1-2 Potential Hy's Law の割合：繰り返し投与パート（10057030）

	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126) N (%)
Course 1	
Elevation of AT and Bilirubin	
>3xULN AT and >1.5xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and >2xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN or missing	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN	0 (0.0)
>3xULN ALT or AST*	3 (2.4)
>3xULN ALT	2 (1.6)
>3xULN AST	3 (2.4)
>5xULN ALT or AST*	2 (1.6)
>5xULN ALT	2 (1.6)
>5xULN AST	1 (0.8)
>10xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>10xULN ALT	0 (0.0)
>10xULN AST	0 (0.0)
>20xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>20xULN ALT	0 (0.0)
>20xULN AST	0 (0.0)
Elevation of Bilirubin	
>1.5xULN	0 (0.0)
>2xULN	0 (0.0)
>1.5xULN Alkaline Phosphatase	4 (3.2)
Course 2	
Elevation of AT and Bilirubin	
>3xULN AT and >1.5xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and >2xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN or missing	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN	0 (0.0)
>3xULN ALT or AST*	1 (1.0)
>3xULN ALT	1 (1.0)
>3xULN AST	1 (1.0)
>5xULN ALT or AST*	1 (1.0)
>5xULN ALT	0 (0.0)
>5xULN AST	1 (1.0)
>10xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>10xULN ALT	0 (0.0)
>10xULN AST	0 (0.0)
>20xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>20xULN ALT	0 (0.0)
>20xULN AST	0 (0.0)
Elevation of Bilirubin	
>1.5xULN	2 (2.0)
>2xULN	0 (0.0)
>1.5xULN Alkaline Phosphatase	5 (5.0)

表 2.7.4.3.1-2 Potential Hy's Law の割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126) N (%)
Course 3	
Elevation of AT and Bilirubin	
>3xULN AT and >1.5xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and >2xULN Bilirubin	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN or missing	0 (0.0)
>3xULN AT and $\geq 2xULN$ Bilirubin and Alkaline phosphatase <2xULN	0 (0.0)
>3xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>3xULN ALT	0 (0.0)
>3xULN AST	0 (0.0)
>5xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>5xULN ALT	0 (0.0)
>5xULN AST	0 (0.0)
>10xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>10xULN ALT	0 (0.0)
>10xULN AST	0 (0.0)
>20xULN ALT or AST*	0 (0.0)
>20xULN ALT	0 (0.0)
>20xULN AST	0 (0.0)
Elevation of Bilirubin	
>1.5xULN	1 (1.2)
>2xULN	0 (0.0)
>1.5xULN Alkaline Phosphatase	5 (6.0)

Analysis Set: As-Treated Population-R

AT = aminotransferase (ALT or AST); ULN = upper limit of normal range

*Patients with either ALT or AST abnormalities for the same lab draw (same date and time) are counted as one event.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.4.2.1.2-1

2.7.4.3.2 国内 10057040 試験

各評価時点の臨床検査値について、ベースラインと比べて临床上問題となる変動を示す項目はなく、両群で同様の推移を示した。また、治験薬投与後にグレード3以上となった項目は、Pro-NETU 群では白血球数、好中球数、リンパ球数、ホスアプレピタント群では白血球数、好中球数、リンパ球数、アルブミンであり、いずれも抗悪性腫瘍薬投与で発現することがよく知られている項目で認められた。

Pro-NETU 群では、基準値上限の 1.5 倍を超過するビリルビン上昇を 1 名（1.9%）及び基準値上限の 2 倍を超過するビリルビン上昇を 1 名（1.9%）を認め、ホスアプレピタント群では、基準値上限の 3 倍を超過する ALT 上昇を 1 名（2.0%）に認めた（第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 12.4.2.1-1）。ただ、Potential Hy's Law の基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超過、ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、アルカリフォスファターゼが基準値上限の 2 倍未満又は未測定）に該当した患者はいずれの投与群でもなく、薬剤性肝障害を示唆する临床上問題となる異常所見を認めなかった。

2.7.4.3.3 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

併合データを対象とした、ベースラインからグレードが 1 以上悪化した患者の割合を表 2.7.4.3.3-1 に示した。

ベースラインからグレードが 1 以上悪化し、グレード 3 以上になった患者の割合が 5%以上の臨床検査は、好中球数（低値）[58.2%（294/505 名）]、白血球数（低値）[45.1%（228/505 名）] 及びリンパ球数（低値）[17.4%（88/505 名）] であった。

表 2.7.4.3.3-1 臨床検査のシフトテーブル（併合：10057030 及び 10057040）

Laboratory Test Criteria	Pro-NETU (N=505)		
	Highest Grade		
	Worsened from Baseline by ≥ 1 Grade		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	$\geq$ Grade 3 N (%)
Hemoglobin			
Low Value Criteria	9 (1.8)	0 (0.0)	9 (1.8)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukocytes			
Low Value Criteria	161 (31.9)	67 (13.3)	228 (45.1)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophils			
Low Value Criteria	91 (18.0)	203 (40.2)	294 (58.2)
Lymphocytes			
Low Value Criteria	78 (15.4)	10 (2.0)	88 (17.4)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophils			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelets			
Low Value Criteria	8 (1.6)	1 (0.2)	9 (1.8)
Albumin			
Low Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total Bilirubin			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST			
High Value Criteria	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
ALT			
High Value Criteria	6 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.2)
ALP			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ -GTP			
High Value Criteria	9 (1.8)	0 (0.0)	9 (1.8)

表 2.7.4.3.3-1 臨床検査のシフトテーブル（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

Laboratory Test Criteria	Pro-NETU (N=505)		
	Highest Grade Worsened from Baseline by ≥ 1 Grade		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	$\geq$ Grade 3 N (%)
LDH			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serum Creatinine			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CPK			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Glucose			
Low Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total Cholesterol			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ca (corrected values)			
Low Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Na			
Low Value Criteria	5 (1.0)	7 (1.4)	12 (2.4)
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
K			
Low Value Criteria	10 (2.0)	0 (0.0)	10 (2.0)
High Value Criteria	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)
Urine Glucose			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine Protein			
High Value Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-LB02-01

2.7.4.3.4 国内 10057020 試験

国内 10057020 試験では、いずれの投与群でも各評価時の臨床検査値で、ベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示す項目はなかった。

2.7.4.3.5 国内 10057010 試験

ステップ 2（本剤 235 mg）の Pro-NETU 群で、異常変動が認められた ALT は投与後 9 日で最高値（67 U/L）を示し、6 日後に回復した。ステップ 3（本剤 353 mg）の Pro-NETU 群で、異常変動が認められた好中球は投与後 5 日で最高値（75.7%）を示し、2 日後に回復した。なお、当該変動は有害事象「咽頭炎」の症状として包括されたため、個別の有害事象として判断されていない。

その他の臨床検査値、凝固検査（D-ダイマー、国際標準比）及び溶血検査（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、直接ビリルビン、間接ビリルビン及びハプトグロビン）

の推移に、Pro-NETU 群とプラセボ群に大きな違いはなく、用量に依存して変動する検査値及び臨床的に問題となる変動を認めなかった。

ステップ 2（本剤 235 mg）の Pro-NETU 群で、異常変動が認められた尿潜血は投与後 13 日及び 15 日に変動（+）を示し、その後回復した。ステップ 3（本剤 353 mg）の Pro-NETU 群で、異常変動が認められたウロビリノーゲンは投与後 1 日のみに変動（2+）を示した。

Pro-NETU 群のその他の尿検査値の推移及び溶血検査（直接クームステスト及び間接クームステスト）の推移は、臨床的に問題となる変動ではなかった。

2.7.4.3.6 国内 10057050 試験

試験期間を通して、いずれの投与時でも各評価時の臨床検査値で、ベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示す項目及びグレード 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。また、有害事象とみなされた臨床検査値異常及び試験中止に至った臨床検査値異常もなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 12 誘導心電図

2.7.4.4.1.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

12 誘導心電図（ECG）で治験担当医師により臨床的に問題があると判断された異常所見（2 名以上）は、Pro-NETU 群では心房細動（4 名）、QT 延長（2 名）及び T 波異常（2 名）であり、そのうち副作用は心房細動（1 名）及び QT 延長（1 名）であったが、グレード 1 又は 2 で非重篤あり、いずれも回復し、試験中止に至らなかった。一方、ホスアプレピタント群では、QT 延長（4 名）、心房細動（2 名）及び T 波逆転（2 名）であり、そのうち副作用は QT 延長（2 名）及び心房細動（2 名）であったが、グレード 1 又は 2 で非重篤と判断され、いずれも回復し、試験中止に至らなかった。

本試験で認められた ECG で臨床的に問題があると医師に判断された異常所見において、両群で差異は認めらず、臨床的に大きな問題となるものは認められなかった。

(2) 繰り返し投与パート

ECG で治験担当医師により臨床的に問題があると判断された異常所見（2 件以上）は、QT 延長 2 名（2・3 コース：各 1 名）であり、そのうち 2 コースに発現した 1 名が副作用として報告された。当該事象はグレード 3（非重篤）と判断され、治療を要さず、事象発現から 7 日後に回復した。

2.7.4.4.1.2 国内 10057040 試験

ECG について臨床的に問題があると判断された所見は、Pro-NETU 群では QT 延長、心房細動（治験薬投与開始前より合併症として報告されていた）、ホスアプレピタント群では心室性期外収縮、上室性期外収縮（各 1 名）であった。

2.7.4.4.1.3 国内 10057020 試験

ECG の測定値の頻度集計を表 2.7.4.4.1.3-1 に、変化量の頻度集計を表 2.7.4.4.1.3-2 に示した。

ECG について臨床的に問題があると判断された所見は、Pro-NETU 81 mg 群では、ST 低下（1 名）、Pro-NETU 235 mg 群では、発作性心房細動（1 名）、心房細動（1 名）、プラセボ群では、心

室期外収縮（1名）、左房負荷（1名）、心室性不整脈（2名）、心室性期外収縮（1名）、上室性期外収縮（1名）であった。そのうち副作用はプラセボ群の上室性期外収縮（1名）のみであり、Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群には認められなかった。また、ECG での測定値及び変化量を頻度集計したところ、心電図 QT 延長の程度は3群間で同程度であった。

表 2.7.4.4.1.3-1 12 誘導心電図：測定値の頻度集計（10057020）

Group	Visit	QTcF Interval (msec)	N (%)
Pro-NETU 81 mg	Baseline	Total	197
		<=450	195 (99.0)
		450< <=480	2 (1.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	Day1	Total	196
		<=450	185 (94.4)
		450< <=480	10 (5.1)
		480< <=500	1 (0.5)
		500<	0 (0.0)
	Day8	Total	194
		<=450	192 (99.0)
		450< <=480	2 (1.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	End of study	Total	194
		<=450	190 (97.9)
		450< <=480	4 (2.1)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	In case of study discontinuation	Total	3
		<=450	3 (100.0)
		450< <=480	0 (0.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
Pro-NETU 235 mg	Baseline	Total	195
		<=450	193 (99.0)
		450< <=480	2 (1.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	Day1	Total	195
		<=450	182 (93.3)
		450< <=480	13 (6.7)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	Day8	Total	195
		<=450	191 (97.9)
		450< <=480	4 (2.1)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)

表 2.7.4.4.1.3-1 12 誘導心電図：測定値の頻度集計（10057020）（続き）

Group	Visit	QTcF Interval (msec)	N (%)
Placebo	End of study	Total	195
		<=450	194 (99.5)
		450< <=480	1 (0.5)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	In case of study discontinuation	Total	0
		<=450	0 (-)
		450< <=480	0 (-)
		480< <=500	0 (-)
		500<	0 (-)
	Baseline	Total	195
		<=450	192 (98.5)
		450< <=480	3 (1.5)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	Day1	Total	195
		<=450	181 (92.8)
		450< <=480	14 (7.2)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	Day8	Total	193
		<=450	189 (97.9)
		450< <=480	4 (2.1)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)
	End of study	Total	193
		<=450	190 (98.4)
		450< <=480	2 (1.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	1 (0.5)
	In case of study discontinuation	Total	2
		<=450	2 (100.0)
		450< <=480	0 (0.0)
		480< <=500	0 (0.0)
		500<	0 (0.0)

解析対象集団：治験薬投与例

N : Number of Patients in Each Period

N (%) : Number of Analysis Patients, Percentage

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.5.1-2

表 2.7.4.4.1.3-2 12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057020）

Group	Visit	QTcF Interval (msec)	N (%)
Pro-NETU 81 mg	Day1	Total	196
		<=30	180 (91.8)
		30< <=60	15 (7.7)
		60<	1 (0.5)
	Day8	Total	194
		<=30	191 (98.5)
		30< <=60	3 (1.5)
		60<	0 (0.0)
	End of study	Total	194
		<=30	191 (98.5)
		30< <=60	3 (1.5)
		60<	0 (0.0)
	In case of study discontinuation	Total	3
		<=30	3 (100.0)
		30< <=60	0 (0.0)
		60<	0 (0.0)
Pro-NETU 235 mg	Day1	Total	195
		<=30	178 (91.3)
		30< <=60	15 (7.7)
		60<	2 (1.0)
	Day8	Total	195
		<=30	192 (98.5)
		30< <=60	2 (1.0)
		60<	1 (0.5)
	End of study	Total	195
		<=30	190 (97.4)
		30< <=60	4 (2.1)
		60<	1 (0.5)
	In case of study discontinuation	Total	0
		<=30	0 (-)
		30< <=60	0 (-)
		60<	0 (-)
Placebo	Day1	Total	195
		<=30	174 (89.2)
		30< <=60	18 (9.2)
		60<	3 (1.5)

表 2.7.4.4.1.3-2 12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057020）（続き）

Group	Visit	QTcF Interval (msec)	N (%)
	Day8	Total	193
		≤30	187 (96.9)
		30< ≤60	5 (2.6)
		60<	1 (0.5)
	End of study	Total	193
		≤30	185 (95.9)
		30< ≤60	7 (3.6)
		60<	1 (0.5)
	In case of study discontinuation	Total	2
		≤30	2 (100.0)
		30< ≤60	0 (0.0)
		60<	0 (0.0)

解析対象集団：治験薬投与例

N : Number of Patients in Each Period

N (%) : Number of Analysis Patients, Percentage

第5.3.5.1.1項 10057020 CSR 表12.5.1-3

2.7.4.4.1.4 国内 10057010 試験

各ステップの投与群ごとに、各測定時点での QTcF 及び QTcB の測定値を「≤450 msec, >450 msec かつ≤480 msec, >480 msec かつ≤500 msec, >500 msec」のカテゴリーに分けて頻度集計した。Pro-NETU 群で本剤 235 mg（ステップ 2）を投与された被験者の 1 名（12.5%）及び本剤 353 mg（ステップ 3）を投与された被験者の 1 名（12.5%）で、投与 13 日後の QTcF の測定値が「>450 msec かつ≤480 msec」であった。また、Pro-NETU 群で本剤 353 mg（ステップ 3）を投与された被験者の 1 名（12.5%）で、投与 13 日後の QTcB の測定値が「>450 msec かつ≤480 msec」であり、プラセボを投与された被験者の 1 名（8.3%）で、投与 9 日後の QTcB の測定値が「>450 msec かつ≤480 msec」であった。当該被験者では、これら QTcF 及び QTcB の測定値は臨床問題とはならなかった。その他の被験者で、投与量（ステップ）、投与群にかかわらず、投与直前、各測定時点の QTcF 及び QTcB の測定値が 450 msec 以上を示した被験者はいなかった。

また、各ステップの投与群ごとに、各測定時点での投与直前値からの QTcF 及び QTcB の変化量を「≤30 msec, >30 msec かつ≤60 msec, >60 msec」のカテゴリーに分けて頻度集計した。Pro-NETU 群で本剤 353 mg（ステップ 3）を投与された被験者の 1 名（12.5%）で、投与 13 日後の QTcF 変化量が「>30 msec かつ≤60 msec」であった。Pro-NETU 群で本剤 353 mg（ステップ 3）を投与された被験者の 2 名（25.0%）で、それぞれ投与 9 日後に 1 名及び 13 日後に 1 名の QTcB 変化量が「>30 msec かつ≤60 msec」であった。

なお、プラセボを投与された被験者 1 名（8.3%）で、投与 13 日後の QTcB 変化量が「>30 msec かつ≤60 msec」であった。これら QTcF 及び QTcB の変化量は、臨床問題となる値ではなかった。その他の被験者で、投与量（ステップ）、投与群にかかわらず、各測定時点の QTcF 及び QTcB の変化量が、30 msec 以上を示した被験者はいなかった。

上記の変動を認めたが、各ステップの Pro-NETU 群、プラセボ群で ECG に臨床的に問題となる変動を認めなかった。

2.7.4.4.1.5 国内 10057050 試験

ECG で臨床的に問題となる異常はなかった。また、Pro-NETU 併用時及び GRA 単独投与時ともに、QTcF はすべての測定時点で 450 msec 以下であり、Pro-NETU 併用時の QTcF の変化量もすべての測定時点で 30 msec 以下であったことから、Pro-NETU を GRA と併用することに伴う異常は認められなかった。

2.7.4.4.1.6 海外 NETU-07-20 試験

海外 NETU-07-20 試験は、健康成人男性及び女性を対象とした、臨床予定用量及び治療用量より高用量の NETU/PALO の心電図に対する作用について、プラセボ及びモキシフロキサシン（実薬対照）と比較して検討する、二重盲検、ランダム化、並行群間試験：QT/補正 QT 間隔（QTc）評価試験であった。治験薬投与前 24 時間から投与後 48 時間までホルター ECG データをモニターした。被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcI）〔被験者ごとの心拍数に基づき $QTcI = QT / (RR)slope$ の式で補正した QT 間隔、slope はベースライン ECG データの線形回帰分析から被験者ごとに算出〕を ECG の評価の主要評価項目とした。200 名（男性：106 名、女性：94 名）が登録され、197 名が治験薬を少なくとも 1 回投与され、196 名がベースラインと Day 1～2 の少なくとも 1 時点で QTc が評価され、195 名が試験を完了した。

被験者は下記の 4 つのグループのいずれかにランダムに割り付けられた。

- ・ グループ 1（プラセボ）：NETU プラセボ 4 カプセル+PALO プラセボ 3 カプセル（投与法 b1）
- ・ グループ 2（NETU 200 mg + PALO 0.5 mg）：NETU 200 mg（50 mg 及び 150 mg カプセルを各 1 カプセル）+NETU プラセボ 2 カプセル + PALO 0.5 mg（0.5 mg カプセルを 1 カプセル）+ PALO プラセボ 2 カプセル（投与法 b2）
- ・ グループ 3（NETU 600 mg + PALO 1.5 mg）：NETU 600 mg（150 mg カプセルを 4 カプセル）+ PALO 1.5 mg（0.5 mg カプセルを 3 カプセル）（投与法 b3）
- ・ グループ 4（モキシフロキサシン 400 mg）：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠（投与法 b4）

ECG 中央解析施設では、ECG 測定者間差を最小化するため、高解像度で半自動のスクリーン上のキャリパー（ノギス）を用いる方法で測定し、得られた情報を注釈として付与した ECG データを解析した。ECG 中央解析施設では、被験者及び投与法について盲検下で解析した。すべての投与法について 24 時間のベースライン測定を実施し、その後、治験薬を単回投与されたすべての被験者は ECG 及び薬物濃度の測定を 2 日間実施した。

本試験の妥当性は下記により示された。

- ・ モキシフロキサシングループ（グループ 4）の QTc は、予測された小さな延長を示した。
- ・ プラセボグループ（グループ 1）でのベースラインからの変化は 3 msec 以内であり、QTc 変化の自然発生要因は極めて良く制御されていた。

QTcI の time-matched 解析：モキシフロキサシングループ（グループ 4）は 12 時点で平均値が 5 msec を超え、解析計画書で示された基準を満たした。QTcI、QTcF 及び QTcB の解析結果では、PALO + NETU 併用投与グループで 95%信頼区間の上限が 10 msec を超える時点はなかったことを示した。明確な性差はみられなかった。

QTcI のカテゴリカル解析：QTcI のベースラインからの変化が 60 msec を超える被験者が、NETU + PALO 治療用量併用投与グループ（グループ 2）で 1 名（2%）認められたが、高用量併用投与グ

グループ（グループ 3）ではいなかった。30～60 msec 変化した被験者は、NETU + PALO 治療用量併用投与グループ（グループ 2）では 4 名（8%）であったが、高用量併用投与グループ（グループ 3）ではいなかった。これらの結果は、自然発生的な QT 変動に起因するものであり、薬剤の作用を示したものではないと考えられた。NETU + PALO 併用投与 2 グループとも、QTcI が新規に 480 又は 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcI が新規に 450 msec を超えた被験者は、高用量併用投与グループ（グループ 3）では 4 名（8%）であったが、治療用量併用投与グループ（グループ 2）ではいなかった。

以上のことから、分析感度が確保され、プラセボグループでの自然発生的な QTc の変動が制御されていることが示され、NETU 及び PALO の併用投与は心拍数、PR 及び QRS 間隔又は ECG 波形の形態に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが明らかとなった。薬物動態／薬力学解析を含めたすべての ECG データ解析結果から、NETU 及び PALO の併用投与は心臓再分極に対する影響はないことが示された。

その他の有害事象の詳細は、[第 2.7.6.16.1 項](#)に記載した。

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

2.7.4.4.2.1 国内 10057030 試験

(1) 単回投与パート

いずれの投与群でも、各評価時点の血圧及び体温で、ベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示す項目は認められなかった。

(2) 繰り返し投与パート

繰り返し投与パートにおいても、いずれのコースも各評価時点の血圧及び体温で、ベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示すものは認められなかった。

2.7.4.4.2.2 国内 10057040 試験

いずれの投与群でも、各評価時点の血圧及び体温で、ベースラインと比べて臨床的に問題となる変動を示す項目はなかった。

2.7.4.4.2.3 国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）

併合データを対象に、バイタルサインの要約統計を表 2.7.4.4.2.3-1 に示した。

臨床的に問題となる変動を示す項目はなかった。

表 2.7.4.4.2.3-1 バイタルサイン（併合解析）

Visit	Statistics	Pro-NETU		
		Systolic	Diastolic	Body
		Blood Pressure (mmHg)	Blood Pressure (mmHg)	Temperature (C)
Screening	Mean(S.D.)	-	-	-
Day8	Mean(S.D.)	-7.7 (18.5)	-0.3 (13.0)	0.03 (0.49)
Day15	Mean(S.D.)	-0.6 (19.1)	1.9 (13.1)	0.15 (0.55)
In case of study discontinuation	Mean(S.D.)	-4.6 (17.9)	2.8 (14.2)	0.18 (0.44)

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-VS01-01

2.7.4.4.2.4 国内 10057020 試験

国内 10057020 試験では、いずれの投与群でも各評価時のバイタルサインで、臨床的に問題となる変動を示す項目はなかった。

2.7.4.4.2.5 国内 10057010 試験

各ステップの Pro-NETU 群、プラセボ群で、血圧及び脈拍数の推移に異常変動を認めなかった。体温で Pro-NETU 群のステップ 3（本剤 353 mg）群の 1 名に異常変動を認めた。なお、当該変動は、有害事象「咽頭炎」の症状として包括されたため、個別の有害事象として判断されていない。

2.7.4.4.2.6 国内 10057050 試験

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）で特に問題となる変動はなく、Pro-NETU を GRA と併用することに伴う異常も認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

併合データを対象として、男女別の有害事象を解析し、男性又は女性のいずれかで 5%以上発現した有害事象について、男性の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5.1.1-1 に、女性の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5.1.1-2 に示した。

何らかの有害事象が発現した患者の割合は、男性患者が 99.1% (345/348 名)、女性患者が 99.4% (156/157 名)、グレード 3 以上の有害事象では、男性患者が 65.5% (228/348 名)、女性患者が 72.0% (113/157 名) であった。

男性患者で発現割合が 10%以上の有害事象は、便秘 62.1% (216/348 名)、好中球数減少 54.3% (189/348 名)、しゃっくり 44.3% (154/348 名)、白血球数減少 43.7% (152/348 名)、食欲減退 35.3% (123/348 名)、倦怠感 23.3% (81/348 名)、血小板数減少 17.5% (61/348 名)、悪心 12.6% (44/348 名)、貧血 10.6% (37/348 名) であった。

男性患者で発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 47.4% (165/348 名)、白血球数減少 29.9% (104/348 名)、発熱性好中球減少症 9.2% (32/348 名)、食欲減退 4.0% (14/348 名) であった。

名), 便秘 2.9% (10/348 名), 低ナトリウム血症 2.6% (9/348 名), リンパ球数減少 2.3% (8/348 名), 血小板数減少 2.0% (7/348 名) であった.

女性患者で発現割合が 10%以上の有害事象は, 好中球数減少 66.9% (105/157 名), 便秘 56.7% (89/157 名), 白血球数減少 54.8% (86/157 名), 食欲減退 39.5% (62/157 名), 倦怠感 33.1% (52/157 名), 悪心 27.4% (43/157 名), 脱毛症 25.5% (40/157 名), 口内炎 18.5% (29/157 名), 貧血, 下痢及び頭痛, 各 15.3% (24/157 名), リンパ球数減少及び血小板数減少, 各 12.7% (20/157 名) であった.

女性患者で発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象は, 好中球数減少 57.3% (90/157 名), 白血球数減少 40.1% (63/157 名), 食欲減退 7.6% (12/157 名) 発熱性好中球減少症 7.0% (11/157 名), 悪心, リンパ球数減少及び高血圧, 各 3.2% (5/157 名), 貧血 2.5% (4/157 名) であった.

男性患者に比べて女性患者で 5%以上発現割合が高い有害事象は, 好中球数減少 (男性: 54.3%, 女性: 66.9%. 以下, 同順), 白血球数減少 (43.7%, 54.8%), 倦怠感 (23.3%, 33.1%), 悪心 (12.6%, 27.4%), 口内炎 (6.9%, 18.5%), 頭痛 (6.0%, 15.3%), 下痢 (9.8%, 15.3%), リンパ球数減少 (5.5%, 12.7%) で, 女性患者に比べて男性患者で 5%以上発現割合が高い有害事象は, 便秘 (62.1%, 56.7%), しゃっくり (44.3%, 5.1%) であった.

男性患者に比べて女性患者で 5%以上発現割合が高いグレード 3 以上の有害事象は, 好中球数減少 (男性: 47.4%, 女性: 57.3%. 以下, 同順), 白血球数減少 (29.9%, 40.1%) で, 女性患者に比べて男性患者で 5%以上発現割合の高いグレード 3 以上の事象は認めなかった.

試験中止に至った有害事象は, 男性患者及び女性患者ともに各 1 名に発現した (表 2.7.4.8.5.1-1 及び表 2.7.4.8.5.1-2).

表 2.7.4.5.1.1-1 男性患者での有害事象（男性又は女性いずれかで発現割合 5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）

		Pro-NETU							
		Male (N=348)							
System Organ Class	Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)	Total N (%)	95%CI (%)
Any Events		33 (9.5)	84 (24.1)	98 (28.2)	130 (37.4)	0 (0.0)	228 (65.5)	345 (99.1)	[97.5 , 99.8]
Blood and lymphatic system disorders									
Anaemia		17 (4.9)	16 (4.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	37 (10.6)	[7.6 , 14.4]
Febrile neutropenia		0 (0.0)	2 (0.6)	28 (8.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	32 (9.2)	34 (9.8)	[6.9 , 13.4]
Gastrointestinal disorders									
Abdominal pain upper		11 (3.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (4.3)	[2.4 , 7.0]
Constipation		121 (34.8)	85 (24.4)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.9)	216 (62.1)	[56.7 , 67.2]
Diarrhoea		23 (6.6)	10 (2.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	34 (9.8)	[6.9 , 13.4]
Nausea		12 (3.4)	27 (7.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	44 (12.6)	[9.3 , 16.6]
Stomatitis		14 (4.0)	9 (2.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	24 (6.9)	[4.5 , 10.1]
General disorders and administration site conditions									
Injection site pain		21 (6.0)	6 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (7.8)	[5.2 , 11.1]
Malaise		62 (17.8)	17 (4.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	81 (23.3)	[18.9 , 28.1]
Pyrexia		12 (3.4)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (4.9)	[2.9 , 7.7]
Investigations									
Alanine aminotransferase increased		15 (4.3)	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	22 (6.3)	[4.0 , 9.4]
Blood creatinine increased		30 (8.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (9.8)	[6.9 , 13.4]
Lymphocyte count decreased		0 (0.0)	11 (3.2)	7 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	19 (5.5)	[3.3 , 8.4]
Neutrophil count decreased		4 (1.1)	20 (5.7)	56 (16.1)	109 (31.3)	0 (0.0)	165 (47.4)	189 (54.3)	[48.9 , 59.6]
Platelet count decreased		35 (10.1)	19 (5.5)	6 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.0)	61 (17.5)	[13.7 , 21.9]
White blood cell count decreased		3 (0.9)	45 (12.9)	69 (19.8)	35 (10.1)	0 (0.0)	104 (29.9)	152 (43.7)	[38.4 , 49.1]
Metabolism and nutrition disorders									
Decreased appetite		71 (20.4)	38 (10.9)	14 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (4.0)	123 (35.3)	[30.3 , 40.6]
Hyponatraemia		9 (2.6)	7 (2.0)	3 (0.9)	6 (1.7)	0 (0.0)	9 (2.6)	25 (7.2)	[4.7 , 10.4]
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
Back pain		9 (2.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (3.2)	[1.6 , 5.6]
Nervous system disorders									
Dysgeusia		23 (6.6)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (9.5)	[6.6 , 13.1]
Headache		20 (5.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (6.0)	[3.8 , 9.1]
Psychiatric disorders									
Insomnia		25 (7.2)	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (9.8)	[6.9 , 13.4]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
Hiccups		69 (19.8)	83 (23.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	154 (44.3)	[39.0 , 49.6]
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Alopecia		21 (6.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (6.9)	[4.5 , 10.1]
Vascular disorders									
Hypertension		0 (0.0)	4 (1.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	7 (2.0)	[0.8 , 4.1]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE06-01 改変

表 2.7.4.5.1.1-2 女性患者の有害事象（男性又は女性いずれかで発現割合 5%以上）（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total 95%CI (%)	
		Female (N=157)							
		Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)		
Any Events		8 (5.1)	35 (22.3)	45 (28.7)	68 (43.3)	0 (0.0)	113 (72.0)	156 (99.4)	[96.5 , 100.0]
Blood and lymphatic system disorders									
Anaemia		9 (5.7)	11 (7.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	24 (15.3)	[10.0 , 21.9]
Febrile neutropenia		0 (0.0)	0 (0.0)	11 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (7.0)	11 (7.0)	[3.5 , 12.2]
Gastrointestinal disorders									
Abdominal pain upper		7 (4.5)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.4)	[3.1 , 11.4]
Constipation		60 (38.2)	26 (16.6)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	89 (56.7)	[48.6 , 64.6]
Diarrhoea		15 (9.6)	8 (5.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	24 (15.3)	[10.0 , 21.9]
Nausea		8 (5.1)	30 (19.1)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	43 (27.4)	[20.6 , 35.1]
Stomatitis		20 (12.7)	9 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (18.5)	[12.7 , 25.4]
General disorders and administration site conditions									
Injection site pain		11 (7.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (8.9)	[5.0 , 14.5]
Malaise		36 (22.9)	13 (8.3)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	52 (33.1)	[25.8 , 41.1]
Pyrexia		11 (7.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.6)	[4.0 , 13.0]
Investigations									
Alanine aminotransferase increased		4 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	9 (5.7)	[2.7 , 10.6]
Blood creatinine increased		7 (4.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	[2.2 , 9.8]
Lymphocyte count decreased		1 (0.6)	14 (8.9)	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.2)	20 (12.7)	[8.0 , 19.0]
Neutrophil count decreased		1 (0.6)	14 (8.9)	29 (18.5)	61 (38.9)	0 (0.0)	90 (57.3)	105 (66.9)	[58.9 , 74.2]
Platelet count decreased		14 (8.9)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (12.7)	[8.0 , 19.0]
White blood cell count decreased		4 (2.5)	19 (12.1)	49 (31.2)	14 (8.9)	0 (0.0)	63 (40.1)	86 (54.8)	[46.6 , 62.7]
Metabolism and nutrition disorders									
Decreased appetite		33 (21.0)	17 (10.8)	12 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.6)	62 (39.5)	[31.8 , 47.6]
Hyponatraemia		3 (1.9)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	9 (5.7)	[2.7 , 10.6]
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
Back pain		5 (3.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	[2.2 , 9.8]
Nervous system disorders									
Dysgeusia		9 (5.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.6)	[4.0 , 13.0]
Headache		21 (13.4)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (15.3)	[10.0 , 21.9]
Psychiatric disorders									
Insomnia		11 (7.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.6)	[4.0 , 13.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
Hiccups		7 (4.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	[2.2 , 9.8]
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Alopecia		16 (10.2)	24 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (25.5)	[18.9 , 33.0]
Vascular disorders									
Hypertension		1 (0.6)	5 (3.2)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	11 (7.0)	[3.5 , 12.2]
Analysis Set:As-Treated Population									

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE06-01 改変

併合データを対象とした男性の副作用を表 2.7.4.5.1.1-3 に、女性の副作用を表 2.7.4.5.1.1-4 に示した。

何らかの副作用が発現した患者の割合は、男性患者が 24.7% (86/348 名)、女性患者が 19.7% (31/157 名)、グレード 3 以上の副作用では、男性患者が 2.3% (8/348 名)、女性患者が 5.1% (8/157 名) であった。

男性患者に発現した発現割合が 5%以上の副作用は、便秘 10.6% (37/348 名)、しゃっくり 7.5% (26/348 名) で、2 名以上に発現したグレード 3 以上の副作用は、しゃっくり [0.6% (2/348 名)] であった。

女性患者に発現した発現割合が 5%以上の副作用は、便秘 8.9% (14/157 名) で、2 名以上に発現したグレード 3 以上の副作用は、好中球数減少及び白血球数減少 [各 1.3% (2/157 名)] であった。

男性患者に比べて女性患者で 2%以上発現割合が高い副作用は、蕁麻疹 (男性:0%, 女性:2.5%以下, 同順) で、女性患者と比べて男性患者で 2%以上発現割合が高い副作用は、しゃっくり (7.5%, 0.0%) であった。グレード 3 以上の副作用では、男女間で 2%以上差がある事象を認めなかった。

表 2.7.4.5.1.1-3 男性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total N (%) 95%CI (%)	
		Male (N=348)							
		Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)		
Any Treatment-Related Adverse Events		41 (11.8)	37 (10.6)	7 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	86 (24.7)	[20.3 , 29.6]
Blood and lymphatic system disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Anaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Cardiac disorders		0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Atrial fibrillation		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Palpitations		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Ventricular extrasystoles		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Ear and labyrinth disorders		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Tinnitus		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Vertigo		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Gastrointestinal disorders		24 (6.9)	23 (6.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	48 (13.8)	[10.3 , 17.9]
Abdominal distension		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Abdominal pain		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Abdominal pain upper		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Cheilitis		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Constipation		19 (5.5)	17 (4.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	37 (10.6)	[7.6 , 14.4]
Diarrhoea		2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	[0.2 , 2.5]
Dry mouth		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Faeces soft		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Gastritis		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Gastroesophageal reflux disease		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Nausea		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Oral pain		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Stomatitis		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
General disorders and administration site conditions		1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	[0.3 , 2.9]
Fatigue		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Feeling hot		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Infusion site extravasation		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Injection site pain		0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Malaise		1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Pyrexia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Hepatobiliary disorders		4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	[0.3 , 2.9]
Hepatic function abnormal		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Hepatobiliary disease		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Liver disorder		2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Immune system disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Hypersensitivity		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Investigations		9 (2.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	13 (3.7)	[2.0 , 6.3]
Alanine aminotransferase increased		3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)	[0.3 , 2.9]
Aspartate aminotransferase increased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Blood alkaline phosphatase increased		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Blood bilirubin increased		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
C-reactive protein increased		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Electrocardiogram QT prolonged		1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Gamma-glutamyltransferase increased		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Glucose urine present		2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Lymphocyte count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Neutrophil count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Platelet count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Protein urine present		2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Weight increased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
White blood cell count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]

表 2.7.4.5.1.1-3 男性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total 95%CI (%)	
		Male (N=348)							
		Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)		
Metabolism and nutrition disorders		5 (1.4)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	10 (2.9)	[1.4 , 5.2]
Decreased appetite		2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	[0.2 , 2.5]
Dehydration		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Electrolyte imbalance		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Hyperglycaemia		1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Hypertriglyceridaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Hypoalbuminaemia		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Hypokalaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Hyponatraemia		1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Nervous system disorders		7 (2.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.9)	[1.4 , 5.2]
Dizziness		1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	[0.2 , 2.5]
Dysgeusia		2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	[0.1 , 2.1]
Headache		4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	[0.5 , 3.3]
Taste disorder		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Renal and urinary disorders		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Proteinuria		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		13 (3.7)	11 (3.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	26 (7.5)	[4.9 , 10.8]
Dysphonia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Hiccups		13 (3.7)	11 (3.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	26 (7.5)	[4.9 , 10.8]
Oropharyngeal pain		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders		3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	[0.3 , 2.9]
Dermatitis		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Drug eruption		0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Dry skin		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Eczema		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Urticaria		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Vascular disorders		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]
Flushing		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Hot flush		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Hypertension		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.1]
Vasculitis		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	[0.0 , 1.6]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE06-02 改変

表 2.7.4.5.1.1-4 女性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total N (%) 95%CI (%)	
		Female							
		(N=157)							
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=				
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI (%)	
Any Treatment-Related Adverse Events	13 (8.3)	10 (6.4)	6 (3.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	8 (5.1)	31 (19.7)	[13.8 , 26.8]	
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Anaemia	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Cardiac disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Palpitations	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Ear and labyrinth disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Vertigo	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Gastrointestinal disorders	9 (5.7)	10 (6.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	20 (12.7)	[8.0 , 19.0]	
Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Constipation	7 (4.5)	6 (3.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	14 (8.9)	[5.0 , 14.5]	
Diarrhoea	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	[0.7 , 6.4]	
Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Faeces soft	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Gastritis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Nausea	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Oral pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	[0.4 , 5.5]	
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Feeling hot	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Infusion site extravasation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Malaise	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	[0.4 , 5.5]	
Pyrexia	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Hepatobiliary disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Liver disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Immune system disorders	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Hypersensitivity	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Investigations	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	7 (4.5)	[1.8 , 9.0]	
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Blood bilirubin increased	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
C-reactive protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Glucose urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Platelet count decreased	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	
Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]	
Weight increased	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]	
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]	

表 2.7.4.5.1.1-4 女性患者での副作用（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						
		Female						
		(N=157)						
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=	Total		
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI (%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.2)	[1.0 , 7.3]
Decreased appetite	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	[0.7 , 6.4]
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Nervous system disorders	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	[0.7 , 6.4]
Dizziness	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Dysgeusia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Headache	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	[0.7 , 6.4]
Taste disorder	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Proteinuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	[0.2 , 4.5]
Dysphonia	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Hiccups	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (3.2)	[1.0 , 7.3]
Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]
Eczema	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Urticaria	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	[0.7 , 6.4]
Vascular disorders	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	[0.4 , 5.5]
Flushing	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Hot flush	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Hypertension	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	[0.0 , 3.5]
Vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 2.3]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE06-02 改変

2.7.4.5.1.2 年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）

併合データを対象に，年齢区分別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象を解析し，65 歳未満又は 65 歳以上のいずれかで 5%以上発現した有害事象について，65 歳未満の患者の有害事象を表 2.7.4.5.1.2-1 に，65 歳以上の患者の有害事象を表 2.7.4.5.1.2-2 に示した。

何らかの有害事象が発現した患者の割合は，65 歳未満の患者が 100%（235/235 名），65 歳以上の患者が 98.5%（266/270 名），グレード 3 以上の有害事象では，65 歳未満の患者が 64.3%（151/235 名），65 歳以上の患者が 70.4%（190/270 名）であった。

65 歳未満の患者に発現した発現割合が 10%以上の有害事象は，好中球数減少 59.1%（139/235 名），便秘 54.5%（128/235 名），白血球数減少 48.1%（113/235 名），食欲減退 33.6%（79/235 名），しゃっくり 28.1%（66/235 名），倦怠感 25.5%（60/235 名），悪心 21.7%（51/235 名），脱毛症 17.4%（41/235 名），貧血 14.0%（33/235 名），下痢 12.8%（30/235 名），口内炎 12.3%（29/235 名），血小板数減少 12.3%（29/235 名），味覚不全 11.1%（26/235 名），頭痛 10.6%（25/235 名）であった。

65 歳未満の患者に発現した発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 51.9% (122/235 名)、白血球数減少 30.2% (71/235 名)、発熱性好中球減少症 7.7% (18/235 名)、食欲減退 6.0% (14/235 名)、貧血 2.1% (5/235 名) であった。

65 歳以上の患者に発現した発現割合が 10%以上の有害事象は、便秘 65.6% (177/270 名)、好中球数減少 57.4% (155/270 名)、白血球数減少 46.3% (125/270 名)、食欲減退 39.3% (106/270 名)、しゃっくり 35.6% (96/270 名)、倦怠感 27.0% (73/270 名)、血小板数減少 19.3% (52/270 名)、悪心 13.3% (36/270 名)、貧血及び下痢、各 10.4% (28/270 名) であった。

65 歳以上の患者に発現した発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 49.3% (133/270 名)、白血球数減少 35.6% (96/270 名)、発熱性好中球減少症 9.3% (25/270 名)、食欲減退 4.4% (12/270 名)、便秘 3.7% (10/270 名)、低ナトリウム血症 3.7% (10/270 名)、リンパ球数減少 3.3% (9/270 名)、悪心 2.6% (7/270 名)、血小板数減少 2.2% (6/270 名) であった。

65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で 5%以上発現割合が高い有害事象は、便秘 (65 歳未満 : 54.5%, 65 歳以上 : 65.6%。以下、同順)、食欲減退 (33.6%, 39.3%)、しゃっくり (28.1%, 35.6%)、血小板数減少 (12.3%, 19.3%) であった。65 歳以上の患者に比べて 65 歳未満の患者で 5%以上発現割合が高い有害事象は、悪心 (21.7%, 13.3%)、脱毛症 (17.4%, 8.5%) であった。

65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で 5%以上発現割合が高いグレード 3 以上の有害事象は、白血球数減少 (30.2%, 35.6%) で、65 歳以上の患者に比べて 65 歳未満の患者で 5%以上発現割合が高いグレード 3 以上の有害事象はなかった。

試験中止に至った有害事象は、65 歳未満の患者 2 名に認められたが、65 歳以上の患者には認められなかった (表 2.7.4.8.5.1-1 及び表 2.7.4.8.5.1-2)。

表 2.7.4.5.1.2-1 65 歳未満の患者の有害事象

(65 歳未満又は 65 歳以上のいずれかで発現割合 5%以上) (併合: 10057030 及び 10057040)

		Pro-NETU							
		<65							
		(N=235)							
System Organ Class	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=	Total		
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI (%)	
Any Events	19 (8.1)	65 (27.7)	66 (28.1)	85 (36.2)	0 (0.0)	151 (64.3)	235 (100.0)	[98.4 ,	100.0]
Blood and lymphatic system disorders									
Anaemia	13 (5.5)	15 (6.4)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	33 (14.0)	[9.9 ,	19.2]
Febrile neutropenia	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (6.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	18 (7.7)	19 (8.1)	[4.9 ,	12.3]
Gastrointestinal disorders									
Abdominal pain upper	11 (4.7)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (6.8)	[3.9 ,	10.8]
Constipation	76 (32.3)	49 (20.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	128 (54.5)	[47.9 ,	61.0]
Diarrhoea	20 (8.5)	9 (3.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	30 (12.8)	[8.8 ,	17.7]
Nausea	13 (5.5)	35 (14.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	51 (21.7)	[16.6 ,	27.5]
Stomatitis	19 (8.1)	10 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (12.3)	[8.4 ,	17.2]
General disorders and administration site conditions									
Injection site pain	14 (6.0)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (8.5)	[5.3 ,	12.8]
Malaise	43 (18.3)	15 (6.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	60 (25.5)	[20.1 ,	31.6]
Pyrexia	15 (6.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (7.2)	[4.3 ,	11.3]
Investigations									
Alanine aminotransferase increased	11 (4.7)	4 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	18 (7.7)	[4.6 ,	11.8]
Blood creatinine increased	15 (6.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (7.7)	[4.6 ,	11.8]
Lymphocyte count decreased	1 (0.4)	13 (5.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	18 (7.7)	[4.6 ,	11.8]
Neutrophil count decreased	3 (1.3)	14 (6.0)	44 (18.7)	78 (33.2)	0 (0.0)	122 (51.9)	139 (59.1)	[52.6 ,	65.5]
Platelet count decreased	20 (8.5)	8 (3.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	29 (12.3)	[8.4 ,	17.2]
White blood cell count decreased	5 (2.1)	37 (15.7)	58 (24.7)	13 (5.5)	0 (0.0)	71 (30.2)	113 (48.1)	[41.5 ,	54.7]
Metabolism and nutrition disorders									
Decreased appetite	43 (18.3)	22 (9.4)	14 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (6.0)	79 (33.6)	[27.6 ,	40.0]
Hyponatraemia	8 (3.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	10 (4.3)	[2.1 ,	7.7]
Nervous system disorders									
Dysgeusia	20 (8.5)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (11.1)	[7.4 ,	15.8]
Headache	24 (10.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (10.6)	[7.0 ,	15.3]
Psychiatric disorders									
Insomnia	18 (7.7)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (9.8)	[6.3 ,	14.3]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
Hiccups	28 (11.9)	38 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (28.1)	[22.4 ,	34.3]
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Alopecia	21 (8.9)	20 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (17.4)	[12.8 ,	22.9]
Rash	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (5.1)	[2.7 ,	8.7]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE05-01 改変

表 2.7.4.5.1.2-2 65 歳以上の患者の有害事象

(65 歳未満又は 65 歳以上のいずれかで発現割合 5%以上) (併合: 10057030 及び 10057040)

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU							Total N (%)	95%CI (%)
	65<= (N=270)								
	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)			
Any Events	22 (8.1)	54 (20.0)	77 (28.5)	113 (41.9)	0 (0.0)	190 (70.4)	266 (98.5)	[96.3 , 99.6]	
Blood and lymphatic system disorders									
Anaemia	13 (4.8)	12 (4.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	28 (10.4)	[7.0 , 14.6]	
Febrile neutropenia	0 (0.0)	1 (0.4)	23 (8.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	25 (9.3)	26 (9.6)	[6.4 , 13.8]	
Gastrointestinal disorders									
Abdominal pain upper	7 (2.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.3)	[1.5 , 6.2]	
Constipation	105 (38.9)	62 (23.0)	10 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.7)	177 (65.6)	[59.6 , 71.2]	
Diarrhoea	18 (6.7)	9 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	28 (10.4)	[7.0 , 14.6]	
Nausea	7 (2.6)	22 (8.1)	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	36 (13.3)	[9.5 , 18.0]	
Stomatitis	15 (5.6)	8 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	24 (8.9)	[5.8 , 12.9]	
General disorders and administration site conditions									
Injection site pain	18 (6.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (7.8)	[4.9 , 11.6]	
Malaise	55 (20.4)	15 (5.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	73 (27.0)	[21.8 , 32.8]	
Pyrexia	8 (3.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.4)	[2.3 , 7.6]	
Investigations									
Alanine aminotransferase increased	8 (3.0)	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	13 (4.8)	[2.6 , 8.1]	
Blood creatinine increased	22 (8.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (8.9)	[5.8 , 12.9]	
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	12 (4.4)	7 (2.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	9 (3.3)	21 (7.8)	[4.9 , 11.6]	
Neutrophil count decreased	2 (0.7)	20 (7.4)	41 (15.2)	92 (34.1)	0 (0.0)	133 (49.3)	155 (57.4)	[51.3 , 63.4]	
Platelet count decreased	29 (10.7)	17 (6.3)	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.2)	52 (19.3)	[14.7 , 24.5]	
White blood cell count decreased	2 (0.7)	27 (10.0)	60 (22.2)	36 (13.3)	0 (0.0)	96 (35.6)	125 (46.3)	[40.2 , 52.4]	
Metabolism and nutrition disorders									
Decreased appetite	61 (22.6)	33 (12.2)	12 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.4)	106 (39.3)	[33.4 , 45.4]	
Hyponatraemia	4 (1.5)	10 (3.7)	4 (1.5)	6 (2.2)	0 (0.0)	10 (3.7)	24 (8.9)	[5.8 , 12.9]	
Nervous system disorders									
Dysgeusia	12 (4.4)	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (7.0)	[4.3 , 10.8]	
Headache	17 (6.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (7.4)	[4.6 , 11.2]	
Psychiatric disorders									
Insomnia	18 (6.7)	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (8.5)	[5.5 , 12.5]	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
Hiccups	48 (17.8)	46 (17.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	96 (35.6)	[29.8 , 41.6]	
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Alopecia	16 (5.9)	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (8.5)	[5.5 , 12.5]	
Rash	4 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)	[0.8 , 4.8]	

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE05-01 改変

65 歳未満の患者の副作用を表 2.7.4.5.1.2-3 に、65 歳以上の患者の副作用を表 2.7.4.5.1.2-4 に示した。

何らかの副作用が発現した患者の割合は、65 歳未満の患者が 23.0% (54/235 名)、65 歳以上の患者が 23.3% (63/270 名)、グレード 3 以上の副作用では、65 歳未満の患者が 3.8% (9/235 名)、65 歳以上の患者が 2.6% (7/270 名) であった。

65 歳未満の患者に発現した発現割合が 5%以上の副作用は、便秘 8.5% (20/235 名) で、2 名以上に発現したグレード 3 以上の副作用は、ALT 増加、好中球数減少及び白血球数減少、各 0.9% (2/235 名) であった。

65 歳以上の患者に発現した発現割合が 5%以上の副作用は、便秘 11.5% (31/270 名)、しゃっくり 7.0% (19/270 名) で、2 名以上に発現したグレード 3 以上の副作用は、低カリウム血症及びしゃっくり、各 0.7% (2/270 名) であった。

65 歳未満及び 65 歳以上の副作用では、発現割合が 5%以上異なる副作用は認めず、グレード 3 以上の副作用でも同様であった。

表 2.7.4.5.1.2-3 65 歳未満の患者の副作用（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total 95%CI (%)	
		<65							
		(N=235)							
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=				
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
Any Treatment-Related Adverse Events	27 (11.5)	18 (7.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)	9 (3.8)	54 (23.0)	[17.8 , 28.9]	
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Anaemia	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Cardiac disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Palpitations	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Ear and labyrinth disorders	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Vertigo	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Gastrointestinal disorders	18 (7.7)	12 (5.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	31 (13.2)	[9.1 , 18.2]	
Abdominal distension	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Abdominal pain	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Constipation	12 (5.1)	7 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	20 (8.5)	[5.3 , 12.8]	
Diarrhoea	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]	
Dry mouth	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Faeces soft	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Gastritis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Nausea	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Oral pain	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Stomatitis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	[0.7 , 4.9]	
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Feeling hot	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Infusion site extravasation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Injection site pain	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Malaise	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]	
Pyrexia	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Hepatobiliary disorders	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]	
Hepatic function abnormal	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Hepatobiliary disease	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Liver disorder	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Immune system disorders	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Hypersensitivity	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Investigations	7 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (2.1)	13 (5.5)	[3.0 , 9.3]	
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]	
Blood bilirubin increased	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
C-reactive protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
Glucose urine present	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Platelet count decreased	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Protein urine present	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]	
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]	

表 2.7.4.5.1.2-3 65 歳未満の患者の副作用（併合：10057030 及び 10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						
		<65						
		(N=235)						
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=	Total		
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI (%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	8 (3.4)	[1.5 , 6.6]
Decreased appetite	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Hyperglycaemia	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	[0.1 , 3.0]
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Hypoalbuminaemia	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Hyponatraemia	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Nervous system disorders	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Dysgeusia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Headache	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	[0.5 , 4.3]
Taste disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Proteinuria	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.7)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.8)	[1.8 , 7.1]
Dysphonia	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Hiccups	3 (1.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	[1.2 , 6.0]
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	[0.7 , 4.9]
Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Dry skin	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Urticaria	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	[0.3 , 3.7]
Vascular disorders	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	[0.3 , 3.7]
Flushing	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Hot flush	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.6]
Vasculitis	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.3]

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE05-02 改変

表 2.7.4.5.1.2-4 65 歳以上の患者の副作用（併合：10057030 及び 10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU						Total 95%CI (%)	
		65<= (N=270)							
		Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)	Grade 3<= N (%)		
Any Treatment-Related Adverse Events		27 (10.0)	29 (10.7)	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	63 (23.3)	[18.4 , 28.8]
Blood and lymphatic system disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Anaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Cardiac disorders		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Atrial fibrillation		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Palpitations		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Ventricular extrasystoles		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Ear and labyrinth disorders		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Tinnitus		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Vertigo		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Gastrointestinal disorders		15 (5.6)	21 (7.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	37 (13.7)	[9.8 , 18.4]
Abdominal distension		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Abdominal pain		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Abdominal pain upper		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Cheilitis		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Constipation		14 (5.2)	16 (5.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	31 (11.5)	[7.9 , 15.9]
Diarrhoea		1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	[0.2 , 3.2]
Dry mouth		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Faeces soft		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Gastritis		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Gastroesophageal reflux disease		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Nausea		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Oral pain		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Stomatitis		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
General disorders and administration site conditions		1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	[0.1 , 2.7]
Fatigue		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Feeling hot		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Infusion site extravasation		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Injection site pain		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Malaise		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Pyrexia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Hepatobiliary disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Hepatic function abnormal		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Hepatobiliary disease		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Liver disorder		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Immune system disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Hypersensitivity		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Investigations		4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (2.6)	[1.0 , 5.3]
Alanine aminotransferase increased		3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	[0.2 , 3.2]
Aspartate aminotransferase increased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Blood alkaline phosphatase increased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Blood bilirubin increased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
C-reactive protein increased		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Electrocardiogram QT prolonged		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Gamma-glutamyltransferase increased		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
Glucose urine present		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Lymphocyte count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Neutrophil count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Platelet count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Protein urine present		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]
Weight increased		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	[0.0 , 2.0]
White blood cell count decreased		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	[0.0 , 1.4]

表 2.7.4.5.1.2-4 65 歳以上の患者の副作用(併合:10057030 及び 10057040) (続き)

		Pro-NETU						
		65<=						
		(N=270)						
System Organ Class		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3<=	Total
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI (%)
Metabolism and nutrition disorders		3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (2.6) [1.0 , 5.3]
Decreased appetite		2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1) [0.2 , 3.2]
Dehydration		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Electrolyte imbalance		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Hyperglycaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hypertriglyceridaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hypoalbuminaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hypokalaemia		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7) [0.1 , 2.7]
Hyponatraemia		0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7) [0.1 , 2.7]
Nervous system disorders		7 (2.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.7) [1.8 , 6.7]
Dizziness		2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5) [0.4 , 3.7]
Dysgeusia		2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7) [0.1 , 2.7]
Headache		4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9) [0.6 , 4.3]
Taste disorder		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Renal and urinary disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Proteinuria		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10 (3.7)	7 (2.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	19 (7.0) [4.3 , 10.8]
Dysphonia		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hiccups		10 (3.7)	7 (2.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	19 (7.0) [4.3 , 10.8]
Oropharyngeal pain		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Skin and subcutaneous tissue disorders		3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5) [0.4 , 3.7]
Dermatitis		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Drug eruption		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Dry skin		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Eczema		2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7) [0.1 , 2.7]
Urticaria		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Vascular disorders		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Flushing		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hot flush		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]
Hypertension		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [0.0 , 2.0]
Vasculitis		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) [0.0 , 1.4]

Analysis Set:As-Treated Population

第 5.3.5.3.1 項 安全性に関する併合解析 表 ISS-AE05-02 改変

2.7.4.5.1.3 肝機能障害患者（海外 NETU-10-10 試験）

海外 NETU-10-10 試験は、Child-Pugh スコアで分類した慢性肝機能障害を有する患者を対象とし、NETU-PALO FDC の単回投与時の薬物動態を健康成人と比較する試験であった。肝機能障害の重症度は、以下のとおり分類した。

軽度肝機能障害：グレード A, Child Pugh スコア 5～6

中等度肝機能障害：グレード B, Child Pugh スコア 7～9

重度肝機能障害：グレード C, Child Pugh スコア 10～15

有害事象の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した。

死亡及び重篤な有害事象の発現はなく、有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。試験全体で、有害事象は 55.6% (20/36 名) に認められた。正常肝機能被験者では 72.2% (13/18 名)、軽度肝機能障害患者では 50.0% (4/8 名)、及び中等度肝機能障害患者では 37.5% (3/8 名) に認められた。重度肝機能障害患者では有害事象は認められなかった。NETU-PALO FDC の副作

用は試験全体で 47.2% (17/36 名) に認められた。正常肝機能被験者では 61.1% (11/18 名)，軽度肝機能障害患者では 37.5% (3/8 名)，及び中等度肝機能障害患者では 37.5% (3/8 名) に認められた。

表 2.7.4.5.1.3-1 有害事象の要約 (NETU-10-10)

	Mild			Moderate			Healthy			Severe			Total		
	(n=8)			(n=8)			(n=18)			(n=2)			(n=36)		
	F	N	%	F	N	%	F	N	%	F	N	%	F	N	%
All AEs	5	4	50.0	3	3	37.5	17	13	72.2	0	0	0.0	25	20	55.6
Related AEs	3	3	37.5	3	3	37.5	14	11	61.1	0	0	0.0	20	17	47.2
All SAEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Withdrawals for AEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Related AEs are defined as AEs with relationship definite, probable, possible, unassessable, and missing
n=number of subjects in each treatment group, N=number of subjects with AE,
F=frequency of AE, %=percent of subjects with AE

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR Table 12.2-1

肝機能障害の重症度別の有害事象を表 2.7.4.5.1.3-2 に，副作用を表 2.7.4.5.1.3-3 に示した。

最も多い有害事象は便秘 9/36 名 (25.0%) [軽度肝機能障害患者：3/8 名 (37.5%)，中度肝機能障害患者：1/8 名 (12.5%)，正常肝機能被験者：5/18 名 (27.8%)]，次いで頭痛 5/36 名 (13.9%)

[軽度肝機能障害患者：1/8 名 (12.5%)，中度肝機能障害患者：1/8 名 (12.5%)，正常肝機能被験者：3/18 名 (16.7%)] 及び硬便 5/36 名 (13.9%) [軽度肝機能障害患者：0/8 名，中度肝機能障害患者：0/8 名，正常肝機能被験者：5/18 名 (27.8%)] であった。

最も多い副作用は，便秘 9/36 名 (25.0%) [軽度肝機能障害患者：3/8 名 (37.5%)，中度肝機能障害患者：1/8 名 (12.5%)，正常肝機能被験者：5/18 名 (27.8%)]，次いで硬便 5/36 名 (13.9%)

[軽度肝機能障害患者：0/8 名，中度肝機能障害患者：0/8 名，正常肝機能被験者：5/18 名 (27.8%)]，頭痛 3/36 名 (8.3%) [軽度肝機能障害患者：0/8 名，中度肝機能障害患者：1/8 名 (12.5%)，正常肝機能被験者：2/18 名 (11.1%)] であった。

有害事象を発現した 20 名のうち，12 名が有害事象のための治療を受け，すべての有害事象は本試験終了時までには回復した。臨床検査値，バイタルサイン，体温及び ECG に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体的に，正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に対する NETU-PALO FDC の忍容性は，良好であった。NETU-PALO FDC の単回投与は安全性に問題はなく，また忍容性は良好であった。本試験の安全性の結果は，NETU-PALO FDC の好ましい安全性プロファイルを支持するものと考えられた。

表 2.7.4.5.1.3-2 肝機能障害の重症度別の有害事象（NETU-10-10）

System organ class*	Mild			Moderate			Healthy			Total#		
	(n=8)			(n=8)			(n=18)			(n=36)		
Preferred term	F	N	%	F	N	%	F	N	%	F	N	%
Gastrointestinal disorders	3	3	37.5	1	1	12.5	11	10	55.6	15	14	38.9
Constipation	3	3	37.5	1	1	12.5	5	5	27.8	9	9	25.0
Feces hard			-			-	5	5	27.8	5	5	13.9
Abdominal discomfort			-			-	1	1	5.6	1	1	2.8
Nervous system disorders	1	1	12.5	1	1	12.5	4	3	16.7	6	5	13.9
Headache	1	1	12.5	1	1	12.5	4	3	16.7	6	5	13.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1	12.5			-	1	1	5.6	2	2	5.6
Arthralgia			-			-	1	1	5.6	1	1	2.8
Musculoskeletal pain	1	1	12.5			-			-	1	1	2.8
General disorders and administration site conditions			-	1	1	12.5			-	1	1	2.8
Fatigue			-	1	1	12.5			-	1	1	2.8
Renal and urinary disorders			-			-	1	1	5.6	1	1	2.8
Pollakiuria			-			-	1	1	5.6	1	1	2.8
Total	5	4	50.0	3	3	37.5	17	13	72.2	25	20	55.6

*MedDRA Version13.1

#: The total also includes 2 subjects with severe hepatic impairment who had no adverse events.

n=number of subjects in treatment group, N=number of subjects with AE,

F=frequency of AE, %=percent of subjects with AE

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR Table 12.2-2

表 2.7.4.5.1.3-3 肝機能障害の重症度別の副作用 (NETU-10-10)

System organ class*	Mild			Moderate			Healthy			Total [#]		
	(n=8)			(n=8)			(n=18)			(n=36)		
Preferred term	F	N	%	F	N	%	F	N	%	F	N	%
Gastrointestinal disorders	3	3	37.5	1	1	12.5	11	10	55.6	15	14	38.9
Constipation	3	3	37.5	1	1	12.5	5	5	27.8	9	9	25.0
Feces hard	-			-			5	5	27.8	5	5	13.9
Abdominal discomfort	-			-			1	1	5.6	1	1	2.8
Nervous system disorders	-			1	1	12.5	3	2	11.1	4	3	8.3
Headache	-			1	1	12.5	3	2	11.1	4	3	8.3
General disorders and administration site conditions	-			1	1	12.5	-			1	1	2.8
Fatigue	-			1	1	12.5	-			1	1	2.8
Total	3	3	37.5	3	3	37.5	14	11	61.1	20	17	47.2

*MedDRA Version 13.1

#: The total also includes 2 subjects with severe hepatic impairment who had no adverse events

All TEAEs were assessed as possibly or probably related.

n=number of subjects in treatment group, N=number of subjects with AE,

F=frequency of AE, %=percent of subjects with AE

Related AEs are defined as AEs with relationship definite, probable, possible, unassessable, and missing

第 5.3.3.3.1 項 NETU-10-10 CSR Table 12.2-3

2.7.4.5.2 外因性要因

該当なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を評価した各試験の安全性の結果を以下にまとめた。

(1) 海外 NETU-06-27 試験 (パロノセトロン)

海外 NETU-06-27 試験は、健康成人男性及び女性を対象に、NETU (450 mg 経口投与) の薬物動態に対して PALO (0.75 mg 経口投与) の及ぼす影響を評価すること、及びパロノセトロンの薬物動態に対して NETU の及ぼす影響を評価することを目的とした薬物相互作用試験であった。

すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度で、発現割合は、NETU 単剤投与時 [61.1% (11/18 名)], PALO 単剤投与時 [58.8% (10/17 名)], NETU と PALO 併用投与時 [66.7% (12/18 名)] で同程度であった。副作用の発現割合は、PALO 単剤投与時 [11.8% (2/17 名)] よりも、NETU 単剤投与時 [44.4% (8/18 名)] 及び NETU と PALO 併用投与時 [38.9% (7/18 名)] の方が高かった。NETU 単剤投与及び PALO との併用投与のいずれにおいても、NETU の忍容性は良好であった。

(2) 国内 10057050 試験 (グラニセトロン塩酸塩)

安全性は GRA 単剤投与時と比べ臨床的に問題となる差異はなく、良好であった。詳細は、各項に記載した。

(3) 海外 PNET-13-63 試験 (デキサメタゾン)

海外 PNET-13-63 試験は、健康成人男性及び女性を対象に、本剤 (118 mg, 176 mg 及び 235 mg) を 30 分間かけて点滴静脈内投与したときの、DEX 経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした薬物相互作用試験であった。

有害事象の発現割合は、DEX 単剤投与時（60.7%）と比較して、DEX と本剤の併用投与時の方がおおむね高かった [66.7%（本剤 235 mg 投与時）、75.0%（本剤 118 mg 投与時）、85.0%（本剤 176 mg 投与時）]。DEX 単剤投与時及び DEX と本剤 235 mg の併用投与時での有害事象の発現割合はそれぞれ 60.7%及び 66.7%と同程度であり、用量依存性は認められなかった。副作用も同様の結果であった。本剤 3 用量（118 mg, 176 mg 及び 235 mg; 注射溶液中薬物濃度はそれぞれ 2.4 mg/mL, 3.5 mg/mL 及び 4.7 mg/mL）を DEX 経口投与と併用した際、すべての用量で忍容性は良好であった。本試験の結果は、これまでに知られている本剤の安全性プロファイルと一致するものであり、今回得られた結果により本剤を 235 mg 投与した際の安全性が新たに確認された。

(4) 海外 NEPA-14-39 試験（デキサメタゾン）

海外 NEPA-14-39 試験は、健康成人男性を対象に、DEX をプローブ基質として使用し、NETU-PALO FDC を単回経口投与したときのシトクロム P450（CYP）3A4 の酵素活性に対する阻害作用の持続性を評価することを目的とした試験であった。薬物相互作用は NETU-PALO FDC 投与後 4 日以上にわたり検討した。

有害事象は、すべての被験者 24 名（100%）に発現し、DEX と NETU-PALO FDC の併用投与では 83.3%（20/24 名）に、DEX 単剤投与では 70.8%（17/24 名）に発現した。NETU-PALO FDC の副作用は 62.5%（15/24 名）に発現し、DEX の副作用は 100%（24/24 名）に発現した。試験期間を通じて予測できない副作用はみられず、これまでの試験で確認された NETU-PALO FDC と同様の安全性プロファイルが確認された。NETU-PALO FDC と 10 日間までの DEX の併用投与に安全性への懸念は認められなかった。

(5) 海外 NP16599 試験（ミダゾラム、エリスロマイシン）

海外 NP16599 試験は、健康成人男性及び女性を対象に、RO0673189（NETU）がミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響並びにミダゾラム及びエリスロマイシンが NETU の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした試験であった。

20 名中 19 名に何らかの有害事象が発現したが、発現した有害事象及びその発現割合は治療期間の間に明らかな関連は認められなかった。NETU、ミダゾラム及びエリスロマイシン投与時の忍容性はおおむね良好であった。また、NETU 300 mg は、単剤又は CYP3A4 基質との併用投与のいずれにおいても、QT 間隔に影響を及ぼすことを示唆する結果は認められなかった。

(6) 海外 NETU-07-01 試験（ジゴキシン）

海外 NETU-07-01 試験は、健康成人男性及び女性を対象に、NETU が定常状態時のジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした試験であった。

ジゴキシン単剤投与期間（Day 1～7）、ジゴキシンと NETU の併用投与期間（Day 8～12）を通して、12/16 名で有害事象が報告された。有害事象の発現割合はジゴキシン単剤投与期間中に 68.8%（11/16 名）、一方、ジゴキシンと NETU の併用投与期間中に 62.5%（10/16 名）であった。2 つの投与期間で、副作用はそれぞれ 68.8%（11/16 名）及び 56.3%（9/16 名）であった。重症度が高度と判定された有害事象はなかった。治験担当医師は、すべての被験者で、全般的な忍容性は良好であると評価した。

(7) 海外 NETU-10-08 試験（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 試験は、健康成人女性を対象に、NETU-PALO FDC が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的とした試験であった。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル投与時と NETU-PALO FDC をエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルと併用投与した時の有害事象の発現割合は、ともに 62.5% (15/24 名) であった。副作用の発現割合は、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル投与時で 45.8% (11/24 名) で、NETU-PALO FDC とエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの併用投与時で 62.5% (15/24 名) であった。NETU-PALO FDC をエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルと併用投与した場合の安全性に、新たなリスクを示す所見はなかった。

(8) 海外 NETU-10-11 試験 (ケトコナゾール, リファンピシン)

海外 NETU-10-11 試験は、健康成人男性及び女性を対象に、NETU-PALO FDC を投与したときの NETU 及びパロノセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬のケトコナゾール及び CYP3A4 誘導薬のリファンピシンの影響を評価することを目的とした試験であった。

有害事象の発現割合は、ケトコナゾールグループでは、NETU-PALO FDC 単独投与後に 41.2% (7/17 名)、NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与後に 76.5% (13/17 名) であった。また、リファンピシングループでは、NETU-PALO FDC 単独投与後の有害事象が 50.0% (9/18 名)、NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与後の有害事象は 77.8% (14/18 名) に認められた。副作用 (すべて治験薬との因果関係は可能性ありと判定された) は、ケトコナゾールグループでは、NETU-PALO FDC 単独投与後が 35.3% (6/17 名)、NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与後では 76.5% (13/17 名) に認められた。また、リファンピシングループでは、NETU-PALO FDC 単独投与後の副作用が 44.4% (8/18 名)、NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与後の副作用は 72.2% (13/18 名) に認められ、NETU-PALO FDC 単独投与と比較して、NETU-PALO FDC とケトコナゾール又はリファンピシン併用投与の方が副作用の発現が多く認められた。試験全体として、NETU-PALO FDC 単独投与若しくは NETU-PALO FDC とケトコナゾール又はリファンピシン併用投与の忍容性は良好であり、また、安全性の結果は治験薬の安全性及び薬理学的プロファイルとして今までに得られている知見と一致するものであった。

(9) 海外 NETU-10-09 試験 (ドセタキセル, エトポシド, シクロホスファミド)

海外 NETU-10-09 試験は、癌患者を対象に、NETU-PALO FDC を経口投与したとき、NETU が 3 種類の抗悪性腫瘍薬 (ドセタキセル, エトポシド又は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ことを目的とした試験であった。

有害事象の発現割合は、NETU-PALO FDC 及び PALO で同じであり、それぞれ 62.5% (25/40 名) であったが、有害事象の発現件数は、PALO (97 件) よりも NETU-PALO FDC (71 件) の方が少なかった。有害事象のうち大部分 (135/168 件) は、抗悪性腫瘍薬投与に起因する事象と判定され、その発現割合は NETU-PALO FDC 及び PALO で等しかった (それぞれ 60.0%, 24/40 名)。副作用は 4 件であり、NETU-PALO FDC では 2 名 (5.0%) に 3 件、PALO では 1 名 (2.5%) に 1 件認められ、ドセタキセル投与患者で 1 名 (3.2%) に 2 件、シクロホスファミド投与患者で 2 名 (10.0%) に 2 件認められた。NETU-PALO FDC 投与は安全であり、忍容性は良好であると考えられた。ドセタキセル及びエトポシドの曝露量は、NETU-PALO FDC 併用投与で若干増加したが、有害事象プロファイルは異なるものではなかった。ドセタキセル, エトポシド又はシクロホスファミドと NETU-PALO FDC の併用投与は、PALO 併用投与と比較して、さらなる安全性の懸念はないと考えられた。

上記の臨床薬理試験の薬物相互作用の一覧は、表 2.7.2.1.2-1 に示した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラット及びウサギを用いた試験では本剤の胎児への影響が報告されており、ラットを用いた試験では、本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されている。また、本剤はラット乳汁中への移行が報告されているが、その乳汁移行による児への影響は不明である（第 2.6.6.6.1 項及び第 2.6.6.6.2 項）。

妊婦又は授乳中の女性患者は臨床試験から除外しているため、妊婦又は授乳中の女性に投与したときの情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

国内 10057010 試験及び海外 PNET-12-23 試験での薬物動態の検討より、本剤 353 mg までの忍容性が確認されている。

過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法などの適切な処置を行うこと。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤では薬物乱用が検討されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤では自動車運転及び機械操作に対する影響並びに精神機能の障害を検討する試験は実施されていない。ただし、国内併合解析（国内 10057030 試験及び 10057040 試験）の副作用では、倦怠感 [1.0% (5/505 名)]、浮動性めまい [0.8% (4/505 名)]、回転性めまい [0.2% (1/505 名)]、疲労 [0.2% (1/505 名)] が認められたことから、これらの事象及び集中や反応能力に影響ある症状が発現した場合、自動車運転及び機械操作をしないこと。

2.7.4.6 製造販売後データ

本剤は国内において未承認であるため、海外の製造販売後データを示した。

海外では、CINV に対する適応として、NETU-PALO FDC (AKYNZEO[®] capsules) (NETU 300 mg 及び PALO 0.5 mg) 及び Pro-NETU-PALO FDC (AKYNZEO[®] for injection) (本剤 235 mg 及び PALO 0.25 mg) が販売されている。AKYNZEO[®] capsules/AKYNZEO[®] for injection の第 11 回定期的安全性最新報告 (PSUR) (調査単位期間：2019 年 10 月 11 日～2020 年 10 月 10 日) によると、2020 年 10 月 10 日の時点で、AKYNZEO[®] capsules は世界 80 ヶ国で承認されている。

米国及び欧州の承認状況について、AKYNZEO[®] capsules (経口剤) は、米国で 2014 年 10 月 10 日、欧州で 2015 年 5 月 27 日に承認された。AKYNZEO[®] for injection (凍結乾燥製剤) は、米国で 2018 年 4 月 19 日、欧州で 2020 年 3 月 16 日に承認された。その後、新たな剤型となる AKYNZEO[®] for injection (液剤) として、米国で 2020 年 5 月 27 日に承認された。

2020 年 10 月 10 日までの累計で、AKYNZEO[®] capsules は 3259957 カプセルが販売され、AKYNZEO[®] for injection は 115048 本が販売され、AKYNZEO[®] capsules/AKYNZEO[®] for injection は約 562500 名の患者に投与された。なお、推定使用患者数は、患者 1 名あたり平均 6 回投与されるとみなして算出した (IntrinsiQ, 2005 及び Cancer Monitor, 2006 の米国データ)。

本調査単位期間内に実施された、安全性上の理由による重要な措置は、Helsinn Healthcare SA (Helsinn 社, スイス) が実施していた Pro-NETU-PALO FDC の臨床試験 (海外 NEPA-19-13 試験) の早期中止のみであり, 中止理由はアナフィラキシーショックを 1 件認めたためである. しかし, Helsinn 社は, 当該アナフィラキシーショック 1 件及びこれまでに集積された製造販売後の情報を検討した結果, 本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす情報はないと判断した.

AKYNZEO® capsules 及び AKYNZEO® for injection の製造販売後の副作用一覧を [第 5.3.6 項 PSUR Appendix 3](#) に示した.

2.7.4.7 参考文献

該当なし.

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 有害事象の概要 (海外試験, 1 コース)

(1) 海外 NEPA-15-18 試験

表 2.7.4.8.1-1 1 コースの有害事象の概要 (NEPA-15-18)

TEAE category	IV NEPA FDC (N=203)		Oral NEPA FDC (N=201)		Overall (N=404)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of patients who entered and have been treated in Cycle 1	203		201		404	
Any TEAE	120 (59.1)	338	135 (67.2)	382	255 (63.1)	720
Drug Related TEAE	18 (8.9)	39	19 (9.5)	32	37 (9.2)	71
Dexamethasone Related TEAE	9 (4.4)	12	17 (8.5)	34	26 (6.4)	46
Severe TEAE	50 (24.6)	64	51 (25.4)	73	101 (25.0)	137
Severe drug related TEAE	1 (0.5)	2	2 (1.0)	2	3 (0.7)	4
Severe dexamethasone Related TEAE	1 (0.5)	1	5 (2.5)	9	6 (1.5)	10
Serious TEAE	29 (14.3)	34	21 (10.4)	36	50 (12.4)	70
Serious drug related TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious dexamethasone Related TEAE	1 (0.5)	1	4 (2.0)	9	5 (1.2)	10
TEAE leading to Deaths	7 (3.4)	7	6 (3.0)	6	13 (3.2)	13
Drug-related TEAE leading to Death	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Dexamethasone related TEAE leading to Death	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
TEAE leading to discontinuation	6 (3.0)	6	6 (3.0)	6	12 (3.0)	12
Drug related TEAE leading to discontinuation	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.2)	1
Dexamethasone related TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	0	2 (1.0)	2	2 (0.5)	2

Abbreviations: IV NEPA FDC = Intravenous Fosnetupitant and Palonosetron Fixed-Dose Combination, Oral NEPA FDC = Oral Netupitant and Palonosetron Fixed-Dose Combination, N = number of patients in a given group, n = number of patients with at least one TEAE, % = percentage of patients with at least one TEAE, E = number of TEAEs, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event. Percentages are calculated based on the number of patients who entered and have been treated in the cycle.

Note: Drug/dexamethasone related adverse events are adverse events with a missing relationship or assessed by the Investigator as definite, probable, possible or unassessable.

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 14.3.1.4 改変

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

表 2.7.4.8.1-2 1 コースの有害事象の概要 (NEPA-17-05)

	IV NEPA FDC (N=200) n (%) Events	Oral NEPA FDC (N=202) n (%) Events	Overall (N=402) n (%) Events
Any TEAE	121 (60.5) 271	122 (60.4) 236	243 (60.4) 507
Study-drug-related TEAE	13 (6.5) 30	12 (5.9) 22	25 (6.2) 52
Severe TEAE	11 (5.5) 11	10 (5.0) 10	21 (5.2) 21
Severe study-drug-related TEAE	0	0	0
Serious TEAE	2 (1.0) 2	1 (0.5) 1	3 (0.7) 3
Serious study-drug-related TEAE	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0
Study-drug-related TEAE leading to death	0	0	0
TEAE leading to discontinuation from the study	0	0	0
Study-drug-related TEAE leading to discontinuation from the study	0	0	0

Abbreviations: IV NEPA FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; N = number of patients in a given group; n = number of patients in a given subgroup; Oral NEPA FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Study drug-related TEAEs are TEAEs with a missing relationship or assessed by the Investigator as definite, probable, possible or unassessable.

第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table 20

2.7.4.8.2 比較的良好に見られる有害事象 (海外試験, 1 コース)

(1) 海外 NEPA-15-18 試験

表 2.7.4.8.2-1 1 コースの有害事象（いずれかの群で ≥ 5%）（NEPA-15-18）

MedDRA System Organ Class (SOC) MedDRA Preferred Term	IV NEPA FDC (N=203)			Oral NEPA FDC (N=201)			Overall (N=404)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Number of subject who entered and have been treated in the cycle			203			201			404
Subjects with at least one TEAEs	120	(59.1)	338	135	(67.2)	382	255	(63.1)	720
Blood and lymphatic system disorders	49	(24.1)	66	49	(24.4)	73	98	(24.3)	139
Anaemia	10	(4.9)	12	11	(5.5)	13	21	(5.2)	25
Leukopenia	7	(3.4)	7	10	(5.0)	10	17	(4.2)	17
Neutropenia	31	(15.3)	35	30	(14.9)	35	61	(15.1)	70
Gastrointestinal disorders	45	(22.2)	66	41	(20.4)	72	86	(21.3)	138
Constipation	16	(7.9)	18	19	(9.5)	20	35	(8.7)	38
Nausea	14	(6.9)	20	8	(4.0)	10	22	(5.4)	30
General disorders and administration site conditions	27	(13.3)	37	31	(15.4)	44	58	(14.4)	81
Asthenia	12	(5.9)	13	12	(6.0)	17	24	(5.9)	30
Fatigue	8	(3.9)	10	10	(5.0)	13	18	(4.5)	23
Infections and infestations	12	(5.9)	13	11	(5.5)	13	23	(5.7)	26
Investigations	21	(10.3)	46	27	(13.4)	45	48	(11.9)	91
Alanine aminotransferase increased	8	(3.9)	12	17	(8.5)	19	25	(6.2)	31
Aspartate aminotransferase increased	7	(3.4)	8	11	(5.5)	11	18	(4.5)	19
Metabolism and nutrition disorders	12	(5.9)	14	14	(7.0)	25	26	(6.4)	39
Nervous system disorders	12	(5.9)	15	10	(5.0)	15	22	(5.4)	30
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12	(5.9)	13	11	(5.5)	16	23	(5.7)	29
Skin and subcutaneous tissue disorders	20	(9.9)	20	26	(12.9)	27	46	(11.4)	47
Alopecia	16	(7.9)	16	21	(10.4)	21	37	(9.2)	37

Abbreviations: IV NEPA FDC = Intravenous Fosnetupitant and Palonosetron Fixed-Dose Combination, Oral NEPA FDC = Oral Netupitant, and Palonosetron Fixed-Dose Combination, N = number of patients in a given group, n = number of patients with at least one TEAE for a given SOC and Preferred Term, % = percentage of patients with at least one TEAE for a given SOC and Preferred Term, E = number of TEAEs for a given SOC and Preferred Term, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, SOC = System Organ Class, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0

第 5.3.5.1.6 項 NEPA-15-18 CSR Table 14.3.3.2

(2) 海外 NEPA-17-05 試験

表 2.7.4.8.2-2 1 コースの有害事象（いずれかの群で $\geq 5\%$ ）（NEPA-17-05）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	IV NEPA FDC (N=200) n (%) Events	Oral NEPA FDC (N=202) n (%) Events	Overall (N=402) n (%) Events
Patients with at Least One TEAE for Cycle 1	121 (60.5) 271	122 (60.4) 236	243 (60.4) 507
Blood and lymphatic system disorders	35 (17.5) 51	29 (14.4) 42	64 (15.9) 93
Leukopenia	22 (11.0) 24	19 (9.4) 19	41 (10.2) 43
Anaemia	11 (5.5) 12	8 (4.0) 10	19 (4.7) 22
Neutropenia	12 (6.0) 12	9 (4.5) 9	21 (5.2) 21
General disorders and administration site conditions	30 (15.0) 36	31 (15.3) 37	61 (15.2) 73
Fatigue	14 (7.0) 14	14 (6.9) 16	28 (7.0) 30
Asthenia	12 (6.0) 12	12 (5.9) 13	24 (6.0) 25
Skin and subcutaneous tissue disorders	74 (37.0) 77	66 (32.7) 66	140 (34.8) 143
Alopecia	73 (36.5) 73	65 (32.2) 65	138 (34.3) 138

Abbreviations: IV NEPA FDC = intravenous fosnetupitant/palonosetron fixed-dose combination; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.20.0; N = number of patients in a given group, n = number of patients in a given subgroup; Oral NEPA FDC = oral netupitant/palonosetron fixed-dose combination; TEAE = treatment-emergent adverse event.

第 5.3.5.1.9 項 NEPA-17-05 CSR Table 22

2.7.4.8.3 死亡

2.7.4.8.3.1 評価試験

第 2.7.4.2.1.2 項に示した。

2.7.4.8.3.2 参考試験

(1) 海外 PNET-12-23 試験

海外 NETU-12-23 試験では、死亡例を認めなかった。

(2) 海外 NETU-09-21 試験

海外 NETU-09-21 試験では、死亡例を認めなかった。

(3) 海外 NEPA-14-39 試験

海外 NEPA-14-39 試験では、死亡例を認めなかった。

(4) 海外 NP16601 試験

海外 NP16601 試験では、死亡例を認めなかった。

(5) 海外 NETU-10-09 試験

海外 NETU-10-09 試験で発現した死亡に至った有害事象は表 2.7.4.8.4.2-1 に示した。

(6) 海外 NEPA-15-19 試験

海外 NEPA-15-19 試験では、死亡例を認めなかった。

(7) 海外 NETU-10-10 試験

海外 NETU-10-10 試験では、死亡例を認めなかった。

(8) 海外 PNET-13-63 試験

海外 PNET-13-63 試験では、死亡例を認めなかった。

(9) 海外 NP16599 試験

海外 NP16599 試験では、死亡例を認めなかった。

(10) 海外 NETU-06-27 試験

海外 NETU-06-27 試験では、死亡例を認めなかった。

(11) 海外 NETU-07-01 試験

海外 NETU-07-01 試験では、死亡例を認めなかった。

(12) 海外 NETU-10-08 試験

海外 NETU-10-08 試験では、死亡例を認めなかった。

(13) 海外 NETU-10-11 試験

海外 NETU-10-11 試験では、死亡例を認めなかった。

(14) 海外 NETU-07-20 試験

海外 NETU-07-20 試験では、死亡例を認めなかった。

(15) 海外 NETU-06-08 試験

海外 NETU-06-08 試験では、死亡例を認めなかった。

(16) 海外 NP16602 試験

海外 NP16602 試験では、死亡例を認めなかった。

(17) 海外 NETU-07-07 試験

海外 NETU-07-07 試験で発現した死亡に至った有害事象は表 2.7.4.8.4.2-3 に示した。

(18) NEPA-15-18

表 2.7.4.8.3.2-1 死亡に至った有害事象 (NEPA-15-18)

Pro-NETU-PALO FDC

Country	Site	Patient ID	Gender	AE Verbatim Term MedDRA SOC Name MedDRA Preferred term	Start Date/Time Stop Date/Time Duration (Days, Hours, Minutes)* Day of Onset	Relationship to Study Drug - Relationship to Dexamethasone	Action Taken with Study Drug - Other Action Taken
Croatia			M	FATAL HAEMORRHAGE SUSPECTED Vascular disorders Haemorrhage	27MAR20 27MAR20 07:55 1D 13	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
			M	SUDDEN DEATH General disorders and administration site conditions Sudden death	27MAR20 27MAR20 1D 13	Unlikely - Unlikely	Dose Not Changed - None
Italy			M	HEART FAILURE Cardiac disorders Cardiac failure	02JUL20 /16:00 02JUL20 /16:00 0D00H00M 74	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
Poland			F	NEUTROPENIA FEVER Blood and lymphatic system disorders Febrile neutropenia	04MAY20 06MAY20 3D 15	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
Serbia			M	BRONCHOPNEUMONIA BILATERALIS Infections and infestations Pneumonia	25MAY20 /14:10 26MAY20 /18:34 1D04H24M 8	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication

表 2.7.4.8.3.2-1 死亡に至った有害事象一覧 (NEPA-15-18) (続き)

Country	Site	Patient ID	Gender	AE Verbatim Term MedDRA SOC Name MedDRA Preferred term	Start Date/Time Stop Date/Time Duration (Days, Hours, Minutes)* Day of Onset	Relationship to Study Drug - Relationship to Dexamethasone	Action Taken with Study Drug - Other Action Taken
Serbia			M	MASSIVE HEMOPTYSIS Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Haemoptysis	24MAR20/23:10 24MAR20/23:20 0D00H10M 3	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
Ukraine			F	INTESTINAL OBSTRUCTION Gastrointestinal disorders Intestinal obstruction	02MAR20 05MAR20 4D 50	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication
			M	PYOPNEUMOTHORAX OF THE RIGHT LUNG Infections and infestations Pyopneumothorax	29JAN20/07:30 29JAN20/11:20 0D03H50M 11	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
			M	ACUTE GASTRIC BLEEDING DUE TO ACUTE STOMACH ULCERS Gastrointestinal disorders Gastric ulcer haemorrhage	11JAN20 13JAN20 3D 15	Not Related - Possibly	Dose Not Changed - None
United States			M	ACCIDENTAL VALIUM OVERDOSE Injury, poisoning and procedural complications Accidental overdose	19JUN20 19JUN20 1D 42	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None

表 2.7.4.8.3.2-1 死亡に至った有害事象一覧 (NEPA-15-18) (続き)

NETU-PALO FDC

Country	Site	Patient ID	Gender	AE Verbatim Term MedDRA SOC Name MedDRA Preferred term	Start Date/Time Stop Date/Time Duration (Days, Hours, Minutes)* Day of Onset	Relationship to Study Drug - Relationship to Dexamethasone	Action Taken with Study Drug - Other Action Taken
Croatia			F	SEPSIS Infections and infestations Sepsis	29MAR20 02APR20/17:45 5D 13	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication
			F	ILEUS Gastrointestinal disorders Ileus	22APR20/07:37 24APR20/06:59 1D23H22M 46	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication
			M	ARTERIAL EMBOLISM OF LEFT LEG Vascular disorders Peripheral embolism	12APR20 14APR20/04:00 3D 29	Unlikely - Unlikely	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication
Poland			F	SEPSIS Infections and infestations Sepsis	17MAR20 17MAR20 1D 31	Unlikely - Unlikely	Dose Not Changed - None
			M	NEPHROPATHY Renal and urinary disorders Nephropathy	07MAY20 08MAY20 2D 12	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication

表 2.7.4.8.3.2-1 死亡に至った有害事象一覧 (NEPA-15-18) (続き)

Country	Site	Patient ID	Gender	AE Verbatim Term MedDRA SOC Name MedDRA Preferred term	Start Date/Time Stop Date/Time Duration (Days, Hours, Minutes)* Day of Onset	Relationship to Study Drug - Relationship to Dexamethasone	Action Taken with Study Drug - Other Action Taken
Poland			F	SUDDEN DEATH General disorders and administration site conditions Sudden death	19APR20 /12:15 19APR20 /12:15 0D00H00M 8	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - None
Serbia			F	SUDDEN DEATH, CAUSE UNKNOWN General disorders and administration site conditions Sudden death	17MAY20 17MAY20 1D 62	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Subject Withdrawn From Study
			F	SUDDEN DEATH General disorders and administration site conditions Sudden death	25MAY20 25MAY20 1D 52	Not Related - Not Related	Drug Withdrawn - Subject Withdrawn From Study
Spain			F	EDEMA LIMBS General disorders and administration site conditions Oedema peripheral	11APR20 21APR20 11D 43	Unlikely - Unlikely	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication
Ukraine			M	ACUTE PNEUMONIA Infections and infestations Pneumonia	13JUN20 /10:00 13JUN20 /22:52 0D12H52M 27	Not Related - Not Related	Dose Not Changed - Specific Therapy / Medication

表 2.7.4.8.3.2-1 死亡に至った有害事象一覧 (NEPA-15-18) (続き)

Country	Site	Patient ID	Gender	AE Verbatim Term MedDRA SOC Name MedDRA Preferred term	Start Date/Time	Relationship to	Action Taken
					Stop Date/Time Duration (Days, Hours, Minutes)* Day of Onset	Study Drug - Relationship to Dexamethasone	with Study Drug - Other Action Taken
Ukraine			F	DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSE	10MAY20	Not Related	Dose Not Changed
				General disorders and administration site conditions	10MAY20/05:32 1D	- Not Related	- None
				Death	7		
			M	GASTRIC CANCER PROGRESSION	03JAN20	Not Related	Drug Withdrawn
				Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	05JAN20 3D	- Not Related	- None
				Malignant neoplasm progression	14		
			M	SCLC PROGRESSION	25JAN20/19:00	Not Related	Dose Not Changed
				Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	25JAN20/19:00	-	-
				Malignant neoplasm progression	0D00H00M 48	Not Related	None
			F	PROGRESSIVE DISEASE	22MAR20	Not Related	Dose Not Changed
				General disorders and administration site conditions	22MAR20 1D	- Not Related	- None
				Disease progression	21		
United States							

第 5.3.5.1.6 項 NEPA 15-18 CSR Listing 16.2.7.8

(19) NETU-08-18

表 2.7.4.8.3.2-2 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-08-18)

Actual treatment: Palo alone

Date of death	Cause of death	Start/Stop date	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Serious/ Intensity	Action taken?	Relationship to	
						Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED], female, 3 years, first treated 15FEB20 [REDACTED]							
28APR20 [REDACTED]	DISEASE PROGRESSION OF METASTATIC BREAST CANCER	27APR20 [REDACTED] / 28APR20 [REDACTED]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl 1 cysts and polyps) / Breast cancer metastatic / DISEASE PROGRESSION METASTATIC BREAST CANCER	Yes / SEVERE	None	Not Related	Not Related
Patient: [REDACTED], female, 4 years, first treated 30MAY20 [REDACTED]							
01JUN20 [REDACTED]	SAE	31MAY20 [REDACTED] / 01JUN20 [REDACTED]	Cardiac disorders / Cardiac failure acute / ACUTE HEART FAILURE	Yes / SEVERE	Specific Therapy/Medication / (Prolonged) Hospitalization	Not Related	Not Related
01JUN20 [REDACTED]	SAE	31MAY20 [REDACTED] / 01JUN20 [REDACTED]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Acute respiratory failure / ACUTE RESPIRATORY FAILURE	Yes / SEVERE	Specific Therapy/Medication / (Prolonged) Hospitalization	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

第 5.3.5.1.7 項 NETU-08-18 CSR Listing 16.2.7.8

(20) NETU-10-29

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Relationship to	
							Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED] male, 6 years, first treated 12MAY20 [REDACTED]								
07JUN20 [REDACTED]	HEMOPTYSIS & DYSPNOEA DUE TO DISEASE COMPLICATION	07JUN20 [REDACTED] / 07JUN20 [REDACTED]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Dyspnoea/ DYSPNOEA	1	Yes/ SEVERE	Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
		07JUN20 [REDACTED] / 07JUN20 [REDACTED]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Haemoptysis/ HEMOPTYSIS	1	Yes/ SEVERE	None	Not Related	Not Related
Patient: [REDACTED] male, 7 years, first treated 21MAY20 [REDACTED]								
13JUL20 [REDACTED]	CHEMOTHERPAY INDUCED PANCYTOPENIA	11JUL20 [REDACTED] / 13JUL20 [REDACTED]	Infections and infestations/ Lower respiratory tract infection/ LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
		11JUL20 [REDACTED] / 13JUL20 [REDACTED]	Blood and lymphatic system disorders/ Pancytopenia/ PANCYTOPENIA	3	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

							Relationship to	
Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED], female, 5 years, first treated 18APR20[REDACTED]								
06MAY20[REDACTED]	PULMONARY HEART INSUFFICIENCY	27APR20[REDACTED] / 06MAY20[REDACTED]	Cardiac disorders/ Cardiopulmonary failure/ PULMONARY HEART INSUFFICIENCY	1	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
Patient: [REDACTED], male, 6 years, first treated 29MAR20[REDACTED]								
09JUL20[REDACTED]	PROGRESSION DISEASE.	09JUL20[REDACTED] / 09JUL20[REDACTED]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cy sts and polyps)/ Neoplasm progression/ TUMOR DISEASE PROGRESSION	4	Yes/ SEVERE	None	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

							Relationship to	
Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED], male, 5 [REDACTED] years, first treated 17APR20 [REDACTED]								
		05MAY20 [REDACTED]	Nervous system disorders/	1	Yes/	Study drug	Not Related	Not Related
		11MAY20 [REDACTED]	Ischaemic stroke/ ISCHEMIC STROKE		SEVERE	discontinued / (Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication		
Patient: [REDACTED] female, 5 [REDACTED] years, first treated 23JAN20 [REDACTED]								
16MAY20 [REDACTED]	DISEASE PROGRESSION	14MAY20 [REDACTED]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cy	5	Yes/	None	Not Related	Not Related
		16MAY20 [REDACTED]	sts and polyps)/ Neoplasm malignant/ LUNG-CANCER-PROGRESSION (PREVIOUSLY: PROGRESS OF UNDERLYING DISEASE)		SEVERE			

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

Date of death	Cause of death	Start/Stop date of TEAE	System organ class/Preferred term/Reported term	Cycle	Serious/Intensity	Action taken?	Relationship to	
							Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED], male, 7 years, first treated 15MAR20 [REDACTED]								
06APR20 [REDACTED]	PNEUMOTHORAX	04APR20 [REDACTED] 06APR20 [REDACTED]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumothorax/ PNEUMOTHORAX	1	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
Patient: [REDACTED], female, 7 years, first treated 24APR20 [REDACTED]								
18JUL20 [REDACTED]	WEAKNESS	16JUL20 [REDACTED] 18JUL20 [REDACTED]	General disorders and administration site conditions / Asthenia/ WEAKNESS	4	Yes/ SEVERE	Study drug discontinued / (Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
		16JUL20 [REDACTED] 18JUL20 [REDACTED]	Metabolism and nutrition disorders/ Electrolyte imbalance/ ELECTROLYTE IMBALANCE	4	Yes/ SEVERE	Study drug discontinued / (Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

							Relationship to	
Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Study drug	Additional study drug
Patient: 18JUL20	female, 7 years, first treated 24APR20	18JUL20	Cardiac disorders/ Cardiac arrest/ CARDIAC ARREST	4	Yes/ SEVERE	Study drug discontinued / (Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
Patient: 02APR20	female, 5 years, first treated 13MAR20	02APR20	Metabolism and nutrition disorders/ Acidosis/ ACIDOSIS	1	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization	Not Related	Not Related
	CIRCULATORY AND RESPIRATORY FAILURE	02APR20	Cardiac disorders/ Cardiopulmonary failure/ CARDIOPULMONARY FAILURE	1	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Netu/Palo FDC

Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Relationship to	
							Study drug	Additional study drug
Patient: 28DEC20	male, 6 years, first treated 28NOV20 PNEUMONIA	22DEC20 28DEC20	Infections and infestations/ Pneumonia/ PNEUMONIA	2	Yes/ SEVERE	Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
Patient: 21MAR20	female, 5 years, first treated 29NOV20 LUNG EMBOLISM	21MAR20 21MAR20	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pulmonary embolism/ LUNG EMBOLISM	6	Yes/ SEVERE	None	Not Related	Unlikely
Patient: 15FEB20	male, 6 years, first treated 03JAN20 PELONARY EMBOLISM	15FEB20 15FEB20	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pulmonary embolism/ PULMONARY EMBOLISM	3	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
Patient: 27FEB20 09MAR20	female, 5 years, first treated 06FEB20 Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cy sts and polyps)/ Neoplasm progression/ ENDOMETRIAL CANCER PROGRESSION	27FEB20 09MAR20		1	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

表 2.7.4.8.3.2-3 死亡に至った有害事象一覧 (NETU-10-29) (続き)

Actual treatment: Aprepitant/Palo

Date of death	Cause of death	Start/ Stop date of TEAE	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Cycle	Serious/ Intensity	Action taken?	Relationship to	
							Study drug	Additional study drug
Patient: [REDACTED] male, 6 [REDACTED] years, first treated 16JAN20 [REDACTED]								
		24JUN20 [REDACTED] 05JUL20 [REDACTED]	Renal and urinary disorders/ Renal failure/ RENAL INSUFFICIENCY	6	Yes/ MODERATE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related
		02JUL20 [REDACTED] 05JUL20 [REDACTED]	Nervous system disorders/ Convulsion/ CEREBRAL SEIZURES	6	Yes/ SEVERE	(Prolonged) Hospitalization / Specific Therapy/Medication	Not Related	Not Related

MedDRA Version 14.0.

第 5.3.5.1.8 項 NETU-10-29 CSR Listing 16.2.7.8

(21) 海外 NEPA-17-05 試験

海外 NEPA-17-05 試験では，死亡例を認めなかった．

(22) 国内 10052020 試験

表 2.7.4.8.3.2-4 死亡に至った有害事象一覧（10052020）

投与群	症例 番号	投与量	性別	年齢	有害事象 (PT 名)	有害事象発現日 投与○日目	持続期間 [日]	因果関係	Grade	重篤/ 非重篤	転帰
300 mg 群		300 mg/日	男性	7	肺炎	13	1	関係なし	5	重篤	死亡

解析対象集団：治験薬投与例

事象名：MedDRA/J version 17.1

有害事象発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

第 5.3.5.1.4 項 10052020 CSR 表 12.3.1.1-1

2.7.4.8.4 重篤な有害事象一覧

2.7.4.8.4.1 評価試験

(1) 国内 10057030 試験

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU	■■■■	4 M	Febrile neutropenia	Repeated-Dose	1	20■■-04-28	3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						13■■-05-02	3						
						20■■-04-28							
	■■■■	7 F	Anaphylactic reaction	Single-Dose		20■■-04-16	4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■■-04-17	4						
						20■■-04-16							
	■■■■	6 M	Angina pectoris	Repeated-Dose	3	20■■-07-17	2	Not Related	Medical condition(s) unrelated to study indication	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
						15■■-07-24	3						
						20■■-07-23							
	■■■■	7 M	Blood creatinine increased	Single-Dose		20■■-05-21	1	Not Related	Antitumor Drug Administration	No	None	Recovered/resolved	Yes
						8■■-06-01	1						
						11■■-05-21							
	■■■■	7 M	Sepsis	Single-Dose		20■■-05-29	3	Not Related	Other(catheter-related blood stream infection)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						16■■-06-18	3						
						20■■-05-29							
	■■■■	7 M	Atrial fibrillation	Single-Dose		20■■-06-22	2	Unlikely Related	Disease under study, Antitumor Drug Administration, Other(Dehydration with furosemide)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						4■■-06-24	2						
						20■■-06-22							

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2020-07-02 13 2020-07-08 6	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Febrile neutropenia	Single-Dose		2020-07-02 2020-07-08 18 2020-07-14 6	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 F	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2020-07-08 2020-07-09 15 2020-07-17 8	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		5 M	Infection	Repeated-Dose	2	2020-07-09 2020-08-16 11 2020-08-28 12	2 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2020-08-19 2020-07-10 15 2020-07-18 8	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		5 F	Hyperkalaemia	Single-Dose		2020-07-10 2020-07-15 12 2020-07-22 7	1 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		4 M	Haemoptysis	Single-Dose		2020-07-16 2020-07-06 2 2020-07-25 19 2020-07-06	4 4	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovering/resolving	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2015-07-24 2015-07-29 5	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2015-07-24 2015-07-31 15	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Sepsis	Repeated-Dose	1	2015-08-05 2015-07-31 2015-08-21 14	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	C-reactive protein increased	Single-Dose		2016-08-27 6 2016-08-21 2016-08-01 14	2 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 F	White blood cell count decreased	Single-Dose		2016-08-06 5 2016-08-02 2016-08-13 15	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Decreased appetite	Single-Dose		2016-08-19 6 2016-08-13 2016-08-03 2	1 3	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2016-08-13 10 2016-08-08 2016-08-20 15	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2017-08-27 7 2017-08-20							

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-08-26 13 20-09-03 8	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-08-26 20-09-10 15 20-09-12 2	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Cerebral infarction	Single-Dose		20-09-10 20-09-13 17 20-09-17 4	4 4	Unlikely Related	Other(Accidental event)	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	Dehydration	Single-Dose		20-09-13 20-09-01 5 20-09-04 3	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Hyponatraemia	Single-Dose		20-09-01 20-09-10 8 20-09-13 3	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Febrile neutropenia	Repeated-Dose	1	20-09-10 20-10-16 15 20-10-21 5	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
			Device related infection	Repeated-Dose	1	20-10-16 20-10-18 17 20-10-23 5 20-10-18	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		5 F	Neutrophil count decreased	Single-Dose		20-09-24 14 20-09-29 5	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-09-24 20-09-22 13 20-10-02 10 20-09-22	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Hyperkalaemia	Repeated-Dose	3	20-12-24 15 20-01-06 13 20-12-24	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-10-09 15 20-10-28 19 20-10-09	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Acute kidney injury	Single-Dose		20-10-02 8 20-10-17 15 20-10-02	2 2	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		7 M	Hyponatraemia	Single-Dose		20-09-30 5 20-10-07 7 20-10-03	3 4	Not Related	Disease under study, Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	Pneumonia	Repeated-Dose	2	20-12-13 18 20-12-23 10 20-12-13	2 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
	6	M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2014-10-21	4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2014-11-01	4						
						2014-10-21							
			Neutrophil count decreased	Repeated-Dose	1	2015-11-19	3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2015-12-02	4						
						2015-11-21							
	7	F	Hyponatraemia	Single-Dose		2015-10-23	4	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2015-11-07	4						
						2015-10-23							
	5	M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2015-11-05	4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2015-11-11	4						
						2015-11-05							
	6	F	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2015-11-07	4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2015-11-18	4						
						2015-11-07							
	4	F	Urinary tract infection	Single-Dose		2015-11-27	3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2015-12-02	3						
						2015-11-27							
	7	M	Pneumonia	Single-Dose		2015-12-12	2	Not Related	Other(Accidental)	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
						2015-12-27	3						
						2015-12-13							

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		7 M	Acute myocardial infarction	Single-Dose		2011-12-13	4	Not Related	Other(Accidental event)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Bone marrow failure	Single-Dose		2011-12-13	4	Not Related	Antitumor Drug Administration, Other(radiation)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Decreased appetite	Single-Dose		2011-12-13	2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2011-12-18	3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2011-12-27	2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2011-01-06	3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Pneumothorax	Single-Dose		2011-12-29	2	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 M	Enterocolitis	Single-Dose		20-01-31 10 20-02-12 12	1 2	Not Related	Other(Febrile neutropenia, Antibacterial drugs)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Nausea	Single-Dose		20-02-01 20-01-25 2 20-02-03 9	1 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-01-28 20-02-17 13 20-02-25 8	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Pyrexia	Single-Dose		20-02-17 20-02-15 10 20-03-05 19	1 2	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
			Pneumothorax	Single-Dose		20-02-18 20-02-20 15 20-02-29 9	3 3	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		20-02-20 20-02-26 15 20-03-09 12	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-02-26 20-03-03 15 20-03-09 6 20-03-03	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-03-12 14 20-03-24 12	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Pericarditis	Single-Dose		20-03-12 20-03-17 16 20-03-25 8 20-03-17	2 2	Not Related	Other(radiation)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
Fosaprepitant		7 M	Pneumothorax	Single-Dose		20-03-09 11 20-04-04 26 20-03-09	4 4	Not Related	Medical condition(s) unrelated to study indication	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
			Pneumonitis	Single-Dose		20-03-09 11 20-10-30 235 20-03-09	3 3	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		5 M	Chronic sinusitis	Single-Dose		20-03-08 9 20-03-15 7 20-03-08	3 3	Not Related	Medical condition(s) unrelated to study indication	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		6 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		20-03-17 12 20-03-26 9 20-03-17	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Neutrophil count decreased	Single-Dose		20-04-02 15 20-04-09 7 20-04-02	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-04-03 15 20-04-11 8	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Febrile neutropenia	Repeated-Dose	1	20-04-03 20-05-01 14 20-05-08 7	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Repeated-Dose	1	20-05-01 20-05-16 10 20-05-20 4	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-05-16 20-05-27 14 20-06-07 11	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Dyspnoea	Single-Dose		20-05-27 20-05-28 12 20-06-10 13	3 3	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 F	Colitis ischaemic	Single-Dose		20-05-28 20-05-24 5 20-06-11 18	2 3	Possibly Related		Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Decreased appetite	Single-Dose		20-05-25 20-06-06 3 20-06-14 8 20-06-07	1 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
	■	7 F	Febrile neutropenia	Single-Dose		20■-06-28 11	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-07-11 13							
			Sepsis	Single-Dose		20■-06-28 11	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-07-11 13							
	■	7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20■-06-28 15	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-07-10 7							
	■	7 F	Bronchitis	Repeated-Dose	1	20■-07-03 19	3 3	Not Related	Medical condition(s) unrelated to study indication	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-08-08 4							
	■	7 F	Platelet count decreased	Single-Dose		20■-08-04 5	3 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-07-02 10							
	■	6 M	Platelet count decreased	Single-Dose		20■-07-12 9	3 4	Not Related	Antitumor Drug Administration, Other(Radiation therapy)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-07-04 20							
			Febrile neutropenia	Single-Dose		20■-07-16 11	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration, Other(Radiation therapy)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						20■-08-05 13							
						20■-07-17 11							
						20■-07-18 13							
						20■-07-31 13							
						20■-07-18							

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
	■	6 M	Blood creatinine increased	Single-Dose		20■-07-24 8 20■-08-06 13 20■-07-24	2 2	Not Related	Concomitant or previous medication, Antitumor Drug Administration, Other(loss of appetite)	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
	■	6 F	Febrile neutropenia	Single-Dose		20■-08-05 15 20■-08-14 9 20■-08-05	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	■	6 M	Hyponatraemia	Single-Dose		20■-07-29 7 20■-08-08 10 20■-07-30	3 4	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	■	6 F	Vomiting	Single-Dose		20■-07-29 6 20■-08-07 9 20■-07-30	1 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
			Neutrophil count decreased	Single-Dose		20■-08-05 13 20■-08-09 4 20■-08-07	3 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	■	6 M	Angina pectoris	Single-Dose		20■-08-26 13 20■-09-09 14 20■-08-26	3 3	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration, Other(organic cause)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		4 F	Loss of consciousness	Repeated-Dose	1	20-09-24 6 20-09-24 0	3 3	Unlikely Related	Other(Syncope vasovagal)	No	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Decreased appetite	Single-Dose		20-09-24 20-09-06 3 20-10-23 47 20-09-09		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
			Acute kidney injury	Single-Dose		20-09-10 7 20-09-18 8 20-09-10	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
			Hepatic function abnormal	Single-Dose		20-09-10 7 20-09-18 8 20-09-10	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	No	None	Recovering/resolving	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		20-09-21 13 20-09-26 5 20-09-21	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration, Other(Radiation therapy)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Lymph gland infection	Single-Dose		20-09-17 7 20-10-03 16 20-09-17	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration, Other(radiation)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		4 M	Febrile neutropenia	Repeated-Dose	2	20-12-12 16 20-12-20 8 20-12-12	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
			Date of Outcome Duration(Days)*2			Date of Maximum Grade							
A	001	6 M	Nausea	Single-Dose		2020-10-17	1	Not Related	Disease under study, Antitumor Drug Administration	No	None	Recovered/resolved	Yes
						2020-10-25	3						
						2020-10-20							
	002	6 M	Duodenal ulcer	Single-Dose		2020-10-30	3	Unlikely Related	DEX Administration, Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2020-12-02	3						
						2020-10-30							
	003	7 M	Erythema multiforme	Single-Dose		2020-11-17	3	Possibly Related		Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2020-12-08	3						
						2020-11-17							
	004	6 M	Hepatic function abnormal	Single-Dose		2020-11-12	4	Not Related	Other(Peribiliary cyst)	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
						2020-12-04	4						
						2020-11-12							
005	7 M	Toxic skin eruption	Single-Dose		2020-11-15	3	Not Related	Other(Due to infection or Levofloxacin)	Yes	None	Recovering/resolving	Yes	
					2020-11-21	3							
					2020-11-15								
006	7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2020-11-23	2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes	
					2020-12-02	3							
					2020-11-25								
007	7 M	Gastric ulcer	Single-Dose		2020-11-28	2	Not Related	DEX Administration, Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes	
					2020-12-12	2							
					2020-12-14								
					2020-11-28								

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
		6 F	Pleural infection	Single-Dose		2015-12-24 2016-01-09	3 3	Not Related	Other(Bronchial infection)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		7 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2015-12-24 2015-12-31	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2015-12-24 2014-01-20	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Pneumonia	Single-Dose		2015-01-27 2015-02-06	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
		7 M	Decreased appetite	Single-Dose		2015-01-22 2015-02-06	2 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
		6 M	Neutrophil count decreased	Single-Dose		2015-01-26 2011-02-06	2 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	No	None	Recovered/resolved	Yes
		5 M	Pneumothorax	Single-Dose		2015-02-10 2018-02-05	2 2	Not Related	Other(ope)	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
						2013-02-18 2013-02-05							

表 2.7.4.8.4.1-1 重篤な有害事象一覧 (10057030) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Part	Course	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Study Medication	If 'Unlikely Related' or 'Not Related', specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
	7	M	Febrile neutropenia	Single-Dose		2020-02-17 14	3 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	6	M	Interstitial lung disease	Single-Dose		2020-02-17 2020-02-16 4	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
			Neutrophil count decreased	Single-Dose		2020-03-09 22 2020-02-16 2020-02-25 13 2020-03-02 6 2020-02-25	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes

Analysis Set:As-Treated Population

*1 : Onset(Days) : Onset Date - Start Date of Administration + 1

*2 : Duration(Days) : Outcome Date - Onset Date

第 5.3.7.4 項 試験番号 : 10057030 患者データ一覧表 16.2.7

(2) 国内 10057040 試験

表 2.7.4.8.4.1-2 重篤な有害事象一覧 (10057040)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Date of Onset Onset(Days)*1 Timing of Onset*2 Date of Outcome Duration(Days)*3 Date of Maximum Grade	Grade at Onset Maximum Grade	Relationship to Fosaprepitant (Active or Placebo)	Relationship to Pro-NETU (Active or Placebo)	If 'Unlikely Related' or 'Not Related' for Fosaprepitant and Pro-NETU, specify the cause of the adverse event	Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	Is this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU	■	5■ F	Nausea	20■-06-24 1 4 20■-07-03 9 20■-06-24	3 3	Not Related	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered /resolved	Yes
	■	3■ F	Urticaria	20■-06-28 2 - 20■-07-04 6 20■-06-28	3 3	Possibly Related	Possibly Related		Yes	None	Recovered /resolved	Yes

Analysis Set: As-Treated Population

*1 : Onset(Days) : Onset Date - Start Date of Administration + 1

*2 :

1: During Fosaprepitant (Active or Placebo) administration

2: During Pro-NETU (Active or Placebo) administration

3: Within an hour after starting administration of AC/EC

4: After an hour from starting administration of AC/EC

*3 : Duration(Days) : Outcome Date - Onset Date

第 5.3.7.5 項 試験番号 : 10057040 患者データ一覧表 16.2.7

(3) 国内 10057020 試験

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 81 mg	■■■■	7 M	Decreased appetite	20■■/01/08	Grade 1	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				3■■/01/31	Grade 3							
				23■■/01/10								
	■■■■	7 M	Dehydration	20■■/03/09	Grade 2	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				8■■/03/16	Grade 2							
				7■■/03/09								
	■■■■	7 M	Neutropenic infection	20■■/10/05	Grade 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				15■■/10/12	Grade 3							
				7■■/10/06								
	■■■■	6 M	Febrile neutropenia	20■■/04/25	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				14■■/05/04	Grade 3							
				9■■/04/25								
	■■■■	6 F	Febrile neutropenia	20■■/02/14	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				15■■/02/21	Grade 3							
				7■■/02/14								
	■■■■	7 M	Neutrophil count decreased	20■■/06/07	Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				15■■/06/20	Grade 4							
				13■■/06/07								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 81 mg	5	M	Febrile neutropenia	2015/09/14 2016/09/20	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	7	M	Neutrophil count decreased	2015/05/02 2013/05/15	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	6	F	Neutropenia	2016/05/02 2016/10/12 2016/10/18	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	6	M	Anaphylactic reaction	2016/10/12 2011/08/02 2011/08/03	Grade 3 Grade 3	Possibly Related		Yes	Drug withdrawn	Recovered/resolved		Yes
	6	M	Neutropenia	2011/08/02 2015/08/02 2015/08/07	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	6	F	Neutrophil count decreased	2015/08/02 2013/10/31 2013/11/07	Grade 2 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	7	M	Acute kidney injury	2017/11/02 2018/08/15 2012/08/27	Grade 1 Grade 1	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				2012/08/15								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 81 mg	■■■■	6 M	Febrile neutropenia	20■■/11/23	Grade 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				15	Grade 3							
				20■■/11/27								
				4								
Pro-NETU 81 mg	■■■■	6 M	Febrile neutropenia	20■■/11/24		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■/11/25	Grade 2							
				10	Grade 3							
				20■■/12/04								
Pro-NETU 81 mg	■■■■	7 F	Acute kidney injury	9		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■/11/27								
				20■■/10/30	Grade 3							
				8	Grade 4							
Pro-NETU 81 mg	■■■■	6 M	Lung neoplasm malignant	20■■/11/17		Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
				18								
				20■■/11/02								
				20■■/08/07	Grade 4							
Pro-NETU 235 mg	■■■■	6 F	Leukopenia	14	Grade 5	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■/08/10								
				3								
				20■■/08/10								
Pro-NETU 235 mg	■■■■	6 F	Neutropenia	20■■/07/10	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				13	Grade 3							
				20■■/07/14								
				4								
Pro-NETU 235 mg	■■■■	7 M	Lung infection	20■■/07/10	Grade 3	Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
				20■■/07/10	Grade 4							
				13								
				20■■/07/14								
Pro-NETU 235 mg	■■■■	7 M	Lung infection	4		Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
				20■■/07/12								
				20■■/07/25	Grade 3							
				6	Grade 5							
Pro-NETU 235 mg	■■■■	7 M	Lung infection	20■■/08/12		Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
				18								
Pro-NETU 235 mg	■■■■	7 M	Lung infection	20■■/08/12		Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes
				20■■/08/12								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 235 mg	■■■■	6 M	Device related infection	20■■/11/09	Grade 2	Not Related	Other(accidental occurrence due placement of to cvport)	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				16	Grade 3							
				20■■/11/29								
				20■■/11/14								
	■■■■	6 M	Lymphangiosis carcinomatosa	20■■/12/27	Grade 3	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Evaluation for the relationship to study medication becomes impossible due to the start of new therapy.	Yes
				12	Grade 3							
				20■■/01/18								
				22								
	■■■■	7 F	Febrile neutropenia	20■■/02/08	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				15	Grade 3							
				20■■/02/13								
				5								
	■■■■	7 M	Cholangitis	20■■/02/08		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				20■■/02/17	Grade 3							
				12	Grade 3							
				20■■/02/28								
	■■■■	6 M	Febrile neutropenia	11		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				20■■/02/17	Grade 4							
				12	Grade 4							
				20■■/02/21								
	■■■■	6 M	Neutropenia	4		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				20■■/02/17	Grade 4							
				15	Grade 4							
				20■■/04/12								
	■■■■	6 M		20■■/04/18		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				6								
	■■■■	6 M		20■■/04/12		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
				6								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 235 mg	■■■■■		Thrombocytopenia	20■■■/04/12	Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				15	Grade 4							
				20■■■/04/18								
	■■■■■	5 M	Hypersensitivity	6		Possibly Related		No	Drug withdrawn	Recovered/ resolved		Yes
				20■■■/04/12								
				20■■■/12/12	Grade 2							
	■■■■■	6 M	Neutrophil count decreased	1	Grade 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■■/12/12								
				20■■■/12/05	Grade 4							
	■■■■■	6 M	Acute kidney injury	15	Grade 4	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■■/12/08								
				3								
	■■■■■	6 M	Febrile neutropenia	20■■■/12/05	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■■/05/14	Grade 4							
				7								
	■■■■■	6 M	Neutropenia	20■■■/06/05		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				22								
				20■■■/05/16								
	■■■■■	7 M	Acute kidney injury	20■■■/05/18	Grade 3	Possibly Related		Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				11	Grade 3							
				20■■■/05/22								
	■■■■■	7 M	Acute kidney injury	4		Possibly Related		Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■■/05/18								
				20■■■/06/15	Grade 2							
	■■■■■	7 M	Acute kidney injury	8	Grade 4	Possibly Related		Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■■/06/26								
				11								
	■■■■■	7 M	Acute kidney injury	20■■■/06/22		Possibly Related		Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■■/12/06	Grade 3							
				8	Grade 3							
	■■■■■	7 M	Acute kidney injury	20■■■/01/09		Possibly Related		Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				34								
				20■■■/12/06								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Pro-NETU 235 mg	■■■■	6 M	Thrombocytopenia	20■■/08/24	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				16	Grade 3							
				20■■/08/28								
				4								
Placebo	■■■■	6 M	Pneumonitis	20■■/08/24		Not Related	Other(Neutrophil count decreased)	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■/06/14	Grade 2							
				15	Grade 2							
				20■■/06/23								
			Septic shock	9		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				20■■/06/14	Grade 4							
				20■■/08/16	Grade 4							
				9								
			Bile duct stenosis	20■■/08/22		Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				6								
				20■■/08/16	Grade 3							
				20■■/12/20	Grade 3							
			Bronchitis	20■■/12/28		Not Related	Other(Accidental)	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				8								
				20■■/12/20								
				20■■/11/10	Grade 2							
	■■■■	6 M	Neutrophil count decreased	20■■/11/14	Grade 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
				4	Grade 2							
				20■■/11/10								
				20■■/12/15	Grade 2							
			Acute kidney injury	20■■/12/22	Grade 4	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				7								
				20■■/12/19								
				20■■/06/05	Grade 3							
	■■■■	7 M	Acute kidney injury	20■■/06/05	Grade 3	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				5	Grade 3							
				20■■/07/14								
	■■■■	7 M	Acute kidney injury	39		Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
				20■■/06/05								

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Placebo	■■■■	7 M	Jaundice cholestatic	20■■/03/23 15 20■■/04/03 11 20■■/03/23	Grade 3 Grade 3	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
	■■■■	6 M	Bacteraemia	20■■/01/11 7 20■■/01/29 18 20■■/01/11	Grade 3 Grade 3	Not Related	Multiple(Medical condition(s),Antitumor Drug Administration)	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
	■■■■		Pneumonia	20■■/01/11 7 20■■/01/29 18 20■■/01/11	Grade 3 Grade 3	Not Related	Multiple(Medical condition(s),Antitumor Drug Administration)	Yes	Dose not changed	Recovering /resolving		Yes
	■■■■	6 M	Inappropriate antidiuretic hormone secretion	20■■/07/04 8 20■■/07/21 17 20■■/07/11	Grade 1 Grade 4	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
	■■■■	7 M	Hyponatraemia	20■■/11/28 7 20■■/12/07 9 20■■/11/28	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
	■■■■	5 M	Neutropenia	20■■/08/16 15 20■■/08/21 5 20■■/08/16	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes
	■■■■	6 M	Decreased appetite	20■■/02/17 5 20■■/02/27 10 20■■/02/19	Grade 1 Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved		Yes

表 2.7.4.8.4.1-3 重篤な有害事象一覧 (10057020) (続き)

Group	Patient Number	Age Gender	Adverse Events Preferred Term MedDRA(ver.20.1)	Date of Onset Onset(Days)*1 Date of Outcome Duration(Days)*2 Date of Maximum Grade	Grade/Severity at Onset Maximum Grade/Severity	Relationship	If "Not Related", "Unlikely Related", specify the cause of the adverse event	Treatment Intervention	Action Taken with Study Medication	Outcome	If Outcome is "Not recovered / not resolved", specify reason for discontinuing AE follow-up	Do you consider this a Serious Adverse Event?
Placebo	■		Nausea	20■/02/18 6 20■/02/27 9 20■/02/19	Grade 1 Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	■	6 F	Neutrophil count decreased	20■/12/29 15 20■/01/04 6 20■/12/29	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	■	4 M	Nausea	20■/02/24 8 20■/03/03 7 20■/02/24	Grade 2 Grade 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		Yes
	■	6 M	Embolism	20■/06/29 21 20■/07/10 11 20■/06/29	Grade 3 Grade 3	Unlikely Related	Multiple(Antitumor Drug Administration, Dexamethasone Administration)	Yes	Dose not changed	Recovering/resolving		Yes
	■	4 M	Pancreatitis acute	20■/08/01 1 20■/08/07 6 20■/08/01	Grade 3 Grade 3	Not Related	Medical condition(s)	Yes	Dose not changed	Recovering/resolving		Yes

第 5.3.7.3 項 試験番号：10057020 患者データ一覧表 16.2.7 改変

2.7.4.8.4.2 参考試験

(1) 海外 PNET-12-23 試験

海外 NETU 12-23 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(2) 海外 NETU-09-21

海外 NETU-09-21 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(3) 海外 NEPA-14-39

海外 NEPA-14-39 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(4) 海外 NP16601

海外 NP16601 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(5) 海外 NETU-10-09 試験

表 2.7.4.8.4.2-1 重篤な有害事象一覧 (NETU-10-09)

Patient	Treatment	Period	Investigator Term SOC Name Preferred Term	Duration (days)	Time to Onset in Relevant Period (days)	Intensity	Relation to Study Drug	Relation to Chemotherapy	Action	Outcome
	Palonosetron Docetaxel	2	Diarrhea Gastrointestinal disorders <i>Diarrhoea</i>	5	8	Mild	None	Possible	(Prolonged) hospitalization	Recovered
	FDC Docetaxel	1	Dehydration Metabolism and nutrition disorders <i>Dehydration</i>	5	10	Severe	None	Definite	Specific therapy/ medication	Recovered
			Neutropenia (neutrophil count low) Blood and lymphatic system disorders <i>Neutropenia</i>	5	10	Severe	None	Definite	None	Recovered
			Pneumonia Infections and infestations <i>Pneumonia</i>	7	10	Severe	None	Definite	Specific therapy/ medication	Death
	FDC Docetaxel	1	Progression of lung cancer Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps) <i>Lung neoplasm malignant</i>	4	3	Severe	None	None	Specific therapy/ medication, and (prolonged) hospitalization	Death
	Palonosetron Docetaxel	2	Acute exacerbation of COPD Respiratory, thoracic and mediastinal disorders <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	10	1	Moderate	None	None	Specific therapy/ medication, and (prolonged) hospitalization	Recovered

表 2.7.4.8.4.2-1 重篤な有害事象一覧（NETU-10-09）（続き）

Patient	Treatment	Period	Investigator Term SOC Name <i>Preferred Term</i>	Duration (days)	Time to Onset in Relevant Period (days)	Intensity	Relation to Study Drug	Relation to Chemotherapy	Action	Outcome
■	Palonosetron Docetaxel	1	Dehydration Metabolism and nutrition disorders <i>Dehydration</i>	4	10	Mild	None	Unlikely	Specific therapy/ medication	Recovered
			Fatigue General disorders and administration site conditions <i>Fatigue</i>	4	10	Moderate	None	Possible	Specific therapy/ medication	Recovered
			Renal failure Renal and urinary disorders <i>Renal failure</i>	4	10	Moderate	None	Possible	Specific therapy/ medication	Recovered
■	Palonosetron Docetaxel	1	Dehydration Metabolism and nutrition disorders <i>Dehydration</i>	3	9	Moderate	None	Definite	Specific therapy/ medication	Recovered

第 5.3.3.2.1 項 NETU-10-09 CSR Table 31

(6) 海外 NEPA-15-19 試験

海外 NEPA-15-19 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(7) 海外 NETU-10-10 試験

海外 NETU-10-10 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(8) 海外 PNET-13-63 試験

海外 PNET-13-63 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(9) 海外 NP16599 試験

海外 NP16599 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(10) 海外 NETU-06-27 試験

海外 NETU-06-27 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(11) 海外 NETU-07-01 試験

海外 NETU-07-01 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(12) 海外 NETU-10-08 試験

海外 NETU-10-08 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(13) 海外 NETU-10-11 試験

海外 NETU-10-11 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(14) 海外 NETU-07-20 試験

表 2.7.4.8.4.2-2 重篤な有害事象一覧（NETU-07-20）

SAFETY POPULATION												
TREAT- MENT	RAN- DOM NO.	MedDRA (VERSION 10.1) PREFERRED TERM	START AE DAY ¹	TIME A.A. DD HH:MM	DURATION DD HH:MM	SEVERITY	SE- RI- OUS	RELATION TO STUDY DRUG	OUTCOME	ACTION TAKEN		
b2	302	INJURY	17	16 09:57	1 00:30	MODERATE	YES	UNLIKELY	RECOVERED	(PROLONGED) HOSPITALIZATION		

第 5.3.4.1.1 項 NETU-07-20 Table14.3.2.1

(15) 海外 NETU-06-08 試験

海外 NETU-06-08 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。

(16) 海外 NP16602 試験

海外 NP16602 試験では、重篤な有害事象の発現を認めなかった。