(22)　国内 10052020 試験

表 2.7.4.8.4.2-8　重篤な有害事象（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
30 mg 群	[redacted]	30 mg/日	男性	6	急性膵炎	7	10	可能性あり	3	重篤	回復
	[redacted]	30 mg/日	男性	6	心室性期外収縮	10	6	可能性あり	2	重篤	回復
100 mg 群	[redacted]	100 mg/日	女性	3	発熱性好中球減少症	13	3	関係なし	4	重篤	軽快
	[redacted]	100 mg/日	男性	6	食道カンジダ症	6	9	関係なし	2	重篤	軽快
	[redacted]	100 mg/日	男性	6	発熱性好中球減少症	12	6	関係なし	3	重篤	回復
300 mg 群	[redacted]	300 mg/日	男性	7	悪心	2	14	関係なし	3	重篤	回復
		300 mg/日	女性	6	肝機能異常	2	14	多分関係なし	4	重篤	回復
		300 mg/日	男性	7	肺炎	13	1	関係なし	5	重篤	死亡
		300 mg/日	男性	5	悪心	4	10	関係なし	2	重篤	回復
					食欲減退	5	9	関係なし	2	重篤	回復
					上部消化管出血	6	10	関係なし	3	重篤	回復
	[redacted]	300 mg/日	男性	5	気胸	16	20	関係なし	3	重篤	回復
		300 mg/日	女性	5	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	3	可能性あり	3	重篤	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	7	可能性あり	4	重篤	回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	7	可能性あり	3	重篤	回復
	[redacted]	300 mg/日	男性	7	譫妄	7	8	可能性あり	3	重篤	回復
					発熱性好中球減少症	9	4	多分関係なし	3	重篤	回復
	[redacted]	300 mg/日	女性	5	発熱性好中球減少症	13	6	関係なし	3	重篤	回復

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 12.3.1.2-1

2.7.4.8.5　試験中止に至った有害事象

2.7.4.8.5.1　評価試験

(1)　国内 10057030 試験

表 2.7.4.8.5.1-1　試験中止に至った有害事象（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	[redacted]	6[redacted] M	Pneumonia	Repeated-Dose	2	20[redacted]-12-13 19 20[redacted]-12-23 10 20[redacted]-12-13	2 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/resolving	Yes
Fosaprepitant	[redacted]	7[redacted] M	Pneumothorax	Single-Dose		20[redacted]-03-09 11 20[redacted]-04-04 26 20[redacted]-03-09	4 4	Not Related	Medical condition(s) unrelated to study indication	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	[redacted]	7[redacted] M	Pneumonitis	Single-Dose		20[redacted]-03-09 11 20[redacted]-10-30 235 20[redacted]-03-09	3 3	Unlikely Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	[redacted]	6[redacted] M	Dyspnoea	Single-Dose		20[redacted]-05-28 12 20[redacted]-06-10 13 20[redacted]-05-28	3 3	Not Related	Disease under study	Yes	None	Recovered/resolved	Yes
	[redacted]	4[redacted] F	Nausea	Repeated-Dose	1	20[redacted]-09-20 2 20[redacted]-09-26 6 20[redacted]-09-20	2 2	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	No
	[redacted]	4[redacted] F	Vomiting	Repeated-Dose	1	20[redacted]-09-20 2 20[redacted]-09-26 6 20[redacted]-09-20	1 1	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovered/resolved	No

表 2.7.4.8.5.1-1 試験中止に至った有害事象（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?
	[redacted]	6[redacted] M	Interstitial lung disease	Single-Dose		20[redacted]-02-16 4 20[redacted]-03-09 22 20[redacted]-02-16	4 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	None	Recovering/ resolving	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 2.7.4.8.5.1-2 試験中止に至った有害事象（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?
Fosaprepitant	[redacted]	6[redacted] F	Hypersensitivity	20[redacted]-01-24 1 2 20[redacted]-01-25 1 20[redacted]-01-24	2 2	Probably Related	Definite		Yes	Discontinued	Recovered /resolved	No

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 2.7.4.8.5.1-3　試験中止に至った有害事象（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	[redacted]	6[redacted] M	Anaphylactic reaction	20[redacted]/08/02 1 20[redacted]/08/03 1 20[redacted]/08/02	Grade 3 Grade 3	Possibly Related		Yes	Drug withdrawn	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5.3.5.1.1項 10057020 CSR16.2.7-5

2.7.4.8.5.2　　参考試験

(1)　海外 PNET-12-23 試験

海外 PNET-12-23 試験では，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(2)　海外 NETU-09-21 試験

海外 NETU-09-21 試験では，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(3)　海外 NEPA-14-39 試験

海外 NEPA-14-39 試験では，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(4)　海外 NP16601 試験

海外 NP16601 試験では，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(5)　海外 NETU-10-09 試験

海外 NETU-10-09 試験では，試験中止に至った有害事象（嚥下障害）を 1 名に認めた．嚥下障害は，中等度（非重篤）で，ドセタキセル又は PALO との因果関係はないと考えられた．

(6)　海外 NEPA-15-19 試験

海外 NEPA-15-19 試験では，試験中止に至った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，試験中止に至った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，試験中止に至った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，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(10)　NETU-06-27 試験

海外 NETU-06-27 試験では，試験中止に至った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，試験中止に至った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，試験中止に至った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，試験中止に至った有害事象（γ-GTP 増加）を 1 名に認めた．試験治療（ケトコナゾール）との因果関係は，たぶん関係あり（possibly related）と判断された．

(14)　海外 NETU-07-20 試験

海外 NETU-07-20 試験では，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(15)　海外 NETU-06-08 試験

海外 NETU-06-08 試験では，試験中止に至った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，試験中止に至った有害事象の発現を認めなかった．

(17)　海外 NETU-07-07 試験

海外 NETU-07-07 試験では，試験中止に至った有害事象を PALO + NETU 100 mg 群で 1 名，PALO + NETU 200 mg 群で 1 名の計 2 名に認めた．いずれもその他の重要な事象（死亡及び重篤な有害事象）であった．PALO + NETU 100 mg 群の 1 名は，治験薬投与と因果関係のない多臓器不全で

死亡した．PALO + NETU 200 mg 群の 1 名は，治験薬と因果関係ありと判断された重篤な意識消失（中等度）により，試験中止に至った．

(18)　海外 NEPA-15-18 試験

海外NEPA15-18試験では,試験中止に至った有害事象はPro-NETU-PALO FDC群の7.9%(16/203名)，NETU-PALO FDC 群の 10.0%（20/201 名），全体で 8.9%（36/404 名）に発現し，その大部分は治験薬と因果関係はなかった．試験中止に至った有害事象で最も発現割合が高かった事象は，疾患進行［両投与群とも 3.0%（6/203 名，6/201 名)］及び腎不全［1.5%（3/203 名），0.5%（1/201 名)］であった．その他の中止に至った有害事象の発現割合は，両群とも発現割合が 1.0%以下であった．NETU-PALO FDC 群の 2 名（1.0%）に発現した試験中止に至った有害事象は，死亡（突然死）に至った重篤な有害事象であったが，治験薬と関係なしと判定された．

(19)　海外 NETU-08-18 試験

海外 NETU-08-18 試験では，有害事象により試験中止に至った患者の割合は，1 コース［0.8%（11/1450 名)］で低かった．これらの患者のうち PALO 群の 2 名に発現した事象（悪心及び蕁麻疹）は，それぞれ治験薬，DEX の副作用と判定された．有害事象により試験中止に至った患者の割合は，繰り返し投与パート［1.8%（23/1286 名)］でも低く，治験薬又は DEX の副作用と判定された患者も少なかった（全体で 4 名，いずれも PALO 群)．

(20)　海外 NETU-10-29 試験

海外 NETU-10-29 試験では，全体として 41 名，NETU-PALO FDC 群で 28 名（9.1%)，アプレピタント + PALO 群で 13 名（12.5%）に，試験中止に至った有害事象が発現した．このうち，治験薬又は DEX と因果関係のあると判定された事象は, NETU-PALO FDC 群の 2 名 2 件であった．1 名は, 治験薬及び DEX と因果関係のある重篤な有害事象（急性精神病）が 1 サイクルに発現し，試験を中止した．もう 1 名は DEX と因果関係のある重篤な有害事象（胃穿孔）が 3 サイクルに発現し，試験を中止した．

(21)　海外 NEPA-17-05 試験

海外 NEPA-17-05 試験では，Pro-NETU-PALO FDC 群の 1 名が，グレード 2 の静脈血栓症により早期に試験を中止した（2 コース中)．当該事象は，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断された．NETU-PALO FDC 群では，有害事象により早期に試験を中止した患者はいなかった．

(22)　国内 10052020 試験

国内 10052020 試験で，試験中止に至った有害事象は，300 mg 群の 1 名に発現した肺炎で，死亡に至った有害事象であった．当該事象は，NETU との因果関係を「関係なし」と判断された．

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

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）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Abdominal discomfort	腹部不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal distension	腹部膨満	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal pain	腹痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal pain upper	上腹部痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Acute kidney injury	急性腎障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Cardiac disorders	心臓障害
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Allergy to chemicals	化学物質アレルギー	Immune system disorders	免疫系障害
Alopecia	脱毛症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Altered state of consciousness	意識変容状態	Nervous system disorders	神経系障害
Anaemia	貧血	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Anal fissure haemorrhage	裂肛出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Anal haemorrhage	肛門出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	Immune system disorders	免疫系障害
Angina pectoris	狭心症	Cardiac disorders	心臓障害
Angular cheilitis	口角口唇炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Appendicitis	虫垂炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Arthralgia	関節痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Arthritis	関節炎	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Arthropod sting	節足動物刺傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Aspiration	誤嚥	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Asthenia	無力症	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Asthma	喘息	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Atelectasis	無気肺	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Atrial fibrillation	心房細動	Cardiac disorders	心臓障害
Atrioventricular block	房室ブロック	Cardiac disorders	心臓障害
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Cardiac disorders	心臓障害
Back pain	背部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Biliary colic	胆道仙痛	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Blister	水疱	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	Investigations	臨床検査
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	Investigations	臨床検査
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	Investigations	臨床検査
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	Investigations	臨床検査
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	Investigations	臨床検査
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	Investigations	臨床検査
Blood pressure decreased	血圧低下	Investigations	臨床検査
Blood pressure increased	血圧上昇	Investigations	臨床検査

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Blood urea increased	血中尿素増加	Investigations	臨床検査
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	Investigations	臨床検査
Blood urine present	尿中血陽性	Investigations	臨床検査
Bone marrow failure	骨髄機能不全	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Bone pain	骨痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Bronchitis	気管支炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Bundle branch block right	右脚ブロック	Cardiac disorders	心臓障害
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	Investigations	臨床検査
Cancer pain	癌疼痛	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Candida infection	カンジダ感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Cataract	白内障	Eye disorders	眼障害
Cellulitis	蜂巣炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Cerebellar haemorrhage	小脳出血	Nervous system disorders	神経系障害
Cerebral infarction	脳梗塞	Nervous system disorders	神経系障害
Chalazion	霰粒腫	Eye disorders	眼障害
Cheilitis	口唇炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Chest discomfort	胸部不快感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Chest pain	胸痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Chills	悪寒	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Chronic gastritis	慢性胃炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Conduction disorder	伝導障害	Cardiac disorders	心臓障害
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	Eye disorders	眼障害
Conjunctivitis	結膜炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Constipation	便秘	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Contusion	挫傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Cough	咳嗽	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Cystitis	膀胱炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Deafness neurosensory	感音性難聴	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Decreased appetite	食欲減退	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	Vascular disorders	血管障害
Defiant behaviour	反抗的行動	Psychiatric disorders	精神障害
Dehydration	脱水	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Delirium	譫妄	Psychiatric disorders	精神障害
Dental caries	齲歯	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dental cyst	歯嚢胞	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Depressed mood	抑うつ気分	Psychiatric disorders	精神障害
Dermatitis	皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Dermatitis contact	接触皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Device related infection	医療機器関連感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Diabetes mellitus	糖尿病	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Diarrhoea	下痢	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dizziness	浮動性めまい	Nervous system disorders	神経系障害
Dizziness postural	体位性めまい	Nervous system disorders	神経系障害
Drug eruption	薬疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Dry eye	ドライアイ	Eye disorders	眼障害
Dry mouth	口内乾燥	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dry skin	皮膚乾燥	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Duodenitis	十二指腸炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dysaesthesia pharynx	咽頭知覚不全	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Dysgeusia	味覚不全	Nervous system disorders	神経系障害
Dyspepsia	消化不良	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dysphagia	嚥下障害	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dysphonia	発声障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Dyspnoea	呼吸困難	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Dysuria	排尿困難	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Ear pain	耳痛	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Eczema	湿疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	Investigations	臨床検査
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	Investigations	臨床検査
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	Investigations	臨床検査
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	Investigations	臨床検査
Electrolyte imbalance	電解質失調	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Enterocolitis	腸炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Epigastric discomfort	心窩部不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Epistaxis	鼻出血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Eructation	おくび	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Erythema	紅斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Erythema multiforme	多形紅斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Eyelid infection	眼瞼感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Face oedema	顔面浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Faeces hard	硬便	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Faeces soft	軟便	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Fall	転倒	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Fatigue	疲労	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Feeling abnormal	異常感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Feeling hot	熱感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Flank pain	側腹部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Fluid retention	体液貯留	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Flushing	潮紅	Vascular disorders	血管障害
Folliculitis	毛包炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Gastric ulcer	胃潰瘍	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastritis	胃炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gingival pain	歯肉痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gingival swelling	歯肉腫脹	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gingivitis	歯肉炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	Investigations	臨床検査
Glycosuria	糖尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Haemarthrosis	出血性関節症	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Haematochezia	血便排泄	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Haematoma	血腫	Vascular disorders	血管障害
Haematuria	血尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Haemoptysis	喀血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Haemorrhoids	痔核	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Head discomfort	頭部不快感	Nervous system disorders	神経系障害
Headache	頭痛	Nervous system disorders	神経系障害
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	Investigations	臨床検査
Hepatic function abnormal	肝機能異常	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Herpes zoster	帯状疱疹	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Hiccups	しゃっくり	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Hot flush	ほてり	Vascular disorders	血管障害
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Hyperglycaemia	高血糖	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyperkalaemia	高カリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyperkeratosis	過角化	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Hypersensitivity	過敏症	Immune system disorders	免疫系障害
Hypertension	高血圧	Vascular disorders	血管障害
Hypertonia	筋緊張亢進	Nervous system disorders	神経系障害
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyperuricaemia	高尿酸血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypoacusis	聴力低下	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	Nervous system disorders	神経系障害
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypochloraemia	低クロール血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypoglycaemia	低血糖	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypokalaemia	低カリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypophosphataemia	低リン酸血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypotension	低血圧	Vascular disorders	血管障害
Hypoxia	低酸素症	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Implant site pain	埋込み部位疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌	Endocrine disorders	内分泌障害
Infection	感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Infusion related reaction	注入に伴う反応	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Infusion site pain	注入部位疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site erythema	注射部位紅斑	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site extravasation	注射部位漏出	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site induration	注射部位硬結	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site pain	注射部位疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site phlebitis	注射部位静脈炎	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site reaction	注射部位反応	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site swelling	注射部位腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site thrombosis	注射部位血栓	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site vasculitis	注射部位血管炎	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Inner ear disorder	内耳障害	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Insomnia	不眠症	Psychiatric disorders	精神障害
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	Nervous system disorders	神経系障害
Internal haemorrhage	内出血	Vascular disorders	血管障害
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Laryngeal discomfort	喉頭不快感	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Laryngeal pain	喉頭痛	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Leukoderma	白斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Ligament sprain	靭帯捻挫	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Limb discomfort	四肢不快感	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Lip dry	口唇乾燥	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Lip infection	口唇感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Liver disorder	肝障害	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	Investigations	臨床検査
Localised infection	限局性感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Localised oedema	限局性浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Loss of consciousness	意識消失	Nervous system disorders	神経系障害
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Lymph gland infection	リンパ節感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	Investigations	臨床検査
Malaise	倦怠感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Melaena	メレナ	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Metrorrhagia	不正子宮出血	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害
Miliaria	汗疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Monocyte count decreased	単球数減少	Investigations	臨床検査
Monocyte percentage increased	単球百分率増加	Investigations	臨床検査
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Muscle spasms	筋痙縮	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Muscle tightness	筋緊張	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Muscular weakness	筋力低下	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Myalgia	筋肉痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Nail discolouration	爪変色	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Nasal congestion	鼻閉	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Nasal dryness	鼻乾燥	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Nasopharyngitis	上咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Nausea	悪心	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Neck pain	頚部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Nephrolithiasis	腎結石症	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	Nervous system disorders	神経系障害
Neutrophil count decreased	好中球数減少	Investigations	臨床検査
Neutrophil count increased	好中球数増加	Investigations	臨床検査
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Odynophagia	嚥下痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oedema	浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Oedema peripheral	末梢性浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Oesophageal pain	食道痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oesophagitis	食道炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Oral discomfort	口腔内不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oral herpes	口腔ヘルペス	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oral pain	口腔内痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	Vascular disorders	血管障害
Pain	疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Pain in extremity	四肢痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Palmar erythema	手掌紅斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Palpitations	動悸	Cardiac disorders	心臓障害
Pancreatitis	膵炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Pancytopenia	汎血球減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Paralysis recurrent laryngeal nerve	反回神経麻痺	Nervous system disorders	神経系障害
Paronychia	爪囲炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Perianal erythema	肛門周囲紅斑	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Pericarditis	心膜炎	Cardiac disorders	心臓障害
Periodontal disease	歯周病	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Periodontitis	歯周炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	Nervous system disorders	神経系障害
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	Nervous system disorders	神経系障害
Peripheral swelling	末梢腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Pharyngeal inflammation	咽頭の炎症	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pharyngitis	咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Phlebitis	静脈炎	Vascular disorders	血管障害
Pigmentation disorder	色素沈着障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Platelet count decreased	血小板数減少	Investigations	臨床検査
Pleural effusion	胸水	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pleural infection	胸膜感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Pleuritic pain	胸膜痛	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pneumonia	肺炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Pneumonitis	肺臓炎	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pneumothorax	気胸	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pollakiuria	頻尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Prerenal failure	腎前性腎不全	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Presyncope	失神寸前の状態	Nervous system disorders	神経系障害
Procedural pain	処置による疼痛	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Proctalgia	肛門周囲痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Productive cough	湿性咳嗽	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Protein urine present	尿中蛋白陽性	Investigations	臨床検査
Proteinuria	蛋白尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Pruritus	そう痒症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Puncture site swelling	穿刺部位腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Purpura	紫斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Pyrexia	発熱	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Radiation oesophagitis	放射線性食道炎	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Rash	発疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Rash pruritic	そう痒性皮疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Renal disorder	腎障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	Investigations	臨床検査
Renal impairment	腎機能障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Respiratory tract infection	気道感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Rhinitis	鼻炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Rhinorrhoea	鼻漏	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Rib fracture	肋骨骨折	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Scrotal erythema	陰嚢紅斑	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Sepsis	敗血症	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Sinusitis	副鼻腔炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Skin abrasion	皮膚擦過傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Skin candida	皮膚カンジダ	Infections and infestations	感染症および寄生虫症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Skin disorder	皮膚障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Skin erosion	皮膚びらん	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Skin exfoliation	皮膚剥脱	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Somatic symptom disorder	身体症状症	Psychiatric disorders	精神障害
Somnolence	傾眠	Nervous system disorders	神経系障害
Stomatitis	口内炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	Cardiac disorders	心臓障害
Swelling	腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Syncope	失神	Nervous system disorders	神経系障害
Taste disorder	味覚障害	Nervous system disorders	神経系障害
Thirst	口渇	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Tinea infection	白癬感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Tinea pedis	足部白癬	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Tinnitus	耳鳴	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Toothache	歯痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Tracheal haemorrhage	気管出血	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Tremor	振戦	Nervous system disorders	神経系障害
Tumour pain	腫瘍疼痛	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Upper respiratory tract infection	上気道感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Urinary retention	尿閉	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Urinary tract infection	尿路感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Urticaria	蕁麻疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Vagus nerve disorder	迷走神経障害	Nervous system disorders	神経系障害
Vascular pain	血管痛	Vascular disorders	血管障害
Vasculitis	血管炎	Vascular disorders	血管障害
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	Cardiac disorders	心臓障害
Vertigo	回転性めまい	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Vision blurred	霧視	Eye disorders	眼障害
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	Eye disorders	眼障害
Vomiting	嘔吐	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Vulvar erosion	外陰部びらん	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害
Weight decreased	体重減少	Investigations	臨床検査
Weight increased	体重増加	Investigations	臨床検査
White blood cell count decreased	白血球数減少	Investigations	臨床検査
White blood cell count increased	白血球数増加	Investigations	臨床検査
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	Investigations	臨床検査
Wound complication	創合併症	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Xeroderma	乾皮症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害

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）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Abdominal discomfort	腹部不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal distension	腹部膨満	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal pain	腹痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Abdominal pain upper	上腹部痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Acne	ざ瘡	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Acute kidney injury	急性腎障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Akathisia	アカシジア	Nervous system disorders	神経系障害
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Allodynia	異痛症	Nervous system disorders	神経系障害
Alopecia	脱毛症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Anaemia	貧血	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Anal fissure	裂肛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Anal inflammation	肛門の炎症	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	Immune system disorders	免疫系障害
Angular cheilitis	口角口唇炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Antithrombin III decreased	アンチトロンビン III 減少	Investigations	臨床検査
Anxiety	不安	Psychiatric disorders	精神障害
Arthralgia	関節痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Atrial fibrillation	心房細動	Cardiac disorders	心臓障害
Auditory disorder	聴覚障害	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Back pain	背部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Bacteraemia	菌血症	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Bile duct stenosis	胆管狭窄	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	Investigations	臨床検査
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	Investigations	臨床検査
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	Investigations	臨床検査
Blood electrolytes abnormal	血中電解質異常	Investigations	臨床検査
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	Investigations	臨床検査
Blood urea increased	血中尿素増加	Investigations	臨床検査
Bone marrow failure	骨髄機能不全	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Bronchitis	気管支炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	Investigations	臨床検査
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Cheilitis	口唇炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Chest pain	胸痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Chills	悪寒	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Cholangitis	胆管炎	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Conjunctivitis	結膜炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Constipation	便秘	Gastrointestinal disorders	胃腸障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Contusion	挫傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Cough	咳嗽	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Cystitis	膀胱炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Decreased appetite	食欲減退	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Dehydration	脱水	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Delirium	譫妄	Psychiatric disorders	精神障害
Dental caries	齲歯	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Dermatitis contact	接触皮膚炎	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Device related infection	医療機器関連感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Diabetes mellitus	糖尿病	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Diarrhoea	下痢	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dizziness	浮動性めまい	Nervous system disorders	神経系障害
Dizziness postural	体位性めまい	Nervous system disorders	神経系障害
Drug eruption	薬疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Dry skin	皮膚乾燥	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Dysaesthesia pharynx	咽頭知覚不全	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Dysgeusia	味覚異常	Nervous system disorders	神経系障害
Dyspepsia	消化不良	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dysphonia	発声障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Dyspnoea	呼吸困難	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Eczema	湿疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常 P 波	Investigations	臨床検査
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	Investigations	臨床検査
Embolism	塞栓症	Vascular disorders	血管障害
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Epigastric discomfort	心窩部不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Epistaxis	鼻出血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Erythema	紅斑	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Face oedema	顔面浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Fall	転倒	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Fatigue	疲労	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Flushing	潮紅	Vascular disorders	血管障害
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Gastric ulcer	胃潰瘍	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastritis	胃炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Generalised oedema	全身性浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Gingival pain	歯肉痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Gingival swelling	歯肉腫脹	Gastrointestinal disorders	胃腸障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Gingivitis	歯肉炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	Investigations	臨床検査
Glycosuria	糖尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Gout	痛風	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Haematuria	血尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Haemoptysis	喀血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Haemorrhoids	痔核	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Hallucination	幻覚	Psychiatric disorders	精神障害
Headache	頭痛	Nervous system disorders	神経系障害
Hepatic function abnormal	肝機能異常	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Hiccups	しゃっくり	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Hot flush	ほてり	Vascular disorders	血管障害
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Hyperglycaemia	高血糖	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyperkalaemia	高カリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypersensitivity	過敏症	Immune system disorders	免疫系障害
Hypertension	高血圧	Vascular disorders	血管障害
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	Nervous system disorders	神経系障害
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypochloraemia	低クロール血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypokalaemia	低カリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypophosphataemia	低リン酸血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Hypotension	低血圧	Vascular disorders	血管障害
Hypouricaemia	低尿酸血症	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌	Endocrine disorders	内分泌障害
Influenza	インフルエンザ	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Infusion site haemorrhage	注入部位出血	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site discomfort	注射部位不快感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site erythema	注射部位紅斑	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site extravasation	注射部位漏出	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site induration	注射部位硬結	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site pain	注射部位疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site reaction	注射部位反応	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site swelling	注射部位腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Injection site thrombosis	注射部位血栓	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Insomnia	不眠症	Psychiatric disorders	精神障害
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Leukopenia	白血球減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Lip infection	口唇感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Investigations	臨床検査
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	Investigations	臨床検査
Lung abscess	肺膿瘍	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Lung infection	肺感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	Investigations	臨床検査
Malaise	倦怠感	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Miliaria	汗疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Muscular weakness	筋力低下	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Myalgia	筋肉痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Myositis	筋炎	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Nasal vestibulitis	鼻前庭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Nasopharyngitis	上咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Nausea	悪心	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Neck pain	頚部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Nervous system disorder	神経系障害	Nervous system disorders	神経系障害
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	Nervous system disorders	神経系障害
Neutropenia	好中球減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Neutropenic infection	好中球減少性感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Neutrophil count decreased	好中球数減少	Investigations	臨床検査
Neutrophil count increased	好中球数増加	Investigations	臨床検査
Oedema	浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Oedema peripheral	末梢性浮腫	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Oral discomfort	口腔内不快感	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Oral herpes	口腔ヘルペス	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	Vascular disorders	血管障害
Pain	疼痛	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Pain in extremity	四肢痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Palpitations	動悸	Cardiac disorders	心臓障害
Pancreatitis acute	急性膵炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Panic disorder	パニック障害	Psychiatric disorders	精神障害
Pericoronitis	歯冠周囲炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	Nervous system disorders	神経系障害
Peripheral swelling	末梢腫脹	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	Nervous system disorders	神経系障害
Pharyngitis	咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Phlebitis	静脈炎	Vascular disorders	血管障害
Platelet count decreased	血小板数減少	Investigations	臨床検査
Pleural effusion	胸水	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pneumonia	肺炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Pneumonitis	肺臓炎	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pollakiuria	頻尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Presyncope	失神寸前の状態	Nervous system disorders	神経系障害
Procedural pain	処置による疼痛	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Proctalgia	肛門周囲痛	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Proctitis	直腸炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Productive cough	湿性咳嗽	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Protein urine present	尿中蛋白陽性	Investigations	臨床検査
Proteinuria	蛋白尿	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Pruritus	そう痒症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Pulmonary haemorrhage	肺出血	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Pyrexia	発熱	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
Rash	発疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Rash papulosquamous	丘疹落屑性皮疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Rash pustular	膿疱性皮疹	Infections and infestations	感染症および寄生虫症

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	Investigations	臨床検査
Renal disorder	腎障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Renal failure	腎不全	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Renal impairment	腎機能障害	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Retching	レッチング	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Rhinitis	鼻炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Septic shock	敗血症性ショック	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Sinus tachycardia	洞性頻脈	Cardiac disorders	心臓障害
Skin abrasion	皮膚擦過傷	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Skin disorder	皮膚障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Skin infection	皮膚感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Somnambulism	夢遊症	Psychiatric disorders	精神障害
Somnolence	傾眠	Nervous system disorders	神経系障害
Stomatitis	口内炎	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	Cardiac disorders	心臓障害
Syncope	失神	Nervous system disorders	神経系障害
Tension headache	緊張性頭痛	Nervous system disorders	神経系障害
Thrombocytopenia	血小板減少症	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害
Tinea infection	白癬感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Tinea pedis	足部白癬	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Tinnitus	耳鳴	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Tongue coated	舌苔	Gastrointestinal disorders	胃腸障害

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Tooth fracture	歯牙破折	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症
Tremor	振戦	Nervous system disorders	神経系障害
Tumour associated fever	腫瘍熱	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Tumour pain	腫瘍疼痛	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Upper respiratory tract infection	上気道感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Urinary retention	尿閉	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害
Urinary tract infection	尿路感染	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Urine output decreased	尿量減少	Investigations	臨床検査
Urticaria	蕁麻疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Vagus nerve disorder	迷走神経障害	Nervous system disorders	神経系障害
Vascular pain	血管痛	Vascular disorders	血管障害
Vasculitis	血管炎	Vascular disorders	血管障害
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	Cardiac disorders	心臓障害
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	Cardiac disorders	心臓障害
Vertigo	回転性めまい	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害
Vomiting	嘔吐	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Weight decreased	体重減少	Investigations	臨床検査
Weight increased	体重増加	Investigations	臨床検査
White blood cell count decreased	白血球数減少	Investigations	臨床検査

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）（続き）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
White blood cell count increased	白血球数増加	Investigations	臨床検査
Wound complication	創合併症	Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症

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）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Abdominal distension	腹部膨満	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Investigations	臨床検査
Back pain	背部痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Blood urine present	尿中血陽性	Investigations	臨床検査
Diarrhoea	下痢	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
Pharyngitis	咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	Investigations	臨床検査
Vessel puncture site thrombosis	血管穿刺部位血栓	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態

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）

PT(英語)	PT(日本語)	SOC(英語)	SOC 名(日本語)
Constipation	便秘	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Diarrhoea	下痢	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
Dizziness postural	体位性めまい	Nervous system disorders	神経系障害
Headache	頭痛	Nervous system disorders	神経系障害
Hyperhidrosis	多汗症	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Nasopharyngitis	上咽頭炎	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Oral herpes	口腔ヘルペス	Infections and infestations	感染症および寄生虫症
Rash	発疹	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害
Sinus tachycardia	洞性頻脈	Cardiac disorders	心臓障害

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）

2.7.5　参考文献

大鵬薬品工業株式会社

2.7.5　参考文献

臨床概要にて引用した参考文献を以下に示した.

(1)　2.7.1 で引用した文献

該当なし.

(2)　2.7.2 で引用した文献

該当なし.

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3.6 項参照.

(4)　2.7.4 で引用した文献

該当なし.

(5)　2.7.6 で引用した文献

該当なし.

アロカリス点滴静注　235 mg

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.7.6　個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 10057010 試験 16
2.7.6.1.1 試験方法の概略 16
2.7.6.1.2 結果の概要 20
2.7.6.1.3 結論 39
2.7.6.2 PNET-12-23 試験 40
2.7.6.2.1 試験方法及び結果の概略 40
2.7.6.3 NETU-09-21 試験 47
2.7.6.3.1 試験方法及び結果の概略 47
2.7.6.4 NEPA-14-39 試験 51
2.7.6.4.1 試験方法及び結果の概略 51
2.7.6.5 NP16601 試験 57
2.7.6.5.1 試験方法及び結果の概略 57
2.7.6.6 NETU-10-09 試験 60
2.7.6.6.1 試験方法及び結果の概略 60
2.7.6.7 NEPA-15-19 試験 68
2.7.6.7.1 試験方法及び結果の概略 68
2.7.6.8 NETU-10-10 試験 73
2.7.6.8.1 試験方法及び結果の概略 73
2.7.6.9 10057050 試験 80
2.7.6.9.1 試験方法の概略 80
2.7.6.9.2 結果の概要 84
2.7.6.10 PNET-13-63 試験 93
2.7.6.10.1 試験方法及び結果の概略 93
2.7.6.11 NP16599 試験 100
2.7.6.11.1 試験方法及び結果の概略 100
2.7.6.12 NETU-06-27 試験 103
2.7.6.12.1 試験方法及び結果の概略 103
2.7.6.13 NETU-07-01 試験 108
2.7.6.13.1 試験方法及び結果の概略 108
2.7.6.14 NETU-10-08 試験 113
2.7.6.14.1 試験方法及び結果の概略 113
2.7.6.15 NETU-10-11 試験 118
2.7.6.15.1 試験方法及び結果の概略 118
2.7.6.16 NETU-07-20 試験 125
2.7.6.16.1 試験方法及び結果の概略 125
2.7.6.17 NETU-06-08 試験 134
2.7.6.17.1 試験方法及び結果の概略 134

2.7.6.18　NP16602 試験 138
2.7.6.18.1　試験方法及び結果の概略 138
2.7.6.19　10057020 試験 141
2.7.6.19.1　試験方法及び結果の概略 141
2.7.6.19.2　結果の概要 148
2.7.6.20　10057030 試験 181
2.7.6.20.1　試験方法の概略 181
2.7.6.20.2　結果の概要 190
2.7.6.21　10057040 試験 242
2.7.6.21.1　試験方法概略 242
2.7.6.21.2　結果の概要 247
2.7.6.22　10052020 試験 262
2.7.6.22.1　試験方法及び結果の概略 262
2.7.6.23　NETU-07-07 試験 272
2.7.6.23.1　試験方法及び結果の概略 272
2.7.6.24　NEPA-15-18 試験 281
2.7.6.24.1　試験方法及び結果の概略 281
2.7.6.25　NETU-08-18 試験 287
2.7.6.25.1　試験方法及び結果の概略 287
2.7.6.26　NETU-10-29 試験 296
2.7.6.26.1　試験方法及び結果の概略 296
2.7.6.27　NEPA-17-05 試験 302
2.7.6.27.1　試験方法及び結果の概略 302
2.7.6.28　付録 308

図一覧

図 2.7.6.1.2.5.1-1　ステップ 2（235 mg）での平均血漿中濃度推移（10057010） 26
図 2.7.6.9.2.4.1-1　本剤併用時及び GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの平均血漿中濃度推移（10057050） 86
図 2.7.6.9.2.4.2-1　ホスネツピタントの平均血漿中濃度推移（10057050） 87
図 2.7.6.9.2.4.2-2　NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）の平均血漿中濃度推移（10057050） 88
図 2.7.6.19.2.1-1　患者の内訳（10057020） 149
図 2.7.6.19.2.4.2-1　イベント発現時間の解析（治療成功期間）（10057020） 156
図 2.7.6.19.2.4.2-2　最初の嘔吐性事象発現までの時間（10057020） 157
図 2.7.6.19.2.4.2-3　最初の制吐処置実施までの時間（10057020） 157
図 2.7.6.19.2.5-1　ホスネツピタントの平均血漿中濃度推移（10057020） 161
図 2.7.6.19.2.5-2　NETU の平均血漿中濃度推移（10057020） 162
図 2.7.6.19.2.5-3　M1 の平均血漿中濃度推移（10057020） 162
図 2.7.6.19.2.5-4　M2 の平均血漿中濃度推移（10057020） 163

図 2.7.6.19.2.5-5　M3 の平均血漿中濃度推移（10057020）.....163
図 2.7.6.20.2.1.1-1　患者の内訳：単回投与パート（10057030）.....191
図 2.7.6.20.2.1.2-1　患者の内訳：繰り返し投与パート（10057030）.....192
図 2.7.6.21.2.1-1　患者の内訳（10057040）.....248

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表.....8
表 2.7.6.1.2.2-1　被験者背景（10057010）.....21
表 2.7.6.1.2.5.2-1　ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ（10057010）.....27
表 2.7.6.1.2.5.2-2　NETU の薬物速度論的パラメータ（10057010）.....28
表 2.7.6.1.2.5.2-3　M1 の薬物速度論的パラメータ（10057010）.....28
表 2.7.6.1.2.5.2-4　M2 の薬物速度論的パラメータ（10057010）.....28
表 2.7.6.1.2.5.2-5　M3 の薬物速度論的パラメータ（10057010）.....29
表 2.7.6.1.2.5.2-6　NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の AUC_{inf} の比（10057010）.....29
表 2.7.6.1.2.5.3-1　線形モデルによる用量比例性の評価（ホスネツピタント）（10057010）.....30
表 2.7.6.1.2.5.3-2　線形モデルによる用量比例性の評価（NETU）（10057010）.....30
表 2.7.6.1.2.5.3-3　線形モデルによる用量比例性の評価（M1）（10057010）.....30
表 2.7.6.1.2.5.3-4　線形モデルによる用量比例性の評価（M2）（10057010）.....30
表 2.7.6.1.2.5.3-5　線形モデルによる用量比例性の評価（M3）（10057010）.....30
表 2.7.6.1.2.6.1-1　有害事象（10057010）.....32
表 2.7.6.1.2.6.1-2　副作用（10057010）.....33
表 2.7.6.1.2.6.5-1　12 誘導心電図検査の頻度集計（10057010）.....35
表 2.7.6.1.2.6.5-2　12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057010）.....36
表 2.7.6.9.2.2-1　被験者背景（人口統計学的基準値）（10057050）.....84
表 2.7.6.9.2.3-1　本剤，グラニセトロン投与状況の要約（10057050）.....85
表 2.7.6.9.2.4.1-1　本剤併用時及び GRA 単独投与時における グラニセトロンの薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）.....86
表 2.7.6.9.2.4.2-1　ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）.....88
表 2.7.6.9.2.4.2-2　NETU の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）..89
表 2.7.6.9.2.4.2-3　M1 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）.....89
表 2.7.6.9.2.4.2-4　M2 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）.....89
表 2.7.6.9.2.4.2-5　M3 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）.....90
表 2.7.6.9.2.4.3-1　グラニセトロンの主要評価パラメータ（C_{max} 及び AUC）における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の最小二乗幾何平均値の比（10057050） 90
表 2.7.6.9.2.4.3-2　グラニセトロンの副次評価パラメータ（$T_{1/2}$ 及び V_{ss}）における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比（10057050）.....90
表 2.7.6.9.2.5.1-1　有害事象ごとの発現割合（10057050）.....91

表 2.7.6.9.2.5.1-2　副作用ごとの発現割合（10057050）.....92
表 2.7.6.19.2.2-1　患者背景（人口統計学的基準値）（10057020）.....150
表 2.7.6.19.2.2-2　患者背景（疾患特性）（10057020）.....152
表 2.7.6.19.2.3-1　治験薬，PALO，デキサメタゾン投与状況（10057020）.....153
表 2.7.6.19.2.4.1-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）（10057020）.....154
表 2.7.6.19.2.4.2-1　時期別の CR 率及び悪心なしの割合（10057020）.....155
表 2.7.6.19.2.4.5-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）［FAS（6 例除外）］（10057020）.....159
表 2.7.6.19.2.4.5-2　時期別の CR 率及び悪心なしの割合［FAS（6 例除外）］（10057020）.....159
表 2.7.6.19.2.5-1　ホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータ（10057020）.....164
表 2.7.6.19.2.5-2　M1，M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータ（10057020）.....165
表 2.7.6.19.2.5-3　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（10057020）.....166
表 2.7.6.19.2.5-4　デキサメタゾンの薬物速度論的パラメータ（10057020）.....167
表 2.7.6.19.2.5-5　NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の 薬物速度論的パラメータの比（10057020）.....168
表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）.....169
表 2.7.6.19.2.6.2-1　有害事象：注射部位反応（non-Existing CVAD）（10057020）.177
表 2.7.6.19.2.6.2-2　副作用：注射部位反応（non-Existing CVAD）（10057020）.....177
表 2.7.6.19.2.6.3-1　重篤な有害事象（10057020）.....179
表 2.7.6.19.2.6.6-1　12 誘導心電図異常の発現割合（10057020）.....180
表 2.7.6.20.2.2.1-1　患者背景（人口統計学的基準値）：単回投与パート（10057030）.....193
表 2.7.6.20.2.2.1-2　患者背景（疾患特性）：単回投与パート（10057030）.....194
表 2.7.6.20.2.2.2-1　患者背景（人口統計学的基準値）：繰り返し投与パート（10057030）.....195
表 2.7.6.20.2.2.2-2　患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（1 コース）（10057030）.....196
表 2.7.6.20.2.2.2-3　患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（2 コース）（10057030）.....197
表 2.7.6.20.2.2.2-4　患者背景（疾患特性）：繰り返し投与パート（3 コース）（10057030）.....198
表 2.7.6.20.2.3.1-1　治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況：単回投与パート（10057030）.....200
表 2.7.6.20.2.3.2-1　治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（10057030）.....201
表 2.7.6.20.2.4.1.1-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）：単回投与パート（10057030）.....204

表 2.7.6.20.2.4.1.2-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析の感度分析）：単回投与パート（10057030）.....204
表 2.7.6.20.2.4.1.3-1　遅発期悪心なしの割合：単回投与パート（10057030）.....205
表 2.7.6.20.2.4.1.3-2　時期別 CR 率の割合：単回投与パート（10057030）.....205
表 2.7.6.20.2.5.1.1-1　有害事象の要約：単回投与パート（10057030）.....207
表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）.....208
表 2.7.6.20.2.5.1.2-1　有害事象の要約：繰り返し投与パート（10057030）.....216
表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）.....218
表 2.7.6.20.2.5.1.2-3　副作用の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）.....231
表 2.7.6.20.2.5.2.1-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：単回投与パート（10057030）.....235
表 2.7.6.20.2.5.2.1-2　副作用の重症度別集計（注射部位反応）：単回投与パート（10057030）.....236
表 2.7.6.20.2.5.2.2-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：繰り返し投与パート（10057030）.....237
表 2.7.6.20.2.5.2.2-2　副作用の重症度別集計（注射部位反応）：繰り返し投与パート（10057030）.....238
表 2.7.6.21.2.2-1　患者背景（人口統計学的基準値）（10057040）.....249
表 2.7.6.21.2.2-2　患者背景（疾患特性）（10057040）.....250
表 2.7.6.21.2.3-1　治験薬，PALO，DEX，AC/EC 投与状況（10057040）.....251
表 2.7.6.21.2.4.1-1　有害事象の要約（10057040）.....253
表 2.7.6.21.2.4.1-2　有害事象の項目ごとの発現割合（10057040）.....254
表 2.7.6.21.2.4.1-3　副作用の項目ごとの発現割合（10057040）.....257
表 2.7.6.21.2.4.2-1　有害事象としての注射部位反応（重症度別集計）（10057040）.....258
表 2.7.6.21.2.4.2-2　副作用としての注射部位反応（重症度別集計）（10057040）.259
表 2.7.6.21.2.4.6-1　時期別 CR 率及び悪心なしの割合（10057040）.....260
表 2.7.6.28-1　治験期間内の死亡例一覧（10057020）.....308

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
Pro-NETU （10057010） （国内） 第 5.3.3.1.1 項	1	Pro-NETU の安全性の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人男性	Day 1：Pro-NETU 118 mg，プラセボ	点滴静脈内投与	12 名	安全性 薬物動態	単回投与	評価
					Day 1：Pro-NETU 235 mg，プラセボ		12 名			
					Day 1：Pro-NETU 353 mg，プラセボ		12 名			
Pro-NETU （PNET-12-23） （海外） 第 5.3.3.1.2 項	1	Pro-NETU の安全性の検討	SAD/SAD-CO パート： 用量漸増 ランダム化 二重盲検（用量コホート内） クロスオーバー （Pro-NETU 118 mg 以上） ダブルダミー	健康成人	Day 1：Pro-NETU 17.6 mg，29.4 mg，59 mg，118 mg，176 mg，235 mg，294 mg，353 mg	点滴静脈内投与	80 名	安全性	単回投与/期	参考
					Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与				
			P-CO パート： ランダム化 二重盲検（用量コホート内） クロスオーバー ダブルダミー		Day 1：Pro-NETU 176 mg，235 mg	点滴静脈内投与	40 名			
					Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与				
			F-CO パート： ランダム化 二重盲検（用量コホート内） クロスオーバー ダブルダミー		Day 1：Pro-NETU 212 mg，259 mg	点滴静脈内投与	40 名			
					Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与				
NETU （NETU-09-21） （海外） 第 5.3.3.1.3 項	1	NETU の放射標識体を用いたマスバランスの検討	非盲検	健康成人男性	Day 1：[^{14}C]-NETU 300 mg	経口投与	6 名	マスバランス 薬物動態	単回投与	参考
NETU （NEPA-14-39） （海外） 第 5.3.3.1.4 項	1	NETU-PALO FDC による CYP3A4 阻害期間の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男性	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg Day 2～4，6，8，10：DEX 8 mg	経口投与	24 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1：DEX 12 mg Day 2～4，6，8，10：DEX 8 mg					

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
NETU （NP16601） （海外） 第 5.3.3.1.5 項	1	NETU 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	Part 1，Day 1～7：NETU 100 mg，プラセボ	経口投与	10 名	安全性 薬物動態	7 日間	参考
					Part 1，Day 1～7：NETU 300 mg，プラセボ		10 名			
					Part 1，Day 1～7：NETU 450 mg，プラセボ		10 名			
					Part 2，Day 1～7：NETU 100 mg，プラセボ		3 名			
					Part 2，Day 1～7：NETU 300 mg，プラセボ		0 名			
NETU （NETU-10-09） （海外） 第 5.3.3.2.1 項	1	NETU-PALO FDC とドセタキセル，エトポシド，シクロホスファミドの相互作用の検討	多施設共同 ランダム化 非盲験 クロスオーバー	抗悪性腫瘍薬投与患者	Group 1，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ ドセタキセル 75～100 mg/m^2	経口投与， 点滴静脈内投与 （用量と同順）	17 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Group 1，Day 1：PALO 0.5 mg＋ ドセタキセル 75～100 mg/m^2					
					Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ エトポシド 35～100 mg/m^2		16 名			
					Group 2，Day 1：PALO 0.5 mg ＋ エトポシド 35～100 mg/m^2					
					Group 3，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ シクロホスファミド 500～1000 mg/m^2		10 名			
					Group 3，Day 1：PALO 0.5 mg＋ シクロホスファミド 500～1000 mg/m^2					
Pro-NETU （NEPA-15-19） （海外） 第 5.3.3.2.2 項	1	Pro-NETU-PALO FDC の薬物動態の検討	多施設共同 非盲検	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）＋DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与 （用量と同順）	36 名	薬物動態	単回投与	参考
					Day 2～4：DEX 8 mg	経口投与				
NETU （NETU-10-10） （海外） 第 5.3.3.3.1 項	1	NETU-PALO FDC の薬物動態の検討	非盲検	肝障害患者及び健康成人	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	36 名	薬物動態	単回投与	参考
Pro-NETU （10057050） （国内） 第 5.3.3.4.1 項	1	Pro-NETU と GRA の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男性	Day 1：Pro-NETU 235 mg＋GRA 40 μg/kg	点滴静脈内投与	22 名	薬物動態	単回投与/期	評価
					Day 1：GRA 40 μg/kg					

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
Pro-NETU （PNET-13-63） （海外） 第 5.3.3.4.2 項	1	Pro-NETU と DEX の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人	投与 A，Day 1：プラセボ ＋DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	30 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					投与 A，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与				
					投与 B，Day 1：Pro-NETU 118 mg＋DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）				
					投与 B，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与				
					投与 C，Day 1：Pro-NETU 176 mg＋DEX 20 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）				
					投与 C，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与				
					投与 D，Day 1：Pro-NETU 235 mg＋DEX 20 mg,	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）				
					投与 D，Day 2～4：DEX 16 mg	経口投与				
NETU （NP16599） （海外） 第 5.3.3.4.3 項	1	NETU とミダゾラム及びエリスロマイシンの相互作用の検討	ランダム化 部分的盲検 クロスオーバー	健康成人	Day 1：NETU 300 mg	経口投与	20 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1：ミダゾラム 7.5 mg					
					Day 1：エリスロマイシン 500 mg					
					Day 1：NETU 300 mg＋ ミダゾラム 7.5 mg					
					Day 1：NETU 300 mg＋ エリスロマイシン 500 mg					
NETU （NETU-06-27） （海外） 第 5.3.3.4.4 項	1	NETU と PALO の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	Day 1：NETU 450 mg	経口投与	18 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1：PALO 0.75 mg					
					Day 1：NETU 450 mg＋PALO 0.75 mg					
NETU （NETU-07-01） （海外） 第 5.3.3.4.5 項	1	NETU とジゴキシンの相互作用の検討	非盲検	健康成人	Day 1：ジゴキシン 1.5 mg Day 8：NETU 450 mg Day 2～12：ジゴキシン 0.25 mg	経口投与	16 名	薬物動態	単回投与	参考

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
NETU （NETU-10-08） （海外） 第 5.3.3.4.6 項	1	NETU-PALO FDC と経口避妊薬の相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人 女性	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋ エチニルエストラジオール 60 µg＋ レボノルゲストレル 300 µg	経口投与	24 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Day 1：エチニルエストラジオール 60 µg＋ レボノルゲストレル 300 µg					
NETU （NETU-10-11） （海外） 第 5.3.3.4.7 項	1	NETU-PALO FDC とケトコナゾール，リファンピシンの相互作用の検討	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	Group 1，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	18 名	薬物動態	単回投与/期	参考
					Group 1，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）， Group 1，Day −2～10：ケトコナゾール 400 mg					
					Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）	経口投与	18 名		単回投与/期	
					Group 2，Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）， Group 2，Day −7～10：リファンピシン 600 mg					
NETU （NETU-07-20） （海外） 第 5.3.4.1.1 項	1	NETU 及び PALO の ECG への影響（Thorough QT 試験）	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 （非盲検実薬対照） ダブルダミー 並行群間	健康成人	Day 1：NETU プラセボ ＋PALO プラセボ	経口投与	50 名	心電図評価（QTcI）	単回投与	参考
					Day 1：NETU 200 mg＋PALO 0.5 mg		51 名			
					Day 1：NETU 600 mg＋PALO 1.5 mg		50 名			
					Day 1：モキシフロキサシン 400 mg		49 名			
NETU （NETU-06-08） （海外） 第 5.3.4.1.2 項	1	血漿中 NETU 濃度と NK_1 受容体占有率の関連の検討	ランダム化 非盲検	健康成人 男性	Day 1：NETU 100 mg	経口投与	3 名	ヒト脳内 NK_1 受容体占有率	単回投与	参考
					Day 1：NETU 300 mg		2 名			
					Day 1：NETU 450 mg		3 名			
NETU （NP16602） （海外） 第 5.3.4.1.3 項	1	アポモルヒネ誘発嘔吐時の NETU の制吐作用の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	Day 1：NETU 100 mg，プラセボ ＋ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 24 hr）	経口投与，皮下注射 （用量と同順）	8 名	薬力学 薬物動態	単回投与	参考
					Day 1：NETU 300 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 12 hr）		8 名			
					Day 1：NETU 450 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 12 hr）		8 名			
					Day 1：NETU 100 mg，プラセボ+ アポモルヒネ 50 µg/kg（NETU 投与後 8 hr）		8 名			

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
Pro-NETU （10057020） （国内） 第 5.3.5.1.1 項	2	Pro-NETU の用量設定試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU 81 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	199 名	全期間 CR 率	単回投与	評価
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				
					Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	198 名			
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				
					Day 1：プラセボ + PALO 0.75 mg + DEX 13.2 mg	点滴静脈内投与，点滴静脈内投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与（用量と同順）	197 名			
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				
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	397 名	全期間 CR 率	単回投与（1 コース）	評価
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				
					Day 1：ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	398 名			
					Day 2～4：DEX 6.6 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与				
			繰り返し投与パート： 多施設共同 非盲検 非対照	単回投与パートを終了した HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU 235 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	点滴静脈内投与	129 名	安全性	単回投与/最大 4 コース（単回投与パート含む）	
					Day 2～4：DEX 6.6 mg，又は DEX 8 mg	静脈内投与又は点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）				

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験 デザイン	対象	用法・用量		登録 例数	主要 評価項目	被験薬の 投与期間	資料 区分
Pro-NETU （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	評価
					Day 1：ホスアプレピタント 150 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg		50 名			
NETU （10052020） （国内） 第 5.3.5.1.4 項	2	NETU の用量設定試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 非対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 投与患者	Day 1：NETU 30 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	134 名	全期間 CR 率	単回投与	参考
					Day 2～4：DEX 8 mg					
					Day 1：NETU 100 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	136 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
					Day 1：NETU 300 mg + PALO 0.75 mg + DEX 9.9 mg	経口投与，静脈内投与又は点滴静脈内投与	134 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
NETU （NETU-07-07） （海外） 第 5.3.5.1.5 項	2	NETU の用量設定試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 投与患者	Day 1：PALO 0.5 mg + DEX 20 mg	経口投与	136 名	全期間 CR 率	単回投与	参考
					Day 2～4：DEX 16 mg					
					Day 1：NETU 100 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		135 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
					Day 1：NETU 200 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		142 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
					Day 1：NETU 300 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg		143 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
					Day 1：アプレピタント 125 mg + オンダンセトロン 32 mg + DEX 12 mg	経口投与，静脈内投与，経口投与 （用量と同順）	138 名			
					Day 2～3：アプレピタント 80 mg + DEX 8 mg					
					Day 4：DEX 8 mg	経口投与				

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

被験薬 （試験番号） （地域） 添付場所	開発相	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量		登録例数	主要評価項目	被験薬の投与期間	資料区分
Pro-NETU （NEPA-15-18） （海外） 第 5.3.5.1.6 項	3	Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 投与患者	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）＋DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	203 名	安全性	単回投与/最大 4 コース（14 週）	参考
					Day 2～4：DEX 8 mg	経口投与				
					Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg	経口投与	202 名			
					Day 2～4：DEX 8 mg					
NETU （NETU-08-18） （海外） 第 5.3.5.1.7 項	3	NETU-PALO FDC の PALO に対する優越性検証試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	MEC 投与患者	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg	経口投与	726 名	1 コースの遅発期 CR 率	単回投与 ただし，組み入れ/除外基準に合致していれば繰り返し投与が可能	参考
					Day 1：PALO 0.5 mg＋DEX 20 mg		729 名			
NETU （NETU-10-29） （海外） 第 5.3.5.1.8 項	3	NETU-PALO FDC の安全性試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	HEC 及び MEC 投与患者	Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg	経口投与	309 名	安全性	単回投与 ただし，繰り返し投与が可能.	参考
					Day 2～4：DEX 8 mg（HEC 投与患者のみ）					
					Day 1：アプレピタント 125 mg＋PALO 0.5 mg＋DEX 12 mg		104 名			
					Day 2～3：アプレピタント 80 mg＋DEX 8 mg（HEC 投与患者のみ）					
Pro-NETU （NEPA-17-05） （海外） 第 5.3.5.1.9 項	3	Pro-NETU-PALO FDC の安全性試験	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	AC/EC 投与女性乳癌患者	Day 1：Pro-NETU-PALO FDC（235 mg/0.25 mg）＋DEX 12 mg	点滴静脈内投与，経口投与（用量と同順）	202 名	安全性	単回投与/最大 4 コース（14 週）	参考
					Day 1：NETU-PALO FDC（300 mg/0.5 mg）＋DEX 12 mg	経口投与	202 名			

Pro-NETU：ホスネツピタント塩化物塩酸塩（Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した），NETU：ネツピタント，PALO：パロノセトロン塩酸塩，FDC：用量固定配合剤，SAD：single ascending dose，SAD-CO：single ascending dose crossover extension，P-CO：pilot crossover，F-CO：final crossover，CYP：シトクロム P450，DEX：デキサメタゾン，HEC：高度催吐性抗悪性腫瘍薬，GRA：グラニセトロン塩酸塩，MEC：中等度催吐性抗悪性腫瘍薬，ECG：12 誘導心電図，QTcI：Individually heart rate corrected QT interval，NK_1：Neurokinin 1，CR：嘔吐完全抑制［Complete response：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］，CDDP：シスプラチン，AC：ドキソルビシン ＋ シクロホスファミド，EC：エピルビシン ＋ シクロホスファミド
全期間：HEC 投与後 0～120 時間，遅発期：MEC 投与後 25～120 時間

2.7.6.1　10057010 試験

2.7.6.1.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>健康成人を対象とした Pro-NETU 臨床第 1 相試験－単回投与試験－</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20■年■月■日（最初の被験者の同意取得日）
20■年■月■日（最後の被験者の最終観察日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>・　健康成人男性を対象とし，Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）を単回点滴静脈内投与した際の安全性を検討する．
・　本剤単回点滴静脈内投与後のホスネツピタント（未変化体），ネツピタント（NETU）及びその代謝物の薬物動態を検討する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>・　試験デザイン
単独施設，プラセボ対照，用量漸増試験
・　試験の方法
ステップごと（ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg）に治験薬割付責任者がランダム化の方法を用い，被験者を Pro-NETU 群，プラセボ群に割り付けることとした．最小用量（118 mg）から点滴静脈内投与を開始し，ステップごとに安全性を評価した上で，次ステップへ移行する用量漸増試験で，プラセボ群を対照にランダムに割り付け，盲検下で実施することとした．</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：36 名（安全性解析対象集団として）
解析時：36 名が登録され，すべての被験者が治験薬を投与され，試験を完了した．
<table>
<tr><th></th><th>ステップ 1
Pro-NETU
118 mg</th><th>ステップ 2
Pro-NETU
235 mg</th><th>ステップ 3
Pro-NETU
353 mg</th><th>全ステップ
プラセボ</th></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団
（36 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>12 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価対象例
（22 名）</td><td>8 名</td><td>7 名</td><td>7 名</td><td>－</td></tr>
</table>
各ステップで Pro-NETU 群：8 名，プラセボ 群：4 名とした．なお，プラセボ群 12 名は薬物動態評価除外とした．</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の対象とした．
(1)　同意取得時の年齢が満 20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性
(2)　スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上で，かつ Body mass index（BMI）［体重(kg)／{身長(m)}^{2}］が 18.5～25.0 の範囲にある被験者
(3)　文書による本人の同意が得られている被験者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>以下のいずれかの基準に該当する被験者は，本試験の対象から除外した．
(1)　薬物アレルギーを有する又はその既往のある被験者
(2)　治療を要する又は治療が継続されている合併症を有する被験者
(3)　肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害等），腎・泌尿器疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等），心血管系疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等），血液疾患（汎血球減少症，白血球減少症等），呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，慢性気管</td></tr>
</table>

	支炎等），消化器疾患（重篤な消化性潰瘍，逆流性食道炎等），神経・精神疾患（統合失調症，認知症等），免疫・アレルギー疾患（膠原病等），代謝・内分泌系疾患又は悪性腫瘍などの臨床上問題となる既往歴を有する被験者 (4) 治験薬投与前 90 日以内の手術歴を有する被験者 (5) 活動性の感染症を有する被験者 (6) スクリーニング検査，投与前日検査及び投与直前検査時に，以下のいずれかに該当する被験者（安静時臥位にて測定） ・収縮期血圧：90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上 ・拡張期血圧：40 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上 ・脈拍数：50 回/分未満又は 100 回/分以上 ・体温（腋窩）：35.0°C 未満又は 37.0°C 以上 (7) トルサード・ド・ポアント（TdP）に対する危険因子（心不全，低カリウム血症の合併，QT 延長症候群の家族歴等）を有する被験者 (8) スクリーニング検査及び投与前日検査時の 12 誘導心電図検査において，いずれの検査でも補正 QT 間隔（QTc）［Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB），Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）］が 450 msec を超える又は治療若しくは継続した観察が必要な所見を有する被験者，あるいは投与直前検査時の 12 誘導心電図検査において，QTc（QTcB，QTcF）が 450 msec を越える被験者 (9) スクリーニング検査，投与前日検査及び投与直前検査時のカラードプラ超音波検査において，血栓塞栓性の事象が認められた被験者 (10) 治験薬投与前 14 日以内に薬剤［一般用医薬品（OTC 薬）を含む．ただし，局所作用を目的とした外用剤を除く］を使用した被験者 (11) 過去に NETU 又は本剤を投与されたことのある被験者 (12) 治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はセントジョーンズワートを含有する飲食物を摂取した被験者 (13) 治験薬投与前 48 時間以内にアルコール又はカフェイン含有飲料を摂取した被験者 (14) アルコール依存又は薬物依存の既往のある被験者，及びスクリーニング検査，投与前日検査時のアルコール呼気試験及びスクリーニング検査時の薬物検査の結果，アルコール依存又は薬物依存の可能性のある被験者 (15) 治験薬投与前 90 日以内に喫煙した被験者 (16) 治験薬投与前 90 日以内に 200 mL 以上の採血又は供血を行った被験者 (17) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査［B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原抗体，梅毒血清反応］において，陽性を示した被験者 (18) スクリーニング検査及び投与前日検査時の臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定性）］並びにスクリーニング検査時の臨床検査（凝固検査，溶血検査）において，施設基準値を逸脱し，かつ治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した被験者 (19) 治験薬投与前 180 日以内に他の試験に参加した被験者 (20) 治験期間中避妊することに同意しない被験者 (21) その他，治験担当医師が試験の対象として不適当と判断した被験者

<table>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>

用法・用量：

＜用法＞

Pro-NETU 群：5%ブドウ糖液を用いて本剤を 2.4 mg/mL になるよう調製し，30 分かけて単回点滴静脈内投与することとした．

プラセボ群：規定量の 5%ブドウ糖液を 30 分かけて単回点滴静脈内投与することとした．

治験薬は治験薬調製者によって調製され，調製後の本剤とそのプラセボは，いずれも外観上識別不能であった．

＜用量＞

被験者数は各ステップ Pro-NETU 群 8 名及びプラセボ群 4 名の計 12 名とした．

<table>
<tr><td></td><td>ステップ 1</td><td>ステップ 2</td><td>ステップ 3</td></tr>
<tr><td>本剤投与量</td><td>118 mg</td><td>235 mg</td><td>353 mg</td></tr>
<tr><td>投与液量</td><td>50 mL</td><td>100 mL</td><td>150 mL</td></tr>
<tr><td>投与濃度</td><td colspan="3">2.4 mg/mL</td></tr>
<tr><td>投与時間</td><td colspan="3">30 分</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>Pro-NETU 群：8 名
プラセボ 群：4 名</td><td>Pro-NETU 群：8 名
プラセボ 群：4 名</td><td>Pro-NETU 群：8 名
プラセボ 群：4 名</td></tr>
</table>

ロット番号：

本剤：SP402J01A

プラセボ：市販のブドウ糖注射液（5%）

</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>

薬物動態の評価：

血漿中ホスネツピタント（未変化体），NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の濃度測定値を用いて，主に以下に示す薬物速度論的パラメータ（PK パラメータ）を算出した．

・　最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）

・　最高血漿中濃度（C_{max}）

・　血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）

・　消失半減期（$T_{1/2}$）

・　全身クリアランス（CL_{tot}）（ホスネツピタントのみ算出）

・　定常状態の分布容積（V_{ss}）（ホスネツピタントのみ算出）

有効性の評価：

本試験では，有効性の評価項目を設定しなかった．

安全性の評価：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），凝固検査，溶血検査，バイタルサイン，12 誘導心電図所見，超音波検査所見，身体所見及び体重を評価した．なお，有害事象は，治験薬投与開始日から観察期間終了日検査の終了時まで収集した．

有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE ver.4.0，日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版）の基準を用いて評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した．

1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

</td></tr>
</table>

解析方法

解析対象集団の定義

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．

解析対象集団	定義
割付例	本試験に割付けられたすべての被験者の集団
適格例	割付例のうち，組み入れ基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者の集団
安全性解析対象集団	割付例のうち，治験薬が少量でも投与された被験者の集団
薬物動態評価対象例	組み入れ基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者のうち，本剤が投与され，薬物動態の評価が適切に実施できた被験者

(1)　薬物動態の解析

薬物動態の解析は，薬物動態評価対象例を対象として実施した．

血漿中ホスネツピタント，NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）の濃度測定値を用いて PK パラメータを算出した．血漿中ホスネツピタント，NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）濃度に関して，投与量ごとに各測定時点の平均値及び標準偏差を算出し，これらの PK パラメータに関しても，投与量ごとに平均値及び標準偏差を算出した．また，C_{max} 及び AUC の用量比例性も検討した．

(2)　安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として，主に以下の解析を行った．信頼区間は F 分布に基づく正確な方法により求めた．

1）有害事象

Pro-NETU 群について，投与量ごとに以下の解析を行った．

・　有害事象の発現割合及び両側 95%信頼区間を算出した．
・　有害事象項目ごとに程度別，因果関係別，重篤度別の発現割合を算出した．
・　治験薬投与開始から観察期間終了日までに生じたすべての有害事象について，種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰，コメントの一覧表を作成した．

各ステップのプラセボを併合した群について，Pro-NETU 群と同様の解析を行った．

2）副作用

有害事象と同様の解析を行った．

3）超音波検査，凝固検査，溶血検査

Pro-NETU 群について，投与量ごとに以下の解析を行った．

・　超音波検査の異常の有無の頻度集計を行った．
・　凝固検査の各検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した．
・　溶血検査の各検査項目（定量）の各評価時点の要約統計量を算出した．
・　溶血検査の各検査項目（定性）の各評価時点の頻度集計を行った．

各ステップのプラセボを併合した群において，Pro-NETU 群と同様の解析を行った．

4）臨床検査値

Pro-NETU 群について，投与量ごとに以下の解析を行った．

・　各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した．
・　各臨床検査項目の各被験者の推移図を作成した．
・　各臨床検査項目の異常変動を示した被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出した．

各ステップのプラセボを併合した群において，Pro-NETU 群と同様の解析を行った．

	5）血圧，脈拍数，体温 Pro-NETU 群について，投与量ごとに以下の解析を行った． ・ 収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温（腋窩）の各評価時点の要約統計量を算出した． ・ 収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温（腋窩）の異常変動を示した被験者の割合及び両側95%信頼区間を算出した． 各ステップのプラセボを併合した群において，Pro-NETU 群と同様の解析を行った． 6）12 誘導心電図 Pro-NETU 群について，投与量ごとに以下の解析を行った． なお，QTc は QTcF 値及び QTcB 値をそれぞれ算出した． ・ QTcF 値及び QTcB 値について各評価時点における投与直前値からの変化量の要約統計量を算出した． ・ 各評価時点における QTcF 値及び QTcB 値を「≤ 450 msec，＞ 450 msec かつ≤ 480 msec，＞ 480 msec かつ≤ 500 msec，＞ 500 msec」に分けて，頻度集計を行った． ・ 各評価時点における QTcF 値及び QTcB 値の投与直前値からの変化量を「≤ 30 msec，＞ 30 msec かつ≤ 60 msec，＞ 60 msec」に分けて，頻度集計を行った． ・ 心拍数の各評価時点の要約統計量を算出した． ・ QTcF 値，QTcB 値及び心拍数の異常変動を示した被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出した． ・ QTcF 値，QTcB 値及び心拍数の異常変動を示した被験者の一覧表を作成した． 各ステップのプラセボを併合した群について，Pro-NETU 群と同様の解析を行った．

2.7.6.1.2　結果の概要

2.7.6.1.2.1　試験対象被験者

割付例は，各ステップ 12 名で合計 36 名であった．割付例の内訳は Pro-NETU 群がステップ 1（118 mg），ステップ 2（235 mg）及びステップ 3（353 mg）の各ステップ 8 名，プラセボ群が各ステップ 4 名の計 12 名であった．割付例に不適格例はなく，各群のすべての被験者が適格例であった．割付例 36 名のすべての被験者に治験薬が投与された．

安全性解析対象集団は，Pro-NETU 群が各ステップ 8 名の計 24 名，プラセボ群が各ステップ 4 名の計 12 名であり，36 名のすべての被験者で治験薬投与を完了した．

薬物動態評価対象例は Pro-NETU 群で治験薬の血管外漏出により対象から除外された 2 名を除く 22 名であった．プラセボ群 12 名は薬物動態評価除外とした．

2.7.6.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.1.2.2-1 に示した．

表 2.7.6.1.2.2-1　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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[歳]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[cm]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[kg]	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 2.7.6.1.2.2-1　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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[kg/m^2]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[mmHg]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[mmHg]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[回/分]	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 2.7.6.1.2.2-1　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
体温	例数	8	4	8	4	8	4	12
[°C]	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	例数	8	4	8	4	8	4	12
[回/分]	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	≦450	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
[msec]	>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 2.7.6.1.2.2-1　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	
QTcB 間隔	≦450	8	(100.0)	4	(100.0)	8	(100.0)	4	(100.0)	8	(100.0)	4	(100.0)	12	(100.0)
[msec]	>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	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	
カラードプラ超音波検査	無	8	(100.0)	4	(100.0)	8	(100.0)	4	(100.0)	8	(100.0)	4	(100.0)	12	(100.0)
血栓塞栓性の事象	有	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

2.7.6.1.2.3　投与状況

本剤の投与は，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 名であり，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．

安全性解析対象集団のうち 3 名で治験薬投与の中断を認めた．中断した 3 名はいずれも規定の投与時間（30 分）で投与できず，投与終了までにそれぞれ 32 分，36 分及び 42 分を要した．

2.7.6.1.2.4　有効性の結果

本試験では，有効性を検討しなかった．

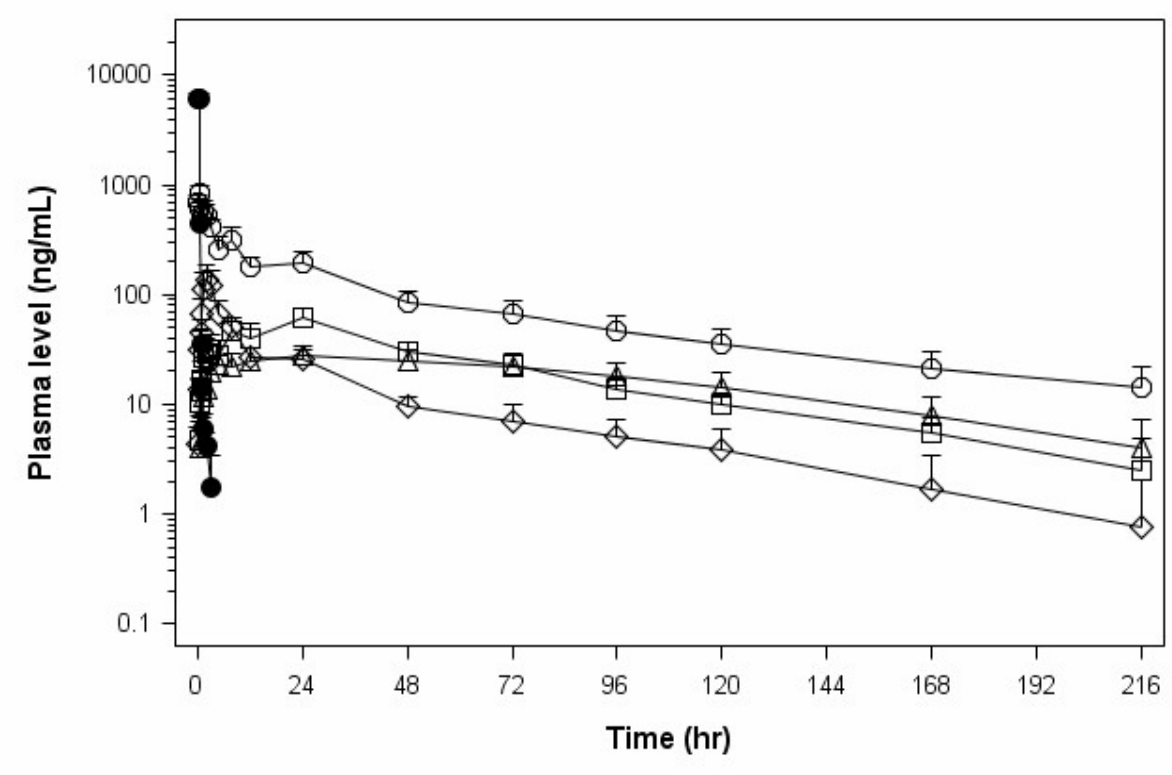
2.7.6.1.2.5　薬物動態の結果

2.7.6.1.2.5.1　薬物濃度

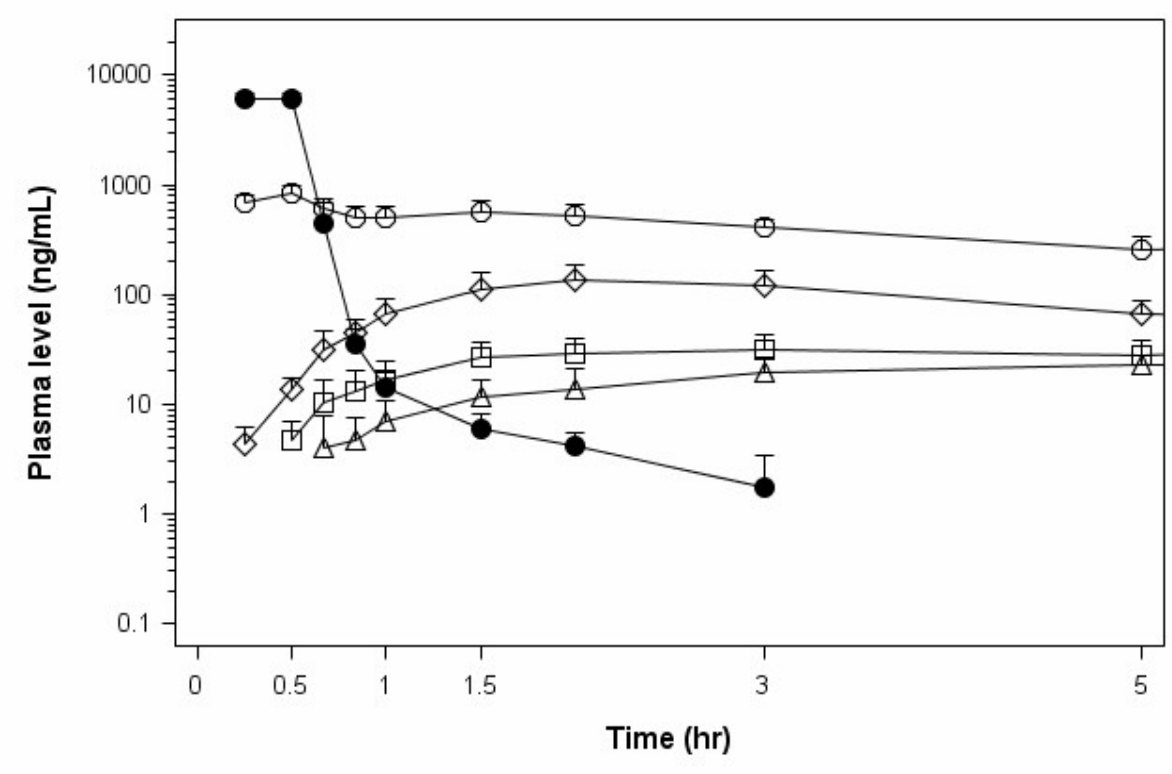
ステップ 2 での血漿中ホスネツピタント，NETU，M1，M2 及び M3 濃度を図 2.7.6.1.2.5.1-1 に示した．

血漿中のホスネツピタントは投与開始 15～30 分で最高濃度に達した後，速やかに消失し，遅くとも投与開始 5 時間後には定量下限値（2.000 ng/mL）未満となった．一方，NETU は投与開始 30 分で最高濃度に達した後，緩徐に消失し，最終時点である投与開始 216 時間後でも定量下限値（2.000 ng/mL）を上回る濃度を認めた．M1，M2 及び M3 も NETU と同様に緩徐な消失を認めた．ホスネツピタント，NETU，M1，M2 及び M3 は，いずれも投与量（118～353 mg）に応じた血漿中濃度の上昇を認めた．また，いずれの投与量でも投与終了後 NETU の血漿中濃度はホスネツピタント，M1，M2 及び M3 よりも明らかに高く推移した．

（～投与開始 216 時間）



（～投与開始 5 時間）



●：ホスネツピタント，○：NETU，△：M1，◇：M2，□：M3，平均+標準偏差（N=7）
解析対象集団：薬物動態評価対象例
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 図 11.4.2.1-2

図 2.7.6.1.2.5.1-1　ステップ 2（235 mg）での平均血漿中濃度推移（10057010）

2.7.6.1.2.5.2　　薬物速度論的パラメータ

各ステップでの PK パラメータを表 2.7.6.1.2.5.2-1～表 2.7.6.1.2.5.2-5 に示した．また，NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）比を表 2.7.6.1.2.5.2-6 に示した．

ホスネツピタントの薬物動態として，投与量 118，235 及び 353 mg での C_{max} はそれぞれ 3429.6 ± 450.4，6290.8 ± 680.9 及び 8742.4 ± 1665.7 ng/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 1557 ± 198，2896 ± 320 及び 3970 ± 744 ng•hr/mL であり，投与量に応じた曝露量の上昇を認めた．投与量 118，235 及び 353 mg での $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.26 ± 0.33，0.96 ± 0.45 及び 0.97 ± 0.27 時間であった．投与量 118～353 mg での CL_{tot} は 76.6～92.0 L/hr，V_{ss} は 9.6～12.2 L であり，これらのパラメータに対して用量間に顕著な違いを認めなかった．また，NETU に対するホスネツピタントの AUC_{inf} 比は 0.15～0.27 であった．

NETU の薬物動態として，投与量 118，235 及び 353 mg での C_{max} はそれぞれ 344.2 ± 61.7，852.3 ± 137.5 及び 1160.4 ± 288.6 ng/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 6196 ± 1531，17718 ± 4067 及び 25944 ± 4562 ng•hr/mL であり，投与量に応じた曝露量の上昇を認めた．$T_{1/2}$ は投与量 118，235 及び 353 mg でそれぞれ 68.63 ± 19.76，70.43 ± 22.30 及び 68.59 ± 14.69 時間であった．

M1，M2 及び M3 の薬物動態として，いずれも投与量の増加に応じた曝露量［C_{max}，投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{inf}］の上昇を認め，$T_{1/2}$ はそれぞれ 57.47～65.79，30.48～64.02 及び 37.49～58.92 時間であった．また，NETU に対する M1，M2 及び M3 の AUC_{inf} 比はそれぞれ 0.21～0.23，0.12～0.15 及び 0.24～0.25 であった．

表 2.7.6.1.2.5.2-1　ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ（10057010）

ステップ		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)
1	平均値	0.34	3429.6	8.7635	0.26	1556	1557	76.6	9.6
	標準偏差	0.13	450.4	7.6901	0.33	198	198	8.6	1.4
	CV（%）	37.6	13.1	87.8	125.9	12.8	12.7	11.2	15.1
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
2	平均値	0.36	6290.8	0.9282	0.96	2892	2896	82.2	10.9
	標準偏差	0.13	680.9	0.5978	0.45	320	320	8.7	1.6
	CV（%）	37.4	10.8	64.4	46.4	11.1	11.0	10.6	15.1
	N	7	7	7	7	7	7	7	7
3	平均値	0.43	8742.4	0.8102	0.97	3964	3970	92.0	12.2
	標準偏差	0.12	1665.7	0.4023	0.27	743	744	18.6	2.6
	CV（%）	28.5	19.1	49.7	27.7	18.7	18.7	20.3	21.3
	N	7	7	7	7	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg
λ_z：消失速度定数，CV：変動係数
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-1

表 2.7.6.1.2.5.2-2　NETU の薬物速度論的パラメータ（10057010）

ステップ		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
1	平均値	0.52	344.2	0.0110	68.63	5706	6196
	標準偏差	0.06	61.7	0.0036	19.76	1271	1531
	CV（%）	11.5	17.9	32.7	28.8	22.3	24.7
	N	8	8	8	8	8	8
2	平均値	0.52	852.3	0.0107	70.43	16110	17718
	標準偏差	0.06	137.5	0.0033	22.30	3196	4067
	CV（%）	12.3	16.1	30.9	31.7	19.8	23.0
	N	7	7	7	7	7	7
3	平均値	0.64	1160.4	0.0106	68.59	23623	25944
	標準偏差	0.38	288.6	0.0024	14.69	3550	4562
	CV（%）	58.8	24.9	22.6	21.4	15.0	17.6
	N	7	7	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg
λ_z：消失速度定数，CV：変動係数
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-2

表 2.7.6.1.2.5.2-3　M1 の薬物速度論的パラメータ（10057010）

ステップ		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
1	平均値	33.0	10.9	0.0111	65.79	1146	1412
	標準偏差	12.4	2.4	0.0027	15.21	317	312
	CV（%）	37.6	21.6	24.3	23.1	27.7	22.1
	N	8	8	8	8	8	8
2	平均値	25.7	27.7	0.0127	57.47	3383	3829
	標準偏差	10.8	7.1	0.0031	13.23	1042	1249
	CV（%）	42.0	25.7	24.1	23.0	30.8	32.6
	N	7	7	7	7	7	7
3	平均値	26.4	39.9	0.0117	63.16	5162	5911
	標準偏差	16.4	7.8	0.0029	19.02	777	982
	CV（%）	62.1	19.6	24.8	30.1	15.1	16.6
	N	7	7	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg
λ_z：消失速度定数，CV：変動係数
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-3

表 2.7.6.1.2.5.2-4　M2 の薬物速度論的パラメータ（10057010）

ステップ		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (1hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
1	平均値	3.0	48.9	0.0287	30.48	643	743
	標準偏差	0.9	13.0	0.0133	16.78	192	221
	CV（%）	30.9	26.5	46.2	55.1	29.9	29.8
	N	8	8	8	8	8	8
2	平均値	2.1	139.3	0.0120	64.02	2103	2374
	標準偏差	0.4	47.1	0.0055	16.57	466	487
	CV（%）	17.6	33.8	45.5	25.9	22.2	20.5
	N	7	7	7	7	7	7
3	平均値	2.4	223.8	0.0121	60.08	3621	3866
	標準偏差	0.6	55.7	0.0027	14.72	825	804
	CV（%）	26.6	24.9	22.7	24.5	22.8	20.8
	N	7	7	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg
λ_z：消失速度定数，CV：変動係数
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-4

表 2.7.6.1.2.5.2-5　M3 の薬物速度論的パラメータ（10057010）

ステップ		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
1	平均値	20.0	21.3	0.0202	37.49	1203	1440
	標準偏差	7.4	7.0	0.0068	11.57	363	281
	CV（%）	37.0	32.7	33.6	30.9	30.2	19.5
	N	8	8	7	7	8	7
2	平均値	22.3	63.0	0.0135	54.06	4007	4321
	標準偏差	4.5	13.7	0.0032	12.58	804	881
	CV（%）	20.4	21.8	23.7	23.3	20.1	20.4
	N	7	7	7	7	7	7
3	平均値	24.0	82.5	0.0120	58.92	5771	6211
	標準偏差	0.0	31.4	0.0021	9.16	1875	1985
	CV（%）	0.0	38.0	17.6	15.5	32.5	32.0
	N	7	7	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
ステップ 1：118 mg，ステップ 2：235 mg，ステップ 3：353 mg
λ_z：消失速度定数，CV：変動係数
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-5

表 2.7.6.1.2.5.2-6　NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の AUC_{inf} の比（10057010）

ステップ	投与量		NETU に対する AUC_{inf} 比			
			ホスネツピタント	M1	M2	M3
1	118 mg	平均値	0.27	0.23	0.12	0.24
		標準偏差	0.07	0.02	0.03	0.04
		CV（%）	25.8	10.4	28.2	18.6
		N	8	8	8	7
2	235 mg	平均値	0.17	0.21	0.14	0.25
		標準偏差	0.06	0.04	0.05	0.05
		CV（%）	32.0	19.0	37.0	20.7
		N	7	7	7	7
3	353 mg	平均値	0.15	0.23	0.15	0.24
		標準偏差	0.02	0.03	0.04	0.06
		CV（%）	15.8	13.3	26.8	27.0
		N	7	7	7	7

解析対象集団：薬物動態評価対象例
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.2-6

2.7.6.1.2.5.3　用量比例性

線形モデルによる用量比例性の評価結果を表 2.7.6.1.2.5.3-1～表 2.7.6.1.2.5.3-5 に示した.

ホスネツピタント，NETU，M1 及び M3 について，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} のいずれも，あてはまりの欠如（LOF）検定が有意ではなく，切片の 95%信頼区間が 0 を含んだことから，これらのパラメータは用量比例的と判定した．M2 について，C_{max} は LOF 検定が有意ではなく，切片の 95%信頼区間が 0 を含んだことから用量比例的であったが，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，LOF 検定が有意ではなかったものの，切片の 95%信頼区間が 0 を含まなかったことから用量比例的ではないと判定した.

表 2.7.6.1.2.5.3-1　線形モデルによる用量比例性の評価（ホスネツピタント）（10057010）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例
Y=α＋β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）
R^2：coefficient of determination, LOF：Lack-of-fit
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-1

表 2.7.6.1.2.5.3-2　線形モデルによる用量比例性の評価（NETU）（10057010）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例
Y=α＋β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）
R^2：coefficient of determination, LOF：Lack-of-fit
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-2

表 2.7.6.1.2.5.3-3　線形モデルによる用量比例性の評価（M1）（10057010）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例
Y=α＋β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）
R^2：coefficient of determination, LOF：Lack-of-fit
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-3

表 2.7.6.1.2.5.3-4　線形モデルによる用量比例性の評価（M2）（10057010）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例
Y=α+β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）
R^2：coefficient of determination, LOF：Lack-of-fit
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-4

表 2.7.6.1.2.5.3-5　線形モデルによる用量比例性の評価（M3）（10057010）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例
Y=α＋β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）
R^2：coefficient of determination, LOF：Lack-of-fit
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 11.4.2.3.1-5

2.7.6.1.2.6　安全性の結果

2.7.6.1.2.6.1　有害事象及び副作用

有害事象の発現割合を表 2.7.6.1.2.6.1-1 に示した.

Pro-NETU 群で発現した有害事象は，ステップ 1（118 mg）で血管穿刺部位血栓 3 名（37.5%），下痢 2 名（25.0%）及び背部痛 1 名（12.5%），ステップ 2（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%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 1 名（12.5%）及び尿中血陽性 1 名（12.5%），ステップ 3（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 2.7.6.1.2.6.1-1　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
MedDRA Ver.16.1	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
MedDRA: ICH 国際医薬用語集
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.2.3.1.1-1

副作用の発現割合を表 2.7.6.1.2.6.1-2 に示した.

Pro-NETU 群で発現した副作用は，ステップ 1（118 mg）で下痢が 2 名（25%），ステップ 2（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（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 2.7.6.1.2.6.1-2　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
MedDRA: ICH 国際医薬用語集
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.2.3.2.2-1

2.7.6.1.2.6.2　死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象

本試験では，死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象を認めなかった.

2.7.6.1.2.6.3　臨床検査値

ステップ 2（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（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.

また，プラセボ群で異常変動が認められた ALT は投与後 9 日で最高値（72 U/L）を示し，Pro-NETU 群で発現した ALT 増加と同様に推移した.

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（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（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．また，各ステップを併合したプラセボ群で，尿検査値の推移（クロス集計）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（クロス集計）に異常を認めなかった．

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．

2.7.6.1.2.6.4　バイタルサイン

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（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．

2.7.6.1.2.6.5　12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の頻度集計を表 2.7.6.1.2.6.5-1 に，12 誘導心電図（QTcF 値，QTcB 値）変化量の頻度集計を解析対象集団：安全性解析対象集団

Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，ステップ 1（130 mg）はステップ 1（118 mg），ステップ 2（260 mg）はステップ 2（235 mg），ステップ 3（390 mg）はステップ（353 mg）と読み替える
第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.5.2-1

表 2.7.6.1.2.6.5-2 に示した．

各ステップの Pro-NETU 群，プラセボ群で 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変動を認めなかった．

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 235 mg（ステップ 2）を投与された被験者の 1 名（12.5%）及び 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 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 の測定値は臨床上問題とならなかった．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 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 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，臨床上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．

表 2.7.6.1.2.6.5-1　12 誘導心電図検査の頻度集計（10057010）

QTcF[msec] 測定値

ステップ	群	時期	対象例数	例数(%)							
				≦450 msec		>450 msecかつ≦480 msec		>480 msecかつ≦500 msec		>500 msec	
ステップ 1 (130 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 2 (260 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	7	(87.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 3 (390 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	7	(87.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全ステップ	プラセボ群	投与前	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		30 min	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1.2.6.5-1　12 誘導心電図検査の頻度集計（10057010）（続き）

QTcB[msec] 測定値

ステップ	群	時期	対象例数	例数(%)			
				≦450 msec	>450 msecかつ≦480 msec	>480 msecかつ≦500 msec	>500 msec
ステップ 1 (130 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステップ 2 (260 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステップ 3 (390 mg)	Pro-NETU群	投与前	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	8	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	投与前	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ステップ	プラセボ群	投与前	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		30 min	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 2	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 3	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 4	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 5	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 10	12	11 (91.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Day 14	12	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，ステップ 1（130 mg）はステップ 1（118 mg），ステップ 2（260 mg）はステップ 2（235 mg），ステップ 3（390 mg）はステップ（353 mg）と読み替える

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.5.2-1

表 2.7.6.1.2.6.5-2　12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057010）

QTcF[msec] 変化量

ステップ	群	時期	対象例数	例数(%)					
				≦30 msec		>30 msecかつ≦60 msec		>60 msec	
ステップ 1 (130 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 2 (260 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 3 (390 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	7	(87.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全ステップ	プラセボ群	30 min	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1.2.6.5-2　12 誘導心電図：変化量の頻度集計（10057010）（続き）

QTcB[msec] 変化量

ステップ	群	時期	対象例数	例数(%)					
				≦30 msec		>30 msecかつ≦60 msec		>60 msec	
ステップ 1 (130 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 2 (260 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ステップ 3 (390 mg)	Pro-NETU群	30 min	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	8	7	(87.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
		Day 14	8	7	(87.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
	プラセボ群	30 min	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	4	3	(75.0)	1	(25.0)	0	(0.0)
全ステップ	プラセボ群	30 min	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 2	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 3	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 4	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 5	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 10	12	12	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Day 14	12	11	(91.7)	1	(8.3)	0	(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，ステップ 1（130 mg）はステップ 1（118 mg），ステップ 2（260 mg）はステップ 2（235 mg），ステップ 3（390 mg）はステップ（353 mg）と読み替える

第 5.3.3.1.1 項 10057010 CSR 表 12.5.2-2

2.7.6.1.2.6.6　超音波検査

治験薬投与静脈及び採血静脈（治験薬を投与した腕の対側）に対して実施された両腕の超音波検査により，ステップ 1（118 mg）で 3 名（37.5%），ステップ 2（235 mg）で 6 名（75.0%），ステップ 3（353 mg）で 5 名（62.5%）に血管穿刺部位血栓を認めた．また，各ステップを併合したプラセボ群で 7 名（58.3%）に血管穿刺部位血栓を認めた．血栓は血管径 2.5～6.3 mm の表在静脈に発現し，血栓の性状として長径の最大値は本剤 118 mg で 14.4 mm，235 mg で 18.3 mm，353 mg で 30.7 mm 及びプラセボで 31.3 mm であった．すべての血栓は採血静脈の血管穿刺部位に発現し，症状を認めなかった．

2.7.6.1.3　結論

単回点滴静脈内投与後のホスネツピタントは活性本体である NETU に速やかに変換され，変換後の NETU は 68.59～70.43 時間の半減期で血漿から緩徐に消失した．線形モデル解析の結果，118～353 mg の用量範囲で，ホスネツピタント，NETU，M1 及び M3 の血漿中曝露量は用量比例的に増加し，M2 は用量比以上に増加したが，その程度は顕著でないと考えた．

本剤の 3 用量（118 mg，235 mg 及び 353 mg）を単回点滴静脈投与した際の忍容性は良好であった．

2.7.6.2 PNET-12-23 試験

2.7.6.2.1 試験方法及び結果の概略

表題	A Phase I, double-blind, controlled, parallel groups, unbalanced single ascending dose study to assess the safety of intravenously administered pro-netupitant combined with crossover study extensions to estimate the dose of intravenous pro-netupitant yielding equivalent drug exposure as oral netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg fixed dose combination in healthy male and female volunteers. 健康成人男性及び女性を対象として，ネツピタント 300 mg 及びパロノセトロン 0.5 mg 用量固定配合剤を経口投与した際の曝露量と同等となる Pro-NETU 投与量を推定するクロスオーバー試験を組み合わせた，Pro-NETU 点滴静脈内投与時の安全性を評価する，二重盲検，対照，並行群間，不均衡な単回投与用量漸増，第 1 相臨床試験
実施地域	ドイツ
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・ Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）単回点滴静脈内投与時の安全性を評価する． 副次目的 ・ 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）に基づき，ネツピタント（NETU）300 mg 及びパロノセトロン塩酸塩（PALO）0.5 mg の用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）経口投与に対する本剤点滴静脈内投与時の NETU の相対的アベイラビリティ（$F_{rel,IV}$）を算出する．これにより，NETU 300 mg 経口投与時の NETU の曝露量と同等となる本剤の投与量を特定する．
試験方法	単一施設，ランダム化，二重盲検（用量コホート内），ダブルダミー，2 期クロスオーバー試験 試験は以下の三つのパートから構成した． ・ クロスオーバー継続試験パート（SAD-CO）（適用できる場合）を含んだ単回投与漸増パート（SAD） SAD の本剤 17.6 mg，29.4 mg 及び 59 mg の投与では主に安全性を評価するため，クロスオーバーではなかった．なお，本剤の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した． ・ パイロットクロスオーバーパート（P-CO） ・ 最終クロスオーバーパート（F-CO）
被験者数	計画時：140～160 名 解析時：160 名（SAD/SAD-CO：80 名，P-CO：40 名，F-CO：40 名）が登録され，158 名（男性：94 名，女性：64 名）に治験薬を少なくとも 1 回投与し，155 名が試験を完了した．

	<table><tr><td>安全性評価例</td><td>158 名</td></tr><tr><td>薬物動態評価例</td><td>158 名</td></tr><tr><td>Restricted pharmacokinetic data set（PK-R set）</td><td>153 名</td></tr></table>
診断及び主要な組み入れ基準	年齢 18～45 歳，body mass index が 18.5～29 kg/m^2 の健康成人男性及び女性
用法・用量 ロット番号	被験者は各投与期の Day 1 に本剤とプラセボカプセル，又は経口 NETU-PALO FDC とプラセボ注射液を投与された．クロスオーバーの第 2 期の前には少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間を設け，第 1 期とほぼ同じ時刻に投与した． カプセルは点滴静脈内投与開始直前に 240 mL の非炭酸水とともに，絶食条件下で単回経口投与した．すべての用量のコホートでカプセル投与直後から，点滴静脈内投与を開始し，30 分間で本剤注射液（標準濃度 2.35 mg/mL）又はプラセボ注射液の規定用量で投与した．その結果，点滴静脈内投与速度は 0.59 mg/min（本剤 17.6 mg 投与コホート）～ 11.75 mg/min（本剤 353 mg 投与コホート）であった． カプセルは外観，味，匂い，包装及びラベルが，注射液は外観，用量，包装及びラベルが実薬及びプラセボで同一であった． 本剤（17.6 mg，29.4 mg，59 mg，118 mg，176 mg，212 mg，235 mg，259 mg，294 mg，353 mg）のロット番号：114921，105679 NETU-PALO FDC のロット番号：105680 プラセボ注射液（5%ブドウ糖溶液）のロット番号：14FH7104，14FI7119，14FG7105，14GK7105 プラセボカプセルのロット番号：105680
治療期間	1 日間（各投与期）．各投与期は少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間を設けた．
評価基準	**薬物動態の評価：** NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の血漿中濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物速度論的パラメータを算出した． ・ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） ・ AUC_{inf} ・ %extr（AUC_{inf}の外挿部分の割合） ・ 最高血漿中濃度（C_{max}） ・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・ 消失速度定数（λ_z） ・ 消失半減期（$T_{1/2}$） ・ 全身クリアランス（CL_{tot}） ・ 消失相における分布容積（V_z） ・ $F_{rel,IV}$ 更に，以下の薬物速度論的パラメータ算出した． ・ NETU の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）に対するホスネツピタントの AUC の比 ・ NETU の AUC に対する NETU 代謝物の AUC の比

<table>
<tr><td></td><td>・　ホスネツピタント及び NETU の用量を補正した C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf}
安全性の評価：
有害事象，局所忍容性評価の検査パラメータを含む臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び血液凝固系検査），バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，身体所見，点滴静脈内投与側及び対側腕の静脈の超音波検査結果を評価した．
有害事象の重症度は，有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）version 4.0 で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>登録後，実薬の点滴静脈内投与又は経口投与を少なくとも 1 回投与され，いずれかの時点の薬物濃度測定結果が評価可能なすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>PK-R set</td><td>クロスオーバーパートに登録され，治験薬の規定された用量のすべて（実薬の点滴静脈内投与の規定された用量及び実薬の規定された経口製剤のすべて）を投与され，2 つの期の AUC_{inf} を算出可能な被験者並びに SAD パートに登録され，治験薬の規定された用量のすべて（実薬の点滴静脈内投与の規定された用量又は実薬の規定された経口製剤のすべて）を投与され，AUC_{inf} を算出可能な被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬（本剤又は NETU-PALO FDC）を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に少なくとも 1 回安全性が評価されたすべての被験者の集団</td></tr>
</table>
薬物動態の解析：
PK-R set を対象とした．ホスネツピタント，NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2，M3）の血漿中濃度の一覧表を作成し，投与グループ別（すなわち，本剤の点滴静脈内投与の用量及び経口投与した NETU-PALO FDC に分けて）に要約した．薬物速度論的パラメータの一覧表を作成し，投与量別に要約した．要約は，全体及び投与グループ別（すなわち，本剤の点滴静脈内投与の用量及び経口投与した NETU-PALO FDC に分けて）に作成した．
点滴静脈内投与したすべての用量でのホスネツピタント及び NETU の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の用量比例性について，本剤の用量に対する，用量で補正したこれらのパラメータの散布図による方法で，視覚的に評価した．対数変換したデータでの分散分析（ANOVA）を行い，本剤の点滴静脈内投与に対する（NETU-PALO FDC での）NETU 経口投与の NETU の相対的アベイラビリティ及びその変動を算出した．この ANOVA モデルでは，投与法，用量，投与期，群及び群内の被験者を効果として検討した．

安全性の解析：
安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 15.0 を用いて分類した．有害事象及び副作用は，各投与グループ（す</td></tr>
</table>

	なわち，本剤の点滴静脈内投与の各用量及び経口投与した NETU-PALO FDC）及び全体（本剤のすべての用量）で示し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した． スクリーニング時の臨床検査値，バイタルサイン値，ECG 測定結果及び身体所見の一覧を作成し，記述統計で要約した．また，臨床検査値，バイタルサイン，ECG 測定結果はベースラインからの変化を要約した．臨床検査値が基準範囲外の被験者の一覧も作成した． 治験薬投与腕及びその対側腕の静脈のカラードプラ超音波でのスキャン結果（正常／異常）の一覧を作成し，要約した．シフトテーブルを作成し，治験薬投与腕及びその対側腕の静脈のベースラインに対するそれぞれの点滴静脈内投与後のカテゴリカルな変化を評価した． 点滴静脈内投与中の脈拍数，3 誘導心電図及びパルスオキシメトリの連続記録の評価（正常／臨床的に問題のない異常／臨床的に問題となる異常）の一覧を作成し，要約した．
結果	**薬物動態：** SAD-CO，P-CO 及び F-CO のコホートのデータを含めた ANOVA により，$F_{rel,IV}$ は 1.17 と推定された．この結果は，NETU-PALO FDC の NETU の曝露量を指標にすると，NETU 300 mg の経口投与と本剤点滴静脈内投与 232 mg が同等であることを意味した．実際，NETU-PALO FDC 経口投与時の NETU の曝露量（AUC_{inf}）は，本剤 235 mg 点滴静脈内投与時の曝露量と同程度であった． 概して，本剤は点滴静脈内投与後，速やかに NETU へ変換され，その結果，本剤の曝露は限定的で，$T_{1/2}$ も短かった．本剤のすべての用量について，点滴静脈内投与終了時（投与開始から 30 分）に NETU は C_{max} に達した．ホスネツピタントの C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増加した．同様に，NETU の C_{max} も本剤の用量増加とともに，用量に比例して増加したが，NETU の AUC の増加は用量比よりも高い傾向が認められた．NETU の血漿中からの消失は遅く，$T_{1/2}$ は長かった．本剤点滴静脈内投与開始から 1 時間以内に NETU 代謝物は血漿中に検出された．M1 及び M3 と比較して，C_{max} は M2 が最も高く，また，より早く C_{max} に到達した．これら 3 つの代謝物は血漿中からの消失は遅く，$T_{1/2}$ は M2 及び M3 と比較して M1 の方が長かった．

本剤 235 mg（S + P）投与時の Fosnetupitant，NETU 及び NETU 代謝物の薬物速度論的パラメータ（PK-R Set）

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

S: single ascending dose (SAD)/ single ascending dose crossover extension (SAD-CO) part, P: pilot crossover (P-CO) part

NETU 300 mg 経口投与時の NETU 及び NETU 代謝物の
薬物速度論的パラメータ（PK-R Set）

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

安全性：

本試験の安全性評価例は 158 名であった．投与経路別では，本剤を点滴静脈内投与された被験者は合計で 148 名，NETU-PALO FDC を経口投与された被験者は合計で 134 名であった．有害事象の発現割合は 50.6%（80/158 名，169 件）であった．そのうち，63.9%（108/169 件）が副作用と治験担当医師に判定され，安全性モニタリング委員会が支持した．有害事象の重症度は，すべて軽度又は中等度（CTCAE のグレード 1 又は 2）であった．本試験で死亡，及び他の重篤な有害事象は認められなかった．治験薬の初回投与前に有害事象（血管迷走神経性失神及び浮動性めまい）のため，1 名が試験を中止した．治験薬（実薬）点滴静脈内投与中に 2 名が有害事象（注入部位付近の「腫脹」及び「注入部位の違和感」）のため治験薬の投与を中断し，再び開始した．両方の有害事象ともに，治験薬とは多分関係なしと判定された．

試験全体，投与経路別及び本剤 235 mg の用量において，
1%を超える被験者に認められた副作用

	S+P-235 mg N=30			Overall IV N=148			Overall Oral N=134			Total N=158		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
TEAE	**10**	**33.3**	**20**	**46**	**31.1**	**83**	**57**	**42.5**	**86**	**80**	**50.6**	**169**
Related TEAEs	**9**	**30.0**	**14**	**34**	**23.0**	**55**	**37**	**27.6**	**53**	**59**	**37.3**	**108**
Gastrointestinal disorders												
Abdominal pain							2	1.5	2	2	1.3	2
Abdominal pain upper				3	2.0	3	5	3.7	6	7	4.4	9
Constipation				2	1.4	2	10	7.5	10	12	7.6	12
Nausea				2	1.4	2	4	3.0	4	4	2.5	6
General disorders and administration site conditions												
Fatigue				6	4.1	6	3	2.2	3	9	5.7	9
Infusion site thrombosis	4	13.3	4	8	5.4	8	2	1.5	2	10	6.3	10
Nervous system disorders												
Dizziness	2	6.7	3	3	2.0	4	3	2.2	3	6	3.8	7
Headache	2	6.7	2	12	8.1	13	17	12.7	20	25	15.8	33

N: Number of subjects in specified group, n: Number of subjects with at least 1 adverse event in the category, %: Percent of Subjects with adverse events, E: Number of adverse events
S: single ascending dose (SAD)/ single ascending dose crossover extension (SAD-CO) part, P: pilot crossover

(P-CO) part
TEAE: treatment-emergent adverse event

実薬の点滴静脈内投与後又は経口投与後に発現した有害事象の多くは，MedDRA の SOC 別では，一般・全身障害および投与部位の状態（40/158 名，56 件），神経系障害（34/158 名，50 件）及び胃腸障害（26/158 名，39 件）に分類された．胃腸障害を発現した被験者の割合は，点滴静脈内投与（6.1%）と比較して経口投与（14.9%）の方がより高かった．点滴静脈内投与と経口投与の両方のグループで治験薬投与腕及びその対側腕（採血を行う腕）での血管穿刺部位血栓が認められたため，注射部位反応を発現した被験者の割合は，点滴静脈内投与（18.9%）が経口投与（14.9%）と比較してわずかに高かった．両投与法を合計し最も発現割合の高い有害事象は頭痛であり，経口投与での 15.7%（21/134 名，26 件）の方が点滴静脈内投与で 8.1%（12/148 名，14 件）より高かった．

安全性モニタリング委員会により副作用と判定され，発現割合の高かった事象は，頭痛［15.8%（25/158 名，33 件）］，便秘［7.6%（12/158 名，12 件）］，注入部位血栓［6.3%（10/158 名，10 件）］，疲労［5.7%（9/158 名，9 件）］，上腹部痛［4.4%（7/158 名，9 件）］，浮動性めまい［3.8%（6/158 名，7 件）］及び悪心［2.5%（4/158 名，6 件）］であった．副作用の件数及び発現割合は，本剤の用量を漸増しても増加しなかった．投与方法ごとの比較で，副作用としての胃腸障害は，便秘［NETU-PALO FDC 経口投与 7.5%（10/134 名，10 件），本剤点滴静脈内投与 1.4%（2/148 名，2 件）］（以下同順），上腹部痛［3.7%（5/134 名，6 件），2.0%（3/148 名，3 件）］及び悪心［3.0%（4/134 名，4 件），1.4%（2/148 名，2 件）］であり，点滴静脈内投与と比較して，NETU-PALO FDC 経口投与の方が多かった．一方，本剤点滴静脈内投与で多かった副作用は，注入部位血栓［1.5%（2/134 名，2 件），5.4%（8/148 名，8 件）］，疲労［2.2%（3/134 名，3 件），4.1%（6/148 名，6 件）］及び浮動性めまい［2.2%（3/134 名，3 件），2.0%（3/148 名，4 件）］であった．両投与法を合わせ，最も発現割合の高い副作用は，頭痛［15.8%（25/158 名，33 件）］であり，本剤点滴静脈内投与の方が低かった［12.7%（17/134 名，20 件），8.1%（12/148 名，13 件）］．

血栓事象は 38 件発現したが，発現割合は治験薬投与腕［6.3%（10/158 名，10 件）］よりその対側腕（採血を行う腕）［15.8%（25/158 名，28 件）］の方が明らかに高かった．点滴静脈内投与後，5.4%（8/148 名）の被験者で総計 8 件の注入部位血栓が副作用として報告され，その重症度は軽度であった．8 件ともすべて回復した．各投与量で注入部位血栓を発現した被験者の割合は，176 mg では 3.6%（1/28 名，1 件），212 mg では 10.5%（2/19 名，2 件），235 mg では 13.3%（4/30 名，4 件）及び 259 mg では 5.6%（1/18 名，1 件）であった．本剤は 259 mg を超える用量について血栓事象は認められなかった．

治験薬は臨床検査値，バイタルサイン又は ECG に対して顕著な影響を及ぼさなかった．ベースラインと比較して安全性に問題となる変化はなく，本剤及び NETU-PALO FDC の両方の投与の間で顕著な違いはなかった．

結論：

薬物動態：

・　全体として，本剤は点滴静脈内投与後，速やかに NETU に変換され，その結果，ホスネツピタントの曝露は限定的であった．すべての用量のクロスオーバーコホートを考慮に入れ，本剤の点滴静脈内投与時及び NETU 経口投与時の用量補正した AUC_{inf} の

	ANOVA による解析の結果，$F_{rel,IV}$ は 1.17 と算出され，本剤の塩酸塩換算の用量 257 mg［丸めて 260 mg（遊離塩基用量である本剤 235 mg に相当）］の点滴静脈内投与が NETU-PALO FDC としての NETU 300 mg の経口投与と同等であることが示された． **安全性：** ・ 本剤 17.6～353 mg を 2.35 mg/mL の濃度で 30 分間単回点滴静脈内投与した際の忍容性は良好であった．副作用の発現割合又は件数は，本剤の用量の漸増に伴い増加しなかった． ・ 本剤の点滴静脈内投与後及び NETU-PALO FDC を経口投与後の安全性のいくつかの違いは，投与経路の違い及び／又は PALO 併用の有無に関係している可能性があった． ・ 本剤を 2.35 mg/mL の濃度で 30 分間の点滴静脈内投与した際の局所の忍容性は良好であった． ・ 安全性の結果は，NETU について得られている安全性の知見と合致していた．

2.7.6.3 NETU-09-21 試験

2.7.6.3.1 試験方法及び結果の概略

表題	An Open Label, Single Dose Study in Healthy Male Subjects Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Pharmacokinetics, Metabolite Profile and Metabolite Identification of 300 mg [^{14}C]-Netupitant 健康成人男性を対象に[^{14}C]-ネツピタント 300 mg を投与した際のマスバランス，薬物動態及び代謝物の同定を含む代謝物プロファイルの検討を目的とした，非盲検，単回投与試験
実施地域	英国
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・ ^{14}C で放射標識したネツピタント（[^{14}C]-NETU）を単回経口投与した際のマスバランスを検討する． ・ [^{14}C]-NETU の代謝及び排泄経路を検討する． ・ [^{14}C]-NETU の代謝物を同定し，代謝物プロファイルを検討する． ・ 全血及び血漿中の総放射能の薬物速度論的パラメータを検討する． ・ [^{14}C]-NETU を経口投与した際の薬物動態並びに血漿及び尿中の主代謝物を検討する． 副次目的 ・ 血漿，尿及び糞中の曝露量［血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC)］が未変化体曝露量（AUC）の 10%を超える代謝物を同定し，その構造を検討する． ・ [^{14}C]-NETU の血漿タンパク結合率を *ex vivo* で検討する． ・ ネツピタント（NETU）の安全性及び忍容性に関する追加情報を提供する．
試験方法	単一施設，非ランダム化，非盲検試験
被験者数	計画時：6 名 解析時：6 名が登録され，5 名が試験を完了した． 安全性評価例：6 名 薬物動態評価例：6 名
診断及び主要な組み入れ基準	年齢が 30 歳以上 60 歳以下，body mass index が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下である健康成人男性．
用法・用量 ロット番号	NETU として 300 mg（通常用量），総放射能 2.22 MBq（60 μCi）以下の[^{14}C]-NETU 懸濁液を絶食下単回経口投与した． [^{14}C]-NETU 懸濁液のロット番号：1351/C/01
治療期間	1 日間

<table>
<tr><td></td><td>被験者は投与後 336 時間まで入院したが，投与後 240 時間以降に退院基準を満たした場合はいつでも退院できることとしていた．追加で，456～480 時間（Day 20～21 の 24 時間）の試料を在宅で，672～696 時間（Day 29～30 の 24 時間）の試料を実施医療機関で採取した．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態の評価：
血漿及び全血中の総放射能並びに血漿中の NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］について，以下の薬物速度論的パラメータを可能な限り算出した．
・ 最高血漿中濃度（C_{max}）
・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
・ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの AUC（AUC_{last}）
・ 投与 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）
・ 消失速度定数（λ_z）
・ 消失半減期（$T_{1/2}$）
・ 経口クリアランス（CL/F）（NETU のみ算出）
・ 平均滞留時間（MRT）（NETU のみ算出）
・ 消失相における見かけの分布容積（V_z/F）（NETU のみ算出）
NETU の未変化体尿中排泄量（Ae）並びに NETU 及び代謝物 M1，M2 及び M3 の腎クリアランス（CL_r）を可能な限り算出した．
また，尿及び糞中それぞれの放射能並びに尿糞中総放射能の累積回収率を求めた．

安全性の評価：
有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，身体所見及び体重を評価した．なお，有害事象は，追加試料収集期間も含めた試験期間を通じて観察した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，
6：不明又は評価不能</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>1 回でも[^{14}C]-NETU を投与された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>1 回でも[^{14}C]-NETU を投与され，90%を超えるマスバランスが示された被験者の集団</td></tr>
</table>
薬物動態の解析：
薬物動態評価例を対象とした．ノンコンパートメントモデルを用いて，血漿及び全血中の測定濃度から薬物速度論的パラメータを算出した．総放射能濃度（血漿，全血及び尿），血漿中 NETU 濃度及び可能ならば代謝物 M1，M2 及び M3（血漿及び尿）の要約統計量（平均値，中央値，標準偏差，変動係数，幾何平均，幾何変動係数，最小値，最大値及び例数）を算出</td></tr>
</table>

	し，すべての薬物速度論的パラメータの要約統計量（平均値，中央値，標準偏差，変動係数，最小値，最大値及び例数）を算出した． **安全性の解析：** 安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 13.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に重症度を示した．臨床検査値，バイタルサイン，ECG 所見，身体所見及び体重はベースラインからの変動も含め記述的に要約した． 本試験では，統計学的解析は実施しなかった．
結果	**薬物動態：** 健康成人男性に[^{14}C]-NETU を経口投与したとき，NETU は速やかに吸収された．個々の被験者における NETU の C_{max} は 99.2～517 ng/mL であり，T_{max} は 2～5.5 時間であった． NETU 関連成分の総放射能は，全血中よりも血漿中で高く，全血中に測定可能な放射能が検出された被験者はほとんどいなかった． 血漿中の総放射能濃度に対する NETU の比（平均値）は，投与後 96 時間にわたり 0.13～0.49 の範囲であった．その比は時間に依存し，投与後 24 時間以降は徐々に減少したことから，NETU は早期から代謝されることが示唆された．NETU の曝露量（AUC_{last}）及び C_{max} の幾何平均値は，総放射能の曝露量及び C_{max} の幾何平均値のそれぞれ約 34%及び 41%であり，その差は代謝物組成によるものと考えられた．ただし，総放射能の検出下限と NETU の定量限界の違いのため，総放射能に比べて遅い試料採取時間でも NETU 濃度が測定できている可能性があることから，この比較に偏りを生じさせている可能性がある．更に代謝物を検討した結果，血漿中の NETU 代謝物 M1，M2 及び M3 の曝露量は，平均で NETU の全身曝露量のそれぞれ 29%，14%及び 33%に相当した．これらの結果により，代謝物 M1，M2 及び M3 がいずれも未変化体曝露の 10%を超える主代謝物であることが確認された．これ以外の代謝物として，NETU の脱メチル N-オキシド体（M4）の曝露量（C_{max}）は，未変化体曝露量の 7%程度であった． 投与後 120 時間までに投与した放射能の半分程度が回収された．しかし，いずれの被験者でも 336 時間までに回収された放射能は 90%未満と十分ではなかったことから，追加で，456～480 時間（24 時間）の糞試料を在宅で，672～696 時間（24 時間）の尿試料及び糞試料を実施医療機関で採取した． 追加で採取した試料を含めた全試料の総放射能に基づくと，投与後 696 時間までに回収された尿中及び糞中の総放射能はそれぞれ投与量の 3.95%（範囲：2.2%～4.6%）及び 70.7%（範囲：62.1%～75.2%）であった．この結果から，NETU 関連成分の主な排泄経路は尿中排泄ではなく，胆汁排泄であることが示唆された． 2 回目の 24 時間追加試料採取後の平均回収率は，排泄速度が次第に低下するとの仮定に基づき，90%程度と推定された．336～456 時間及び 480～672 時間に外挿された値も含めて，投与後 696 時間までの糞中への NETU 関連成分の総排泄率は 86.49%と推定された．同じ期間の尿中への NETU 関連成分の平均排泄率は 4.75%と推定された． **代謝物の同定：**

NETU は，広範な代謝を受け，第 I 相反応及び第 II 相反応の両方で代謝物が生成されることが示された．第 I 相反応では，脱メチル化及び二脱 N-メチル化，水酸化及び二水酸化，N-酸化，不飽和化，N-ホルミル化，ケト基への酸化及び還元，並びにメチル基のの酸化（トルエンのメチル基の酸への酸化など）の過程で生じた代謝物が認められた．また，1-メチルピペラジンから酸化 6-アミノピリジニル酸化誘導体への酸化過程で生じる中間体も認められた．第 II 相反応では，グルクロン酸抱合体及びヘキソース抱合体が認められた．尿中では，NETU 分子の開裂部の酸に対するグルクロン酸抱合体も認められた．

安全性：

有害事象は 1 名に 5 件認められた．認められた有害事象はいずれも軽度であり，試験終了時までに回復した．このうち 4 件の事象（腹痛，下痢，消化不良及び悪心）は治験薬との因果関係が可能性あり又は多分関係ありと判定され，1 件（鼻咽頭炎）は多分関係なしと判定された．臨床検査値，バイタルサイン，ECG 所見及び身体検査で臨床的に問題となる所見は認められなかった．

結論：

- NETU 及び総放射能の血漿中濃度は，[^{14}C]-NETU の経口投与後の速やかな吸収と一致していた．
- NETU の主代謝物は M1，M2 及び M3 であり，M1，M2 及び M3 の曝露量はそれぞれ NETU の曝露量（AUC_{0-t}）の約 29%，14%及び 33%であった．
- 代謝物 M1，M2 及び M3 の曝露量（AUC_{0-t}）はそれぞれ総放射能の 9.8%，4.8%及び 11.3%であり，NETU の曝露量は総放射能の 34.0%であった．
- 本試験で計画された入院期間（336 時間）中の平均放射能回収率は 73%であり，このうち 69%が糞中，4%が尿中から回収された．
- 尿中の総放射能が投与量の約 4%であったことから，腎は NETU 関連成分の主要な排泄経路ではないことが示唆された．
- 投与後 120 時間までに，[^{14}C]-NETU として経口投与された放射能の半分程度が尿及び糞から回収された．2 回の追加試料採取期間のデータ（456～480 時間の糞中及び 672～696 時間の尿糞中への回収データ）を用いた外挿により，投与された放射能は，投与 29 日目までに両経路からほぼ排泄されると考えられた．
- NETU は，広範な代謝を受け，第 I 相反応及び第 II 相反応の代謝物が生成された．
- NETU として 300 mg の[^{14}C]-NETU を単回経口投与した際の忍容性は良好であった．
- 有害事象は 1 名に 5 件認められ，そのうち 4 件（腹痛，下痢，消化不良及び悪心）は副作用と判定された．いずれの事象も軽度であり，試験終了時までに回復した．
- 臨床検査値，バイタルサイン，ECG 所見及び身体検査で臨床的に問題となる所見は認められなかった．

2.7.6.4 NEPA-14-39 試験

2.7.6.4.1 試験方法及び結果の概略

表題	Pharmacokinetic drug-drug interaction study between oral 300 mg netupitant/0.50 mg palonosetron fixed-dose combination (Akynzeo®) and oral dexamethasone. Evaluation of the duration of the CYP3A4 inhibition in a randomized, two-period, two-sequence, crossover study in healthy subjects. CYP3A4 の阻害期間を評価する，健康成人男性を対象としたランダム化，2 期 2 群クロスオーバー試験［ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.50 mg の用量固定配合剤（Akynzeo®）の経口投与とデキサメタゾンの経口投与との薬物相互作用試験］
実施地域	スイス
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	健康成人男性を対象として，デキサメタゾンをシトクロム P450（CYP）3A4 のプローブ基質として使用し，ネツピタント（NETU）300 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.50 mg の用量固定配合剤（NETU-PALO FDC，Akynzeo®）を単回経口投与したときの CYP3A4 の酵素活性に対する阻害作用の持続性を評価する．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．
試験方法	単一施設，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：24 名 解析時：24 名が登録され，24 名が試験を完了した． 安全性評価例：24 名 薬物動態評価例：24 名
診断及び主要な組み入れ基準	年齢が 18 歳以上 50 歳以下，体重が 50 kg 以上，body mass index が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり，スクリーニング時にヘモグロビン値が 14 g/dL 以上 18 g/dL 以下，フェリチン値が 30 ng/mL 超である健康成人男性．
用法・用量 ロット番号	投与 A（デキサメタゾン単独投与）：デキサメタゾンの経口投与（Day 1 に 12 mg，以降 Day 2～4，6，8 及び 10 に 8 mg を 1 日 1 回朝投与） 投与 B（デキサメタゾン ＋NETU-PALO FDC 併用投与）：デキサメタゾンの経口投与（Day 1 に 12 mg，以降 Day 2～4，6，8 及び 10 に 8 mg を 1 日 1 回朝投与）及び Day 1 の朝に NETU-PALO FDC（300 mg/0.50 mg）を単回経口投与 NETU-PALO FDC のロット番号：34001930 デキサメタゾンのロット番号：140804
治療期間	被験者を投与 A，投与 B の順に投与する AB 群，又は投与 B，投与 A の順に投与する BA 群のいずれかに割り付けた． 10 日間 × 2 期の投与を受けた．各投与期の間には少なくとも 35 日間のウォッシュアウト期間を設定した．

<table>
<tr><td>評価基準</td><td>
薬物動態の評価：
【主要評価項目】
・ NETU-PALO FDC 併用下及び非併用下で，Day 1，4，6，8 及び 10 にデキサメタゾンを経口投与したときの以下に示す血漿中デキサメタゾンの薬物動態プロファイル
<u>主要変数</u>
－ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
<u>副次変数</u>
－ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
－ 最高血漿中濃度（C_{max}）
－ 最低血漿中濃度（C_{min}）（投与後 24 時間の血漿中デキサメタゾン濃度と定義した）
－ 投与 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-12}）
－ 投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）
－ 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）（Day 1 のみ）
－ 消失速度定数（λ_z）
－ 消失半減期（$T_{1/2}$）
【副次評価項目】
・ 以下に示す NETU 及びパロノセトロンの血漿中薬物動態プロファイル
－ C_{max}
－ T_{max}
－ AUC_{last}
－ AUC_{inf}
－ λ_z
－ $T_{1/2}$

安全性及び忍容性の評価：
有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数），臨床検査値及び 12 誘導心電図（ECG）所見を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬及びデキサメタゾンとの因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>1 回でも治験薬を投与された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>適格基準を満たし，ランダム割付された被験者で，薬物動態評価が可能なデータを有する被験者の集団．ただし，薬物動態評価に関わる重大な逸脱がある被験者は除外する．</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	薬物動態の解析： 薬物動態評価例を対象とした．Phoenix WinNonlin® version 6.3（Pharsight Corporation）及び SAS® version 9.3 for Windows®（TS1M1）を用いて，薬物動態解析及び薬物速度論的パラメータの統計解析を実施した． 投与（デキサメタゾン ＋NETU-PALO FDC 併用投与，デキサメタゾン単独投与），投与期及び投与群を固定因子，投与群内の被験者を変量因子とする分散分析（ANOVA）により，Day 1，4，6，8 及び 10 に関して，主要パラメータであるデキサメタゾンの AUC_{last} の対数変換値，副次変数であるデキサメタゾンの C_{max}，C_{min}，AUC_{0-12}，AUC_{0-24} 及び AUC_{inf}（Day 1 のみ）の対数変換値並びに血漿中デキサメタゾンの $T_{1/2}$ の未変換値を解析した． 曝露量（AUC，C_{max}，C_{min}）の対数変換値とその指数変換値（幾何平均比）の混合モデル ANOVA から得た調整済み最小二乗平均（LSMEANS）を用いて，投与比（デキサメタゾン ＋NETU-PALO FDC 併用投与／デキサメタゾン単独投与）のパラメトリックな点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した． NETU-PALO FDC 併用投与後のデキサメタゾンの AUC_{last} とデキサメタゾン単独投与後のデキサメタゾンの AUC_{last} の幾何平均比の両側 90% CI の上限が 125%未満，すなわち生物学的同等性の基準範囲の上限を下回るとき，薬物相互作用（NETU による CYP3A4 酵素活性の阻害）がないと判定することとした． 各期での Day 1，4，6，8 及び 10 における血漿中デキサメタゾンの T_{max} をノンパラメトリック検定である Wilcoxon の符号順位検定（未変換データに適用）により解析した．λ_z に関しては，記述統計量のみ示した． NETU 及びパロノセトロンの薬物速度論的パラメータは，記述統計量で要約した． **安全性の解析：** 安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 18.0を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現割合を算出し，重症度を示した．また，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG所見及び体重を含めて記述的に要約した．身体所見は一覧表を示した．
結果	**薬物動態：** NETU-PALO FDC の単回投与後，デキサメタゾンをプローブ基質として用い，10 日間まで CYP3A4 阻害作用の持続性を検討した． Day 8 で，90% CI の上限が判定基準である 125%をわずかに超えていたが，Day 10 で，90% CI の上限は 125%未満であり，本試験で設定した薬物相互作用がないと判定する基準を満たしていた． NETU-PALO FDC の投与後 Day 1，4，6，8 及び 10 に評価された主要パラメータである AUC_{last} の点推定値により，Day 8～10 の間に NETU とデキサメタゾンとの相互作用が消失したことが示唆された．

デキサメタゾン単独投与後，NETU-PALO FDC 併用投与後のデキサメタゾン AUC_{last} の比較

DAY	Treatment	AUC_{last} (h•ng/mL)	PE (%)	90% CI Lower Limit (%)	90% CI Upper Limit (%)
Day 1	DEXA DEXA + NEPA	664.26 1052.53	158.45	150.98	166.29
Day 4	DEXA DEXA + NEPA	295.13 711.07	240.93	229.96	252.42
Day 6	DEXA DEXA + NEPA	376.08 561.81	149.39	143.05	156.00
Day 8	DEXA DEXA + NEPA	422.48 507.96	120.23	115.51	125.16
Day 10	DEXA DEXA + NEPA	448.71 498.66	111.13	107.23	115.17

DEXA：dexamethasone administered alone；DEXA + NEPA：dexamethasone administered with netupitant-palonosetron fixed-dose combination；PE (%)：point estimate；CI (%)：confidence intervals；geometric mean is shown for AUC_{last}

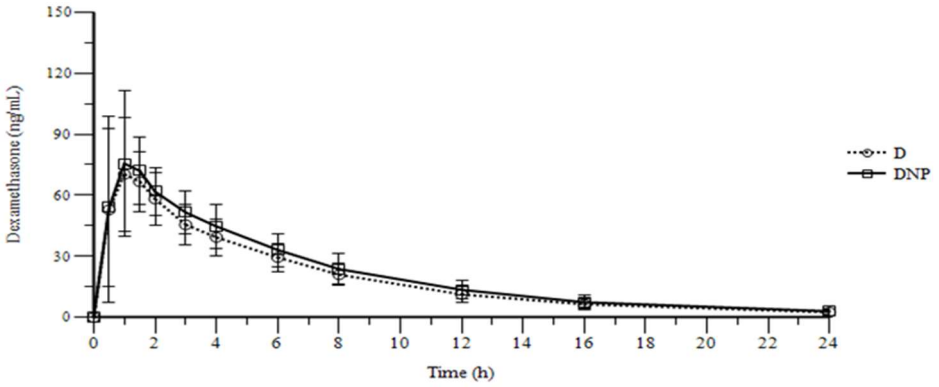
副次評価項目であるデキサメタゾンの AUC_{0-12}，AUC_{0-24}，C_{max}，T_{max}，$T_{1/2}$ 及び C_{min} の Day 10 の解析結果から，90% CI の上限が判定基準とした 125%をわずかに超えた C_{min} を除き，本試験で規定した薬物相互作用がないとの基準を満たしていることを確認した.

デキサメタゾン単独投与後，NETU-PALO FDC 併用投与後の
デキサメタゾンの Day 10 における薬物速度論的パラメータの比較

Parameter	PE on Day 10 (%)	90% CI Lower Limit (%)	90% CI Upper Limit (%)
C_{max}	98.54	89.84	108.08
C_{min}	119.48	110.11	129.65
AUC_{0-12}	110.21	106.56	113.98
AUC_{0-24}	111.13	107.23	115.17
$T_{1/2}$	101.94	99.56	104.32
T_{max}	0.9771*		

*□Wilcoxon signed rank test p-value

デキサメタゾンを単独投与又は NETU-PALO FDC と併用投与したときの Day 10 の平均（± 標準偏差）血漿中デキサメタゾン濃度（ng/mL）の推移を以下に示した.



D：Dexamethasone；DNP：Dexamethasone + NEPA FDC

デキサメタゾン単独投与，又は NETU-PALO FDC 併用投与時の Day 10 での血漿中デキサメタゾン濃度の推移

デキサメタゾン単独投与，又は NETU-PALO FDC 併用投与時の Day 1，4，6，8 及び 10 でのデキサメタゾンの主な薬物速度論的パラメータを以下に示した.

デキサメタゾン単独投与，又は NETU-PALO FDC 併用投与時の デキサメタゾンの各薬物速度論的パラメータ

Day	Treatment	AUC_{last} (h•ng/mL) Mean ± SD	C_{max} (ng/mL) Mean ± SD	T_{max} (h) Median (range)	$T_{1/2}$ (h) Mean ± SD
Day 1	DEXA	689.50 ± 197.70	126.59 ± 36.26	1.00 (0.50-3.00)	4.31 ± 0.47
	DEXA + NEPA	1083.06 ± 259.19	122.77 ± 31.02	1.00 (0.50-3.00)	7.66 ± 0.69
Day 4	DEXA	303.68 ± 76.20	62.52 ± 16.08	1.00 (0.50-2.00)	4.09 ± 0.65
	DEXA + NEPA	725.76 ± 152.27	94.69 ± 16.72	1.00 (0.50-3.00)	6.37 ± 0.67
Day 6	DEXA	385.94 ± 88.43	72.45 ± 15.93	1.00 (0.50-2.00)	4.77 ± 0.56
	DEXA + NEPA	573.42 ± 121.32	94.78 ± 26.91	1.50 (0.50-3.00)	5.78 ± 0.68
Day 8	DEXA	431.79 ± 93.08	84.89 ± 23.94	1.00 (0.50-2.00)	4.91 ± 0.59
	DEXA + NEPA	521.79 ± 126.55	90.09 ± 26.46	1.00 (0.50-3.00)	5.32 ± 0.71
Day 10	DEXA	459.12 ± 101.12	88.27 ± 25.49	1.00 (0.50-4.00)	5.15 ± 0.63
	DEXA + NEPA	514.58 ± 133.95	87.05 ± 24.70	1.00 (0.50-4.00)	5.25 ± 0.56

DEXA：dexamethasone administered alone；DEXA + NEPA：dexamethasone administered with netupitant-palonosetron fixed-dose combination.

Day 1 に NETU-PALO FDC を単回投与した際の Day 1～10 までの NETU 及びパロノセトロンの薬物動態プロファイルを評価した．NETU 及びパロノセトロンの血漿中濃度及び血漿中薬物速度論的パラメータは，海外で実施された健康成人を対象とした第 1 相試験の結果と整合していた.

安全性：

有害事象は，すべての被験者 24 名（100%）に 92 件発現し，デキサメタゾンと NETU-PALO FDC の併用投与では 83.3%（20/24 名）に 60 件，デキサメタゾン単独投与では 70.8%（17/24

名）に 32 件発現した．NETU-PALO FDC の副作用は 62.5%（15/24 名）に 35 件発現し，デキサメタゾンの副作用は 100%（24/24 名）に 82 件発現した．

NETU-PALO FDC の副作用のうち，最も発現割合が高かった事象（> 20%）は，しゃっくり 45.8%（11/24 名），続いて便秘 33.3%（8/24 名）であった．両事象ともすべて軽度で一過性の発現であり，NETU 及び PALO の既知かつ予測できる副作用であった．

デキサメタゾンの副作用のうち，最も発現割合が高かった事象（> 20%）は，白血球数増加 95.8%（23/24 名），好中球数増加 87.5%（21/24 名）及びしゃっくり 45.8%（11/24 名）であった．中等度の白血球増加症は，デキサメタゾン投与で既知かつ予測できる副作用であった．

白血球数の異常は，治験担当医師により NETU-PALO FDC と多分関係なし，デキサメタゾンと多分関係ありと判定された．

本試験では，高度又は重篤な有害事象の発現は認められなかった．また，有害事象の発現又は安全性の理由により試験を中止した被験者はいなかった．

白血球数及び好中球数増加以外に臨床的に問題となる臨床検査値の異常は認められなかった．バイタルサイン，体重及び ECG にも臨床的に問題となる変動は認められなかった．

結論：

<u>薬物動態</u>

- 本試験では，デキサメタゾンをプローブ基質として用いて，CYP3A4 に対する NETU-PALO FDC（Akynzeo）の阻害作用の持続性を投与後 4 日以上にわたり検討した．
- 血漿中デキサメタゾンの薬物速度論的パラメータの統計学的比較の結果より，Day 8～10 の間に CYP3A4 に対する NETU-PALO FDC の阻害活性が消失したことが示唆された．
- Day 10 では，主要変数であるデキサメタゾンの AUC_{last} の 90% CI の上限は 125%未満であり，本試験で規定した薬物相互作用消失の基準を満たした．なお，副次変数である血漿中デキサメタゾンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び $T_{1/2}$ の 90% CI の上限も Day 8 に 125%未満であった．

<u>安全性</u>

- すべての被験者に有害事象が認められた．
- 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 の単回投与に起因した臨床的に問題となる臨床検査値，バイタルサイン，ECG 所見及び体重の変動は認められなかった．
- NETU-PALO FDC と 10 日間までのデキサメタゾンの併用投与に安全性への懸念は認められなかった．

2.7.6.5 NP16601 試験

2.7.6.5.1 試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A double-blind, randomized, placebo controlled evaluation of the clinical pharmacology of RO0673189 following multiple oral dosing to healthy young and elderly volunteers
健康な非高齢者及び高齢者を対象とした RO0673189 反復経口投与の二重盲検，ランダム化，プラセボ対照臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>フランス</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>・ 健康成人を対象として，RO0673189（ネツピタント，NETU）を 1 日 1 回，用量漸増法により 1 週間反復経口投与した際の忍容性，安全性及び薬物動態を評価する．
・ 健康成人を対象として，NETU を 1 日 1 回，1 週間反復経口投与した際の薬物動態に対する年齢の影響を検討する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：非高齢者（18～45 歳）30 名，高齢者（65～85 歳）20 名
解析時：非高齢者 30 名（男性：30 名，女性 0 名），高齢者 3 名（男性：3 名，女性 0 名）が登録され，非高齢者 29 名，高齢者 2 名が試験を完了した．
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">非高齢者（パート I）</th><th colspan="3">高齢者（パート II）</th></tr>
<tr><th></th><th>NETU 100 mg</th><th>NETU 300 mg</th><th>NETU 450 mg</th><th>プラセボ</th><th>NETU 100 mg</th><th>NETU 300 mg</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>治験薬投与例（33 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>6 名</td><td>2 名</td><td>0 名</td><td>1 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例（25 名）（プラセボを除く）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>非該当</td><td>1 名</td><td>0 名</td><td>非該当</td></tr>
</table>
パート I：被験者を NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群及び NETU 450 mg 群のいずれかに割り付け，実薬（各群 8 名）又はプラセボ（各群 2 名）を投与した．NETU 300 mg 群に割り付けられたが，プラセボの投与を受けた 1 名が試験を中止した．
パート II：すべての被験者が NETU 100 mg 群に割り付けられ，実薬（2 名）又はプラセボ（1 名）を投与した．実薬を投与した 1 名が試験を中止した．</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>パート I：年齢が 18～45 歳の健康な男女
パート II：年齢が 65～85 歳の健康な男女
女性は閉経後又は避妊手術を受けていることとした．</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>被験者は，水の摂取を除き，Day 1～7 の朝食前に少なくとも 10 時間絶食した．標準的な朝食を 30 分以内で完食し，その後 5 分以内に約 200 mL の水とともに治験薬が経口投与された．投与後 2 時間以降，水は自由に摂取してよいこととした．次の食事は投与後約 4 時間で提供された．</td></tr>
</table>

	本試験は二重盲検試験であり，実施医療機関の薬剤師及び解析責任者を除き，治験薬の割付情報は実施医療機関並びに治験依頼者に開示されなかった．NETU 及びそのプラセボは，いずれも外観上識別不能であった． NETU 50 mg カプセルのロット番号：GMM0044 NETU 150 mg カプセルのロット番号：GMM0045 NETU プラセボカプセルのロット番号：GMM0046
治療期間	7 日間
評価基準	**薬物動態の評価：** 主要薬物速度論的パラメータは，Day 1 及び 7 の NETU の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 23.5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}23.5}$）とし，用量比例性及び蓄積性を評価した．NETU 及び NETU 代謝物のその他の薬物速度論的パラメータは副次パラメータの扱いとした． **安全性の評価：** 一般的な臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，白血球の電子顕微鏡解析，有害事象により評価した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した．また，治験薬との因果関係は下記の 4 段階で判定した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり
解析方法	**薬物動態の解析：** Day 7 までの NETU の投与を完了した被験者について，ノンコンパートメントモデルを用いて薬物速度論的パラメータを算出した．薬物速度論的パラメータは，算術平均値，幾何平均値，標準偏差，変動係数及び範囲を含む記述統計量による要約を示した． 以下の探索的統計解析を実施し，NETUを反復投与した際の薬物動態を評価した． ・ 用量比例性：対数変換し，用量で正規化した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23.5}$ について，用量を要因とする一元配置分散分析を行った．Day 1 及び 7 は，同じ解析を別途行った． ・ 蓄積性：各用量群の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23.5}$ について，試験日（Day 1 及び 7）を要因とする一元配置分散分析を行った． **安全性の解析：** 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を対象とした．有害事象は一覧表及びその発現割合を，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG は一覧表を示した．なお，有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 4.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した．
結果	**薬物動態：** NETUを7日間反復投与した後，NETUの曝露量は3倍程度増加したが，この結果はNETUの半減期が長いことと整合していた．NETU 100 mg，300 mg又は450 mg反復投与のDay 1及び7に得られたC_{max}及び$AUC_{0\text{-}23.5}$の平均値を以下に示した．

NETU の 7 日間反復投与における Day 1 及び 7 の平均（± 標準偏差）曝露量

Dose	Day 1		Day 7	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}23.5}$ (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}23.5}$ (h•ng/mL)
100 mg	111 (± 25.6)	1360 (± 294)	269 (± 52.2)	4160 (± 998)
300 mg	599 (± 228)	6400 (± 1700)	1060 (± 202)	17100 (± 2850)
450 mg	720 (± 255)	9670 (± 3380)	1790 (± 770)	28800 (± 13000)

NETU未変化体の曝露量は，用量比を若干上回る増加を示した．
NETU の主代謝物である M1 の曝露量は未変化体よりも低く，未変化体の 30%未満であった．

安全性：

NETU を 450 mg まで 7 日間反復投与した際の忍容性は良好であった．最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であった．ほとんどの有害事象は軽度で，治験薬との因果関係は関係なし又は多分関係なしと判定された．死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象により試験を中止した被験者も認められなかった．2 名が管理上の理由により試験中止となった．
臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動は認められず，白血球数及び ECG 所見に治験薬投与と関連する変動は認められなかった．
補正 QT 間隔（QTc）［Bazett’s 法による補正 QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）］が 450 msec を超えた被験者は認められなかった．QTc の 30 msec 以上の延長が孤発の事象として少数の被験者に認められたが，延長幅が最も大きかったのはプラセボ群の被験者であった．これらの延長は臨床的に問題がないと判断され，NETU を 450 mg までの用量で 7 日間反復投与した際，QT 間隔の延長を示唆する結果は得られなかった．

結論：

- NETUを7日間反復投与した後の曝露量は，Day 1と比較して3倍程度の蓄積が認められたが，NETUの長い半減期を考慮すれば，予測される結果であった．
- NETUの曝露量は用量比を若干上回る増加を示したが，臨床的に問題ないと考えられた．
- 有害事象プロファイル及び臨床検査値から，健康成人にNETUを450 mgまで7日間反復投与した際の忍容性は良好であった．

2.7.6.6 NETU-10-09 試験

2.7.6.6.1 試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A single dose, open label, randomized, two period, cross-over, drug-drug interaction study of oral palonosetron and netupitant fixed dose combination on the PK of three chemotherapeutics (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide) metabolized by CYP3A4 in cancer patients
癌患者を対象に，CYP3A4 で代謝される 3 種の抗悪性腫瘍薬（ドセタキセル，エトポシド又はシクロホスファミド）の薬物動態に対するネツピタント及びパロノセトロンの経口用量固定配合剤の影響を評価する，単回投与，非盲検，ランダム化，2 期，クロスオーバー，薬物相互作用試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ポーランド</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>6 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
・ 癌患者を対象として，ネツピタント（NETU）300 mg 及びパロノセトロン塩酸塩（PALO）0.5 mg の用量固定配合剤（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．
<u>副次目的</u>
・ ドセタキセル，エトポシド又はシクロホスファミドの投与を予定している癌患者に，NETU-PALO FDC を経口投与したときの安全性と忍容性を評価する．
・ ドセタキセル，エトポシド又はシクロホスファミドの投与を予定している癌患者において，パロノセトロン，NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の薬物動態を探索的に検討する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>多施設共同，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：48 名（評価可能例として，3 種類の抗悪性腫瘍薬の各グループ 16 名）
解析時：43 名が登録され，42 名（男性：30 名，女性：12 名）が治験薬を少なくとも 1 回投与され，38 名が試験を完了した．
<table>
<tr><th></th><th>ドセタキセル（Group 1）</th><th>エトポシド（Group 2）</th><th>シクロホスファミド（Group 3）</th></tr>
<tr><td>安全性評価例（42 名）</td><td>17 名</td><td>15 名</td><td>10 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例（30 名）</td><td>8 名</td><td>12 名</td><td>10 名</td></tr>
</table>
薬物動態評価例は，治験薬投与例のうち 2 名で薬物動態データが得られず，また，サンプル採取及び／又はサンプル処理の手順の誤りが疑われた患者（10 名）を薬物動態解析から除外したため，30 名となった．
安全性評価例は 42 名であるが，治験薬投与例のうち 4 名が第 1 期で試験を終了した（ドセタキセル：NETU-PALO FDC 投与患者 2 名，PALO 投与患者 1 名，エトポシド：PALO 投与</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>患者 1 名）ことから, 各グループで投与された治験薬別に投与例を算出し, NETU-PALO FDC 及び PALO それぞれ 40 名で評価した.

<table>
<tr><td colspan="2">ドセタキセル
17 名</td><td colspan="2">エトポシド
15 名</td><td colspan="2">シクロホスファミド
10 名</td><td colspan="2">All patients</td></tr>
<tr><td>NETU-PALO FDC</td><td>PALO</td><td>NETU-PALO FDC</td><td>PALO</td><td>NETU-PALO FDC</td><td>PALO</td><td>NETU-PALO FDC</td><td>PALO</td></tr>
<tr><td>16 名</td><td>15 名</td><td>14 名</td><td>15 名</td><td>10 名</td><td>10 名</td><td>40 名</td><td>40 名</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>悪性固形腫瘍と診断された成人男女で，癌腫による標準治療スケジュールに従った用量でのドセタキセル，エトポシド又はシクロホスファミドのいずれかの抗悪性腫瘍薬を少なくとも 2 コース投与予定であり，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1，予測余命 3 ヶ月以上の患者.
3 種類の抗悪性腫瘍薬は，単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与とするが，併用する抗悪性腫瘍薬はシトクロム P450（CYP）3A4 の阻害薬，誘導薬又は基質ではないものとした.</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>第 1 期の Day 1 に Test 治験薬 NETU-PALO FDC（NETU 300 mg / PALO 0.5 mg）を単回経口投与し，第 2 期の Day 1 に Reference 治験薬 PALO（Aloxi®）0.5 mg を単回経口投与するか，又は，その逆の順序で投与した．第 1 期と第 2 期のウォッシュアウト期間は少なくとも 21 日間とした.
NETU-PALO FDC 又は PALO は，以下に示す抗悪性腫瘍薬の点滴静脈内投与開始前 1 時間に経口投与した．また，抗悪性腫瘍薬は 1.5 時間かけて投与した.
・　ドセタキセル（Taxotere®），75～100 mg/m^2
・　エトポシド（Etoposid Hexal®及び Etopophos®），35～100 mg/m^2
・　シクロホスファミド（Endoxan®），500～1000 mg/m^2
なお，抗悪性腫瘍薬の点滴静脈内投与開始前 3 時間から点滴静脈内投与終了後 1 時間まで絶食とした.

NETU-PALO FDC のロット番号：N0902251，32001241
PALO のロット番号：31001147，32001189</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間（各投与期）．各投与期の間には少なくとも 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた.</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態の評価：
ドセタキセル，エトポシド及びシクロホスファミドの血漿中濃度測定用の血液サンプルは，NETU-PALO FDC 及び PALO を併用投与した両方の投与期で，抗悪性腫瘍薬投与開始前及び投与開始後 216 時間（9 日）までのあらかじめ設定した時点で採取した．NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの血漿中濃度測定用の血液サンプルは，NETU-PALO FDC を併用投与した投与期のみで，NETU-PALO FDC 投与前及び投与後 216 時間（9 日）までのあらかじめ設定した時点で採取した.</td></tr>
</table>

	ドセタキセル，エトポシド及びシクロホスファミドについて，ノンコンパートメント解析により，下記の薬物速度論的パラメータを算出した． ・ 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） ・ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） ・ 最高血漿中濃度（C_{max}） ・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・ 平均滞留時間（MRT） ・ 全身クリアランス（CL_{tot}） ・ 消失相における分布容積（V_Z） ・ 消失半減期（$T_{1/2}$） ・ 消失速度定数（λ_Z） NETU，M1，M2，M3 及びパロノセトロンについて，ノンコンパートメント解析により，下記の薬物速度論的パラメータを算出した． ・ AUC_{inf} ・ AUC_{last} ・ C_{max} ・ T_{max} ・ 経口投与時の MRT（MRT_{po}） ・ $T_{1/2}$ ・ λ_Z ・ CL/F：経口クリアランス（NETU 及びパロノセトロンのみ算出） ・ V_z/F：消失相における見かけの分布容積（NETU 及びパロノセトロンのみ算出） **安全性の評価：** 有害事象，身体所見，バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体温），体重，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）を評価した． 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した，副作用は，有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能
解析方法	**解析対象集団の定義：** 本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした． 解析対象集団：薬物動態評価例 — 定義：治験薬を少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 つの薬物速度論的パラメータが算出できたすべての患者の集団 解析対象集団：安全性評価例 — 定義：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者の集団 **薬物動態の解析：**

	薬物動態評価例を対象とした．すべての薬物濃度測定結果及び薬物速度論的パラメータは抗悪性腫瘍薬のグループ別に記述統計及び図示により要約した． 各抗悪性腫瘍薬の薬物速度論的パラメータのうち AUC_{inf}, AUC_{0-t} 及び C_{max} について，NETU-PALO FDC 併用投与時及び PALO 併用投与時のデータを分散分析（ANOVA）により比較した． 各抗悪性腫瘍薬の薬物速度論的パラメータのうち AUC_{inf}, AUC_{0-t} 及び C_{max} について，NETU-PALO FDC 併用投与時と PALO 併用投与時の比（Test / Reference 比）を算出した．記述統計で解析した AUC_{inf}，AUC_{0-t} 及び C_{max} それぞれの Test / Reference 比の 90%信頼区間（CI）が，あらかじめ設定した 80.0%～125.0%の範囲内のときに，薬物相互作用はないと結論づけることとしたが，結果の解釈は記述的に行った． パロノセトロン，NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）は記述的に評価するのみとした． **安全性の解析：** 安全性評価例を対象とし，抗悪性腫瘍薬のグループ別に要約した． 有害事象及び副作用は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 14.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に記述統計を用いて発現割合を算出し，重症度を示した． 臨床検査値は，参照する基準範囲とともに一覧を作成した．基準範囲外の検査値を集計し，基準値からの変動をシフトテーブルで示し評価した． ECG データは，定量的評価項目［心拍数，RR 間隔，QRS 間隔，PR 間隔，QT 間隔，補正 QT 間隔（QTc）］及び治験薬投与後に発現した心電図異常の回数を含め，一覧を作成し要約した． バイタルサインは，来院時ごとのベースラインからの変動を含め，一覧を作成し要約した． 身体所見は一覧を作成し，頻度表を用いて要約した．
結果	**薬物動態：** **ドセタキセル（N = 8）** ドセタキセルの平均血漿中濃度推移曲線の形状は，NETU-PALO FDC 併用投与時及び PALO 併用投与時で全体的に類似していた．しかしながら，ドセタキセルの平均血漿中濃度推移は NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも若干高く，主にドセタキセル点滴静脈内投与中及び終了直後が高かった．特に，2 つの投与期を完了した 7 名中 6 名で，ドセタキセルの血漿中濃度推移は NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも若干高く，残りの 1 名では 2 つの投与期でほぼ同程度であった．NETU-PALO FDC 併用投与時の AUC_{last} 及び C_{max} は，PALO 併用投与時と比較して，それぞれ 37%及び 50%高かった．ドセタキセルの AUC_{last} 及び C_{max} の Test／Reference 比の平均推定値は，それぞれ 135%及び 149%であった．この結果から，点滴静脈内投与したドセタキセルと NETU-PALO FDC として投与した NETU との間に薬物相互作用がある可能性が示唆された．また，AUC_{last} 及び C_{max} の 90% CI の上限（それぞれ 185%及び 205%）はどちらも 125%を超えていた．以上より，ドセタキセルと NETU の間に薬物相互作用がある可能性が示唆されたが，例数が少ない（2 つの投与期で対応する AUC_{last} 及び C_{max} がある患者は 7 名，対応する AUC_{inf} がある患者は 2 名）ため，これを確定するには至らなかった．

	<u>エトポシド（N = 12）</u> エトポシドの平均血漿中濃度推移曲線の形状は，NETU-PALO FDC 併用投与時及び PALO 併用投与時で全体的に類似していた．しかしながら，エトポシドの平均血漿中濃度推移は NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも若干高く，エトポシド投与開始後の最初の採血時点以降で認められた．AUC_{last}（n = 12）で評価した曝露量は，NETU- PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも約 21%高かったが，C_{max}（n = 12）及び AUC_{inf}（n = 9）は 2 つの投与期で同程度であった．エトポシドの AUC_{last} の Test / Reference 比の平均推定値は 128.0%であり，点滴静脈内投与したエトポシドと NETU 300 mg の間にはわずかな薬物相互作用がある可能性が示唆された．また，AUC_{last} の 90% CI の上限（156%）は 125%を超えていた．C_{max} の Test / Reference 比の平均推定値は 110.20%であり，90% CI の上限（127%）は 125%をわずかに超えていた． NETU とエトポシドの間に薬物相互作用がないと結論することはできなかった．患者ごとのデータ分布からは，エトポシド濃度は，PALO 併用時よりも NETU-PALO FDC 併用時の方がわずかに高いことが示唆された． **<u>シクロホスファミド（N = 10）</u>** シクロホスファミドの平均血漿中濃度推移曲線の形状は，NETU-PALO FDC 併用投与時及び PALO 併用投与時で全体的に類似していた．シクロホスファミド点滴静脈内投与中を含め，血漿中濃度の個体間変動が大きかった．実際に，10 名中 7 名の患者で，シクロホスファミドの C_{max} は，NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも低く，残りの 3 名の C_{max} は，NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりも著しく高いといった結果であり，また，シクロホスファミドの AUC_{last} は，4 名では PALO 併用投与時の方が大きく，5 名では NETU-PALO FDC 併用投与時の方が大きく，1 名では 2 つの投与期で同程度といった結果であった．シクロホスファミドの薬物速度論的パラメータは，PALO 併用投与時よりも NETU- PALO FDC 併用投与時の方がかなり高い値を示した患者が存在したが，全体としては NETU- PALO FDC 併用投与時の方がわずかに高い結果であった．シクロホスファミドの曝露量を C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値でみると，NETU- PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりもそれぞれ 8%，14%及び 14%高い値であった． シクロホスファミドの薬物速度論的パラメータの Test / Reference 比の平均推定値は，119%～127%であった．この結果から，点滴静脈内投与したシクロホスファミドと NETU-PALO FDC として投与した NETU の間には薬物相互作用がわずかながらある可能性が示唆された．しかしながら，個々の患者において認められた 2 つの投与期間での大きな結果の違いによって，シクロホスファミドの平均血漿中濃度推移に差異がみられなかった． **<u>NETU</u>** 試験全体で，NETU-PALO FDC を抗悪性腫瘍薬と併用投与したときの NETU の曝露量を示す薬物速度論的パラメータの幾何平均値は，C_{max} は約 440 ng/mL，AUC_{last} は約 14 h•µg/mL 及び AUC_{inf} は約 16 h•µg/mL であった．これらの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた． NETU-PALO FDC を 3 種類の抗悪性腫瘍薬と併用投与したときの血漿中 NETU 濃度平均値は，抗悪性腫瘍薬間で大きな違いはなく，また，消失速度はほぼ同じであった．50%を超える患者で，投与後 9 日の最終採血時点で NETU は定量可能であった．

NETU は，抗悪性腫瘍薬の種類に関係なく，NETU-PALO FDC 投与後約 4 時間（T_{max} 中央値）で C_{max} に到達した．NETU-PALO FDC 投与後 9 日まで血液サンプルを採取したが，NETU の $T_{1/2}$ が極めて長いため AUC_{inf} の外挿部分が大きくなり，NETU の AUC_{inf} を十分に正確には算出できない場合が多かった．C_{max} の変動は全体的に大きく（幾何変動係数で約 50%～70%），また，他のパラメータの変動は中程度であった．$T_{1/2}$ の平均値は，約 70～90 時間の範囲であり，抗悪性腫瘍薬 3 グループ間で大きな違いはなかった．CL/F の幾何平均値は，抗悪性腫瘍薬 3 グループを通して，18～19 L/h であった．

NETU 代謝物 M1

試験全体で，NETU の曝露量に対する M1 の曝露量の割合は，C_{max} では約 8%であり，AUC_{last} では約 30%（ドセタキセル及びエトポシド投与患者）から約 35%（シクロホスファミド投与患者）の間であった．これらの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた．

M1 は，シクロホスファミド投与患者では NETU-PALO FDC 投与後約 7 時間（T_{max} 中央値）で，ドセタキセル及びエトポシド投与患者ではそれぞれ NETU-PALO FDC 投与後 12 及び 18 時間で C_{max} に到達した．C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値からみた M1 の曝露量は，抗悪性腫瘍薬 3 グループを通して同程度であった．ドセタキセル投与患者での M1 の AUC_{inf} は，算出した $T_{1/2}$ の妥当性が不十分であったため算出不能とした．C_{max} 及び AUC_{last} の変動（幾何変動係数）は全体的に高くなかった．$T_{1/2}$ の平均値は，エトポシド投与患者（82 時間）及びシクロホスファミド投与患者（91 時間）で同程度であった．

NETU 代謝物 M2

試験全体で，NETU の曝露量に対する M2 の曝露量の割合は，C_{max} ではエトポシド投与患者（N＝12）及びシクロホスファミド投与患者（N＝10）の約 45%からドセタキセル投与患者（N＝8）の約 70%の範囲であった．また，AUC_{last} ではエトポシド及びシクロホスファミド投与患者の約 20%からドセタキセル投与患者の約 30%の範囲であった．これらの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた．

M2 は，抗悪性腫瘍薬の種類にかかわらず，NETU-PALO FDC 投与後約 4 時間（T_{max} 中央値）で C_{max} に到達した．C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値からみた M2 の曝露量は，ドセタキセル投与患者の方がエトポシド及びシクロホスファミド投与患者よりも約 50%～60%高かった．AUC_{inf} については，算出された消失速度の妥当性が担保できない患者が多かったため，半数以下の患者でしか算出できなかった．最終消失相の平均血漿中濃度は 10～20 ng/mL の範囲で，各患者の $T_{1/2}$ は 80 時間を超える遅い消失ではあったが，全体の曝露量に対する最終消失相の寄与は限定的であった．C_{max} 及び AUC_{last} の変動（幾何変動係数）は全体的にやや高い傾向にあった．エトポシド投与患者及びシクロホスファミド投与患者の $T_{1/2}$ には大きな違いはなかった（平均値及び中央値は約 60 時間）．

NETU 代謝物 M3

NETU の曝露量に対する M3 の曝露量の割合は，C_{max} では約 14%であり，AUC_{last} では約 34%であった．これらの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた．

M3 は，抗悪性腫瘍薬の種類にかかわらず，NETU-PALO FDC 投与後 12 時間（T_{max} 中央値）で C_{max} に到達した．C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値からみた M3 の曝露量は，抗悪性腫瘍薬 3 グループを通して同程度であった．C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の変動（幾何変動係数）は全体的に中程度であった．M3 の $T_{1/2}$ は各抗悪性腫瘍薬グループのほとんどの患者

	で算出された．最終消失相の平均血漿中濃度は低かったが，数名の患者では，$T_{1/2}$ が 100 時間を超える遅い消失のため，全体の曝露量に対する最終消失相の寄与は 20%を超えていた．$T_{1/2}$ は抗悪性腫瘍薬 3 グループの間で大きな違いはなかった（平均値及び中央値は約 65～80 時間）． **パロノセトロン** 試験全体で，NETU-PALO FDC を抗悪性腫瘍薬と併用投与したときのパロノセトロンの曝露量を示す薬物速度論的パラメータの幾何平均値は，C_{max} は約 900 pg/mL，AUC_{last} は約 50000 h•pg/mL 及び AUC_{inf} は約 57000 h•pg/mL であった．これらの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた． パロノセトロンは，抗悪性腫瘍薬の種類にかかわらず，NETU-PALO FDC 投与後約 5 時間（T_{max} 中央値）で C_{max} に到達した．C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値からみたパロノセトロンの曝露量は，ドセタキセル投与患者の方がエトポシド及びシクロホスファミド投与患者よりも約 30%（C_{max}）～65%（AUC_{inf}）高かった．これらのパラメータの変動（幾何変動係数）は全体的に中程度であった．$T_{1/2}$ の平均値は，エトポシド及びシクロホスファミド投与患者の間で同程度であったが，ドセタキセル投与患者では約 20 時間長かった．CL/F の幾何平均値は，エトポシド及びシクロホスファミド投与患者よりもドセタキセル投与患者の方が小さかった．しかしながら，ドセタキセル投与患者の結果は，患者数が少ない（N = 8）ため，確定的な結論を出すことはできなかった． **安全性：** 有害事象は，試験全体で 168 件認められた．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．ほとんどの有害事象（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． 重篤な有害事象は 6 名に 10 件認められた［PALO で 4 名（10.0%）に 6 件），NETU-PALO FDC で 2 名（5.0%）に 4 件］．治験薬投与に関連した重篤な有害事象は認められなかった．重篤な有害事象はドセタキセル投与患者でのみ発現し，ドセタキセルと NETU-PALO FDC 併用投与患者で 16 名中 2 名（12.5%），ドセタキセルと PALO 併用投与患者で 15 名中 4 名（26.7%）に認められた．死亡は 2 名［ドセタキセルと NETU-PALO FDC 併用投与患者 16 名中 2 名（12.5%）］に認められた．1 名はドセタキセルと NETU-PALO FDC 併用投与後 15 日に肺炎により，他の 1 名はドセタキセルと NETU-PALO FDC 併用投与後 5 日に肺癌の進行により死亡した．重篤な有害事象である脱水は 3 名［PALO では 2 名（5.0%），NETU-PALO FDC では 1 名（2.5%）］に認められ，重症度は 3 名それぞれで異なり，軽度，中等度及び高度が各 1 名であった． 重症度が高度の有害事象は 15 件［PALO では 3 名（7.5%）に 3 件，NETU-PALO FDC では 6 名（15.0%）に 12 件）］であり，すべて治験薬とは関係なしと判定された．

抗悪性腫瘍薬の第 2 コース開始前に試験中止に至った有害事象が 1 件［ドセタキセルと PALO 併用投与患者 15 名中 1 名（6.7%）］認められた．これは重症度が中等度の嚥下障害であり，重篤な有害事象ではなく，ドセタキセル又は PALO のどちらとも関係なしと判定された．

SOC 別の有害事象は，胃腸障害及び血液およびリンパ系障害が最も多く報告された．これらの有害事象は，抗悪性腫瘍薬投与で一般的に認められるものである．他の SOC で多く報告されたものは，臨床検査，皮膚および皮下組織障害，筋骨格系および結合組織障害，一般・全身障害および投与部位の状態及び感染症および寄生虫症であった．最も発現割合の高い有害事象は好中球減少症及び悪心であった．試験全体で，胃腸障害が報告された患者数は，NETU-PALO FDC 及び PALO で同程度であった．

臨床検査，バイタルサイン及び ECG 所見の異常は，臨床的に問題があると評価した場合に有害事象として記録した．ドセタキセルと NETU-PALO FDC 併用投与後の 1 名（6.3%）に肝酵素の増加が認められ，シクロホスファミドと PALO 併用投与後の 1 名（10%）に臨床的に問題となる Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）の延長が認められた．これらの有害事象は，ともに，治験薬及び抗悪性腫瘍薬投与の両方に関連した有害事象と判定された．臨床検査，バイタルサイン及び ECG 所見の異常に関連する有害事象のうち，これらの 2 事象以外に治験薬投与に関連した有害事象は認められなかった．

結論：

- ドセタキセル及びエトポシドの血漿中濃度推移，AUC_{last} 及び C_{max} は NETU 併用時で高くなり，NETU はドセタキセルの薬物動態に対して弱い影響を及ぼし，エトポシドの薬物動態に対してはわずかな影響を及ぼすと考えられた．

  シクロホスファミドの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は，NETU-PALO FDC 併用投与時の方が PALO 併用投与時よりもわずかに高い値であったが，患者ごとでは一定の傾向はなく，個体間差及び投与期の差が大きかった．
- C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} を指標とした NETU 及び NETU 代謝物の曝露量は，患者間でいくつかの結果に違いがあったものの，併用した抗悪性腫瘍薬によって変わることがないと考えられた．本試験で得られた NETU 及び NETU 代謝物の薬物速度論的パラメータの結果は，健康成人を対象とした実施済みの試験結果と整合していた．
- パロノセトロンの薬物動態は，既知の薬物動態プロファイルと一致していた．ドセタキセル併用投与患者では，他の抗悪性腫瘍薬併用投与患者と比較して，パロノセトロンの曝露量は全体的に高かった．しかしながら，サンプルサイズが小さい（N＝8）ため，確定的な結論を出すことはできなかった．
- 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．

2.7.6.7 NEPA-15-19 試験

2.7.6.7.1 試験方法及び結果の概略

表題	A Phase 1, open label study to evaluate the pharmacokinetic profile and safety of IV pronetupitant/palonosetron (260 mg*/0.25 mg) fixed-dose combination administered for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving a single cycle of highly emetogenic chemotherapy. 1 コースの高度催吐性化学療法を受ける癌患者を対象とし，化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的に Pro-NETU 260 mg*/パロノセトロン 0.25 mg の用量固定配合剤を点滴静脈内投与したときの薬物動態プロファイル及び安全性を評価する第 1 相非盲検試験 *フリー体ホスネツピタント換算で 235 mg
実施地域	ブルガリア
実施施設	3 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）の投与を予定している癌患者に経口デキサメタゾン併用下で 30 分間かけて Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）235 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.25 mg の用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）を単回点滴静脈内投与した際のホスネツピタント，ネツピタント（NETU），NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］及びパロノセトロンの薬物動態プロファイルを評価する． なお，本剤の用量はすべてホスネツピタント（フリー体）量を記載した． 副次目的 HEC の投与を予定しいる癌患者に経口デキサメタゾン併用下で 30 分間かけて本剤 235 mg/PALO 0.25 mg を単回点滴静脈内投与した際の安全性プロファイル及び忍容性を評価する．
試験方法	多施設共同，非盲検試験
患者数	計画時：HEC 投与予定患者 24 名 解析時：36 名（男性：17 名，女性：19 名）が登録され，36 名が試験を完了した． 安全性評価例：36 名 薬物動態評価例：24 名
診断及び主要な組み入れ基準	悪性固形腫瘍の診断を受けた成人男女で，化学療法未施行又は既治療であり，治験実施計画書で規定するいずれかの HEC による治療を必要とする予測余命 3 ヶ月以上の患者． トルサード・ド・ポワントの既往又はそのリスク因子がある患者は除外された．
用法・用量 ロット番号	Day 1 に Pro-NETU-PALO FDC の 50 mL 溶液を 30 分間かけて点滴静脈内投与した．Pro-NETU-PALO FDC の点滴静脈内投与は，化学療法開始前までに完了することとした．また，Day 1 の Pro-NETU-PALO FDC の点滴静脈内投与開始直前に，デキサメタゾン 12 mg（デキサメタゾン 4 mg 錠 3 錠）を経口投与した．Day 2～4 では，デキサメタゾン 8 mg（デキサメタゾン 4 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回，治験薬投与後 24，48 及び 72 時間の薬物動態用試料採取の直後に経口投与した．

	Pro-NETU-PALO FDC のロット番号：238021-01
治療期間	1 日間
評価基準	**薬物動態の評価：** ノンコンパートメント法により，ホスネツピタント，NETU，NETU の代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの血漿中濃度から以下の薬物速度論的パラメータを算出した． ・　投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） ・　投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） ・　総 AUC に対する最終検出時間以降無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$） ・　最高血漿中濃度（C_{max}） ・　最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・　持続投与終了時（T_{end}，30 分間）の濃度（C_{end}） ・　定量可能な最終濃度（C_{last}） ・　定量可能な最終濃度到達時間（T_{last}） ・　消失速度定数（λ_z） ・　消失半減期（$T_{1/2}$） ・　平均滞留時間（MRT） ホスネツピタント及びパロノセトロンについてのみ，以下のパラメータを推定した． ・　全身クリアランス（CL_{tot}） ・　消失相における分布容積（V_z） ・　定常状態における分布容積（V_{ss}） NETU 及びその代謝物（M1，M2，M3）については，以下のパラメータも算出した． ・　R ($AUC_{net/pnet}$)：それぞれの分子量を考慮した，NETU とホスネツピタントの AUC_{inf} の比 ・　R ($AUC_{Mi/net}$)：代謝物（Mi）と NETU の AUC_{inf} の比．Mi は M1，M2 又は M3 であり，それぞれの分子量を考慮した． **安全性の評価：** 有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）を評価した． 有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0 で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能

<table>
<tr><td>解析方法</td><td>

解析対象集団の定義：

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．

<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>本試験に登録され，治験薬を投与された患者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>治験実施計画書で定められた投与期間を完了した患者の集団．ただし，薬物動態評価に関わる重大な逸脱がある患者は除外する（Pro-NETU-PALO FDC 投与に問題があった患者，及び少なくともホスネツピタント，NETU 及びパロノセトロンの AUC_{last} が推定されなかった患者は除く）</td></tr>
</table>

薬物動態の解析：

薬物動態評価例を対象とした．ノンコンパートメント解析より算出した，ホスネツピタント，NETU，NETU の代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの濃度及び薬物速度論的パラメータを一覧表に示し，記述統計量及びグラフを用いて要約した．

安全性の解析：

安全性評価例を対象とした．有害事象は，一覧表を作成し，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 18.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，発現割合及び例数を要約した．臨床検査値は一覧表を作成するとともに，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した．特定のパラメータは，基準範囲（低値／基準値／高値）と CTCAE グレード 3 又は 4 の異常が認められた患者を集計（発現割合及び例数）してシフトテーブルに示した．ECG は，定量的変数のベースラインからの変化量を含めて要約し，事前に規定した基準（ICH E14 参照）を満たす患者の頻度表を作成した．心電図所見に関する治験担当医師の解釈も示した．バイタルサインは，一覧表に加えて，測定値及びベースラインからの変動の記述統計量の要約を示した．

</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>

薬物動態：

すべての患者で，Pro-NETU-PALO FDC の 30 分間の持続投与終了時にホスネツピタントの血漿中濃度は最高値に達した．C_{max} の平均値［標準偏差（SD）］は 3478.33（1558.23）ng/mL，全体の曝露量である AUC_{inf} の平均値（SD）は 1400.98（649.04）h•ng/mL であった．ホスネツピタントの未変化体は全身循環血中から速やかに消失した．点滴静脈内投与終了後 30 分でのホスネツピタントの平均血漿中濃度は 26.23 ng/mL であり，投与終了時の平均血漿中濃度（C_{max}）の 1%未満に相当した．消失半減期の平均値は 1 時間未満であった．血漿からの CL_{tot} の平均値は 249.08 L/h であり，肝血流速度（約 90 L/h）を大きく上回り，肝臓以外の様々な器官や組織でも消失している可能性が示唆された．

ほとんどの患者で，血漿中 NETU 濃度は本剤持続投与終了時に最高値に達した（T_{max} の中央値：0.56 時間）ことから，ホスネツピタントから NETU への速やかな変換が示唆された．C_{max} の平均値（SD）は 589.54（164.91）ng/mL であった．血漿中 NETU 濃度のプラトー部分は，本剤投与後 3～6 時間維持され，その後 NETU 濃度は長い $T_{1/2}$［平均値（SD）：143.73（72.57）時間］で減少した．本剤 235 mg 点滴静脈内投与後の NETU の曝露量は，健康成人を対象とした PNET-12-23 試験で報告された本剤 235 mg 単回点滴静脈内投与後の曝露量に類似していた．

</td></tr>
</table>

	AUC_{last} の平均値（SD）は 10724.07（2491.42）h•ng/mL，AUC_{inf} の平均値（SD）は 15588.49（5022.77）h•ng/mL であった． すべての患者で，本剤持続投与開始後 2 時間以内に NETU の代謝物が検出された．NETU と各代謝物の AUC_{inf} の比として算出される R ($AUC_{Mi/net}$)の平均値は，3 つの代謝物で同程度であり，0.2～0.3 であった． 血漿中パロノセトロン濃度も持続投与終了時に最高値に達した（T_{max} の中央値：0.58 時間）．薬物速度論的パラメータの平均値（SD）は，AUC_{inf} が 36066.22（10726.79）h•ng/L，$T_{1/2}$ が 58.42（27.20）時間，CL_{tot} が 7.61（2.59）L/h，V_z が 593.89（238.81）L であった．いずれの薬物速度論的パラメータも，健康成人を対象に PALO 0.25 mg を静脈内急速投与したときの薬物動態試験（海外 PALO-03-05 試験）でみられたプロファイルと一致していた．唯一異なる点は，予測されたとおり，30 分間の点滴静脈内投与後の C_{max} が 823.00（288.69）pg/mL と，静脈内急速投与［2060（1260）pg/mL］に比べて低かったことであった． ホスネツピタント，NETU，NETU の代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの薬物速度論的パラメータに明らかな性差は認められなかった． **安全性：** 有害事象は，治験薬投与を受けた患者の 61.11%（22/36 名）に 62 件発現した．多くの患者で認められた有害事象の重症度は軽度であった（41.67%，15/36 名）．中等度の有害事象は 19.44%（7/36 名）に発現し，高度又は生命を脅かす（CTCAE グレード 3 以上）有害事象は認められなかった．副作用は 22.22%（8/36 名）に 14 件発現した． 本試験では，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった． ECG 検査では，新たに臨床的に問題となる異常（不完全右脚ブロック及び洞性徐脈）が 5.56%（2/36 名）に 2 件認められ，有害事象と判定されたがいずれも軽度であり，治験薬との因果関係は関係なしと判定された． Visit 3 で，治験薬投与後新たに 500 msec を超える Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が 2.78%（1/36 名）に認められた．当該患者の QTcB のベースライン値は 485 msec（Visit 3 では 530 msec），QTcF のベースライン値は 479 msec（Visit 3 では 519 msec）であった． **結論：** <u>薬物動態</u> ・　ホスネツピタントは点滴静脈内投与後速やかに NETU に変換され，プロドラッグとしての平均全身曝露は限定的であった． ・　患者に本剤 235 mg を点滴静脈内投与したときの NETU の曝露量は，健康成人に本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与又は NETU 300 mg を経口投与したとき（海外 PNET-12-23 試験）の NETU の曝露量と同程度であった．これは，患者においても，本剤 235 mg 点滴静脈

	内投与後の NETU の曝露量が NETU 300 mg 経口投与後の曝露量と同等であることを裏付ける結果であった. ・ 患者におけるパロノセトロンの薬物動態プロファイルは，C_{max} が急速静脈内投与に比べて 30 分間の点滴静脈内投与で低かったことを除き，健康成人を対象とし，PALO 0.25 mg を静脈内急速投与した薬物動態試験（海外 PALO-03-05 試験）でみられたプロファイルと一致していた. ・ ホスネツピタント，NETU，NETU の代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの薬物速度論的パラメータに明らかな性差は認められなかった. <u>安全性</u> ・ 重篤又は高度の有害事象，試験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった. ・ 有害事象は，治験薬投与を受けた患者の 61.11%（22/36 名）に 62 件発現した. ・ 多くの患者で認められた有害事象の重症度は軽度であった（15/22 名，安全性評価例の 41.67%）．中等度の有害事象は 7 名（安全性評価例の 19.44%）に認められた．生命を脅かす有害事象（CTCAE グレード 3 以上）は認められなかった. ・ 副作用は 22.22%（8/36 名）に認められた. ・ 臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった. ・ 試験期間中，補正 QT 間隔（QTc）延長の徴候は認められなかった. ・ 全体として，Pro-NETU-PALO FDC を点滴静脈内投与した際，安全性について特記すべきことは認められず，本試験で確認された全体的な安全性プロファイルは，これまでに知られている Pro-NETU-PALO FDC 経口投与時の安全性プロファイルと一致していた.

2.7.6.8 NETU-10-10 試験

2.7.6.8.1 試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Pharmacokinetic of a single dose of netupitant and palonosetron fixed dose combination capsules in patients with different stages of hepatic impairment based on liver cirrhosis classified by Child-Pugh Score in comparison to healthy volunteers
Child-Pugh スコアで分類した肝硬変の異なるステージの肝機能障害患者を対象とし，ネツピタント及びパロノセトロン用量固定配合カプセル単回投与時の薬物動態を健康成人と比較する試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ドイツ</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
・ 慢性肝機能障害を有する患者を対象として，ネツピタント（NETU）及びパロノセトロン塩酸塩（PALO）の用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）を単回投与したときに，肝機能障害が NETU 及びパロノセトロンの薬物動態へ与える影響を検討するため，NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3)］並びにパロノセトロンの主要な薬物速度論的パラメータに関して，様々な程度の慢性肝機能障害の患者と健康成人とで比較検討する．
<u>副次目的</u>
・ NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの副次的な薬物速度論的パラメータを評価する．
・ 薬物速度論的パラメータと Child-Pugh 分類に従った肝機能障害の程度との関係を評価する．
・ 種々の程度の慢性肝機能障害を有する患者での治験薬の安全性及び忍容性を評価する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，非盲検試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：最大 48 名（各グループ 8 名）
解析時：36 名（男性：26 名，女性：10 名）が登録され，36 名が試験を完了した．
<table>
<tr><th></th><th>軽度肝機能障害グループ 1</th><th>正常肝機能グループ 4（グループ 1 と比較するグループ）</th><th>中等度肝機能障害グループ 2</th><th>正常肝機能グループ 5（グループ 2 と比較するグループ）</th><th>重度肝機能障害グループ 3</th><th>正常肝機能グループ 6（グループ 3 と比較するグループ）</th></tr>
<tr><td>登録例（36 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>2 名</td><td>2 名</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例（36 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>2 名</td><td>2 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（36 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>2 名</td><td>2 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例（36 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>2 名</td><td>2 名</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	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
診断及び主要な組み入れ基準	グループ 1～3： 民族を問わず，Child-Pugh 分類（Child Pugh グレード A，B 及び C）に従って安定した軽度，中等度又は重度肝機能障害を有する，年齢が 18～75 歳，body mass index が 19～34 kg/m^2 の成人男性及び女性 グループ 4～6： 民族を問わず，肝機能障害患者のグループ 1～3 に（年齢，体重及び性別を）合わせた，年齢が 18～75 歳，body mass index が 19～34 kg/m^2 の健康成人男性及び女性
用法・用量 ロット番号	NETU-PALO FDC 1 カプセルを，10 時間以上絶食後の Day 1 午前 8 時頃に，240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに投与した． NETU-PALO FDC のロット番号：N0901640
治療期間	1 日間
評価基準	**薬物動態の評価：** 【主要薬物速度論的パラメータ】 NETU，NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）及びパロノセトロンの以下の薬物速度論的パラメータ ・　投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） ・　投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}） ・　最高血漿中濃度（C_{max}） ・　経口クリアランス（CL/F） 【副次薬物速度論的パラメータ】 NETU 及びパロノセトロンの以下の薬物速度論的パラメータ ・　最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・　AUC_{inf} の外挿部分の割合（$\%AUC_{tz-inf}$） ・　消失相における見かけの分布容積（V_z/F） ・　消失半減期（$T_{1/2}$） ・　消失速度定数（λ_z） 可能であれば，NETU 代謝物（M1，M2，M3）の以下の薬物速度論的パラメータ ・　T_{max} ・　$\%AUC_{tz-inf}$ ・　$T_{1/2\lambda z}$ ・　λ_z ・　代謝物比（NETU の AUC_{inf} に対する代謝物の AUC_{inf} の比） 可能であれば，NETU，NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）及びパロノセトロンの以下の薬物速度論的パラメータ ・　血漿中遊離型分率（F_u） ・　遊離型の AUC（AUC_u） ・　遊離型の見かけの全身クリアランス（CL_u/F）

<table>
<tr><td></td><td>安全性の評価：
有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），身体所見，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査，凝固系検査及び尿検査）及び全般的な忍容性を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，
6：不明又は評価不能
全般的な忍容性は有害事象，臨床検査値を基に治験担当医師が下記の 4 段階で評価した．
良好，満足できる，満足できない，不良</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>治験薬を投与され評価期間を完了したすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬を投与され，少なくとも 1 回の投与後の安全性を評したすべての被験者の集団</td></tr>
</table>
薬物動態の解析：
薬物動態評価例を対象とした．主解析は，NETU，NETU 代謝物及びパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ，AUC_{inf}，AUC_{0-t}，C_{max} 及び CL/F に対して実施した．肝機能障害の影響は，すべての被験者を考慮し，マッチングプロシージャでモデル化した線形モデルを用いて評価した．各肝機能障害グループにおける薬物速度論的パラメータは，これらの最小二乗平均の「肝機能障害―正常肝機能」の差により比較した．解析前に，薬物速度論的パラメータの値を自然対数変換した．各肝機能障害グループの最小二乗平均，グループの差の推定値及びグループの差の 90%信頼区間（CI）を算出した．これらの対数変換値を真数に戻し，最小二乗幾何平均値，正常肝機能グループを対照とした比及び比の 90% CI を求めた．
すべての濃度結果及びそれらから求めた薬物速度論的パラメータは，被験者ごとに一覧を作成し，記述統計により要約した．
薬物速度論的パラメータと肝機能との関係性を検討するため，主要な薬物速度論的パラメータとビリルビン，アルブミン及びプロトロンビン時間との相関解析を実施した．

安全性の解析：
安全性評価例を対象とした．安全性及び忍容性のすべての測定値は，被験者ごと及びグループごとに一覧を作成し，適切な記述統計により要約した．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 13.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，発現割合を算出し，重症度を示した．</td></tr>
</table>

結果

薬物動態：

軽度肝機能障害の NETU，NETU 代謝物及びパロノセトロンの薬物動態に対する影響

軽度肝機能障害患者のグループ（グループ 1）と，年齢，性別及び体重が対応する正常肝機能被験者のグループ（グループ 4）を比較し，軽度肝機能障害が及ぼす影響を検討した ．軽度肝機能障害患者では, NETU の曝露量は正常肝機能被験者と比較してわずかに大きく, C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} は，各々11%，28%及び 19%増加した．C_{max} の変動係数は，軽度肝機能障害患者のグループでは 65.7%であり，正常肝機能被験者グループでは 22.7%であった．認められた NETU の曝露量の増加は，統計学的に有意ではなかった．

M1 の生成は，正常肝機能被験者と比較して，軽度肝機能障害患者でわずかに遅延（T_{max} の中央値はそれぞれ 8 及び 10 時間）したが，M2 及び M3 が血漿中に観察された時間には影響しなかった．軽度肝機能障害患者では M1 の曝露量は低下したが，M2 の曝露量は増加した．M3 は，C_{max} は低下したが，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増加した．

軽度肝機能障害患者では，パロノセトロンの C_{max} は正常肝機能被験者と比較してわずかに高く，14%増加したが，この増加は統計学的に有意ではなかった．軽度肝機能障害患者では，正常肝機能被験者と比較して，AUC は有意に大きく，AUC_{last} は 35%，AUC_{inf} は 33%増加し，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI はそれぞれ 109%～169%，107%～167%であった．

軽度肝機能障害患者における NETU の薬物動態の特徴及び分散分析の結果

	Mild hepatic impairment[1] N=8	**Normal hepatic function[1] N=8**	**Point estimate mild/normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	464.0 ± 304.9 (65.7)	344.9 ± 78.3 (22.7)	111.12	69.57	177.50
AUC_{last}	16687 ± 8683 (52.0)	12486 ± 5294 (42.4)	128.43	86.44	190.82
AUC_{inf}	21568 ± 11824 (54.8)	21058 ± 21398 (101.6)	119.14	70.87	200.29

[1] Values are arithmetic mean±standard deviation (coefficient of variation %)
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI): 80% to 125%

軽度肝機能障害患者におけるパロノセトロンの薬物動態の特徴と分散分析の結果

	Mild hepatic impairment[1] N=8	**Normal hepatic function[1] N=8**	**Point estimate mild/normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	795.1 ± 270.4 (34.0)	673.5 ± 137.2 (20.4)	113.86	92.30	140.46
AUC_{last}	36065 ± 11669 (32.4)	26787 ± 9273 (34.6)	135.45	108.66	168.84
AUC_{inf}	40663 ± 12739 (31.3)	30627 ± 9923 (32.4)	133.48	106.82	166.79

[1] Values are arithmetic mean±standard deviation (coefficient of variation %)
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI):　80% to 125%

中等度肝機能障害の NETU，NETU 代謝物及びパロノセトロンの薬物動態に対する影響

中等度肝機能障害患者では，NETU の曝露量は正常肝機能健康成人と比較して有意に大きく，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 70%，88%及び 143%増加し，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI はそれぞれ 106%～271%，127%～280%及び 145%～409%であった．NETU の曝露量

のパラメータの変動係数は，中等度肝機能障害患者で大きく，正常肝機能被験者では中程度であった．

中等度肝機能障害患者での M1 の生成は，正常肝機能被験者と比較して，遅延（T_{max} の中央値はそれぞれ 10 及び 7 時間）し，中等度肝機能障害患者での M2 及び M3 の生成は促進された（M2 の T_{max} の中央値はそれぞれ 3 及び 5 時間，M3 の T_{max} の中央値はそれぞれ 6 及び 12 時間）．中等度肝機能障害患者では，M2 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{last} は増加したが，M1 の C_{max} 及び AUC_{last} は減少した．

中等度肝機能障害患者では，パロノセトロンの C_{max} は正常肝機能被験者と同程度であった．中等度肝機能障害患者では，正常肝機能被験者と比較して，AUC は有意に大きく，AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 60%及び 62%増加し，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI はそれぞれ 129%～200%，129% ～202%であった．

中等度肝機能障害患者における NETU の薬物動態の特徴と分散分析の結果

	Moderate hepatic impairment[1] N=8	**Normal hepatic function[1] N=8**	**Point estimate moderate/normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	441.9 ± 304.3 (68.9)	239.0 ± 100.0 (41.8)	169.93	106.38	271.43
AUC_{last}	18488 ± 9794 (53.0)	9183 ± 2896 (31.5)	188.32	126.75	279.81
AUC_{inf}	28081 ± 15495 (55.2)	10312 ± 2881 (27.9)	243.15	144.64	408.77

[1] Values are arithmetic mean±standard deviation (coefficient of variation %)
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI): 80% to 125%

中等度肝機能障害患者におけるパロノセトロンの薬物動態の特徴と分散分析の結果

	Moderate hepatic impairment[1] N=8	**Normal hepatic function[1] N=8**	**Point estimate moderate /normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	697.6 ± 124.0 (17.8)	712.6 ± 163.2 (22.9)	98.59	79.91	121.62
AUC_{last}	44381 ± 12066 (27.2)	28635 ± 12401 (43.3)	160.18	128.50	199.67
AUC_{inf}	51848 ± 15030 (29.0)	32753 ± 13230 (40.4)	161.80	129.48	202.18

[1] Values are arithmetic mean±standard deviation (coefficient of variation %)
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI): 80% to 125%

<u>重度肝機能障害の NETU，NETU 代謝物及びパロノセトロンの薬物動態に対する影響</u>

重度肝機能障害患者では，正常肝機能被験者と比較して，NETU の C_{max} 及び AUC は大きく，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 81%，101%及び 144%増加したが，統計学的に有意ではなかった．しかしながら，一定の個体間変動がある中，例数が少ないことを考慮すると，これらの結果から確定的な結論を出すことは難しいと考えられた．

重度肝機能障害患者では，正常肝機能被験者と比較して，M2 の生成はわずかに促進（重度肝機能障害患者での T_{max} は 2 及び 3 時間，正常肝機能被験者ではともに 4.5 時間）していた．重度肝機能障害が M1 及び M3 の生成に影響するかは，個体間変動が大きく，例数が少ないため，明確ではなかった．重度肝機能障害が M1，M2 及び M3 の曝露量に影響するかは，データの変

動が大きく，例数が少ないため，明確な傾向は認められなかった．

重度肝機能障害患者では，パロノセトロンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は正常肝機能被験者より低く，それぞれ 31%，9%及び 18%減少した．これらの減少は統計学的に有意ではなかった．しかしながら，一定の個体間変動があるなか，例数が少ないことを考慮すると，これらの結果から確定的な結論を出すことは難しいと考えられた．

重度肝機能障害患者における NETU の薬物動態の特徴と分散分析の結果

	Severe hepatic impairment[1] N=2	**Normal hepatic function[1] N=2**	**Point estimate severe/normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	469.6 – 1336	266.1 - 720.4	180.90	70.90	461.55
AUC_{last}	21179 - 44845	10953 - 21506	200.80	90.95	443.28
AUC_{inf}	26857 - 70952	13176 - 24180	244.57	86.54	691.18

[1] Values are minimum and maximum values
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI): 80% to 125%

重度肝機能障害患者におけるパロノセトロンの薬物動態の特徴と分散分析の結果

	Severe hepatic impairment[1] N=2	**Normal hepatic function[1] N=2**	**Point estimate severe/normal ratio [%]**	**Lower limit of 90% CI[2] [%]**	**Upper limit of 90% CI[2] [%]**
C_{max}	399.1 – 1019	829.6 - 1030	68.97	45.32	104.97
AUC_{last}	28142 - 65203	29423 - 75525	90.87	58.48	141.19
AUC_{inf}	32029 - 69539	34116 - 96841	82.11	52.58	128.20

[1] Values are minimum and maximum values
[2] Pre-specified no-effect limit for the confidence interval (CI):　80% to 125%

安全性：

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，25 件）に認められた．正常肝機能被験者では 72.2%（13/18 名，17 件），軽度肝機能障害患者では 50.0%（4/8 名，5 件），及び中等度肝機能障害患者では 37.5%（3/8 名，3 件）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．すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった．25 件のうち 20 件の有害事象［20 件は 17/36 名（47.2%）に発現］は，治験薬との関係あり（多分関係あり 8 件，可能性あり 12 件）と判定された．

ほとんどの有害事象（SOC 別）は，胃腸障害で 38.9%（14/36 名，15 件）に認められ，次いで神経系障害で 13.9%（5/36 名，6 件）に認められた．最も多い有害事象は便秘［25.0%（9/36 名），9 件］，次いで頭痛［13.9%（5/36 名），6 件］及び硬便［13.9%（5/36 名），5 件］であった．

NETU-PALO FDC の副作用は 47.2%（17/36 名）に認められた．最も多い副作用は，便秘［25.0%（9/36 名），9 件］，次いで硬便［13.9%（5/36 名），5 件］，頭痛［8.3%（3/36 名），4 件］であった．

12 名が有害事象のための治療を受けた．すべての有害事象は本試験終了時までに回復した．

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．本試験では，NETU-PALO FDC に対する安全性の懸念はみられなかった．全般的な忍容性は，27/36 名で良好であり，9/36 名で満足できるものと判断された．

結論：

薬物動態：

- 全体的に，軽度及び中等度肝機能障害患者の NETU の C_{max} 及び AUC は，正常肝機能被験者と比較して高く，これは肝代謝の低下に起因すると推定された．また，肝機能障害の程度の悪化につれて大きくなる傾向にあった．しかしながら，軽度及び中等度肝機能障害患者の濃度-時間推移に明らかな差異はなく，すべての被験者間，特に正常肝機能被験者グループ間で変動が大きい中での傾向であることを留意する必要がある．
- 重度肝機能障害患者グループは例数が少ないため（n = 2），重度肝機能障害患者で確定的な結論には至らなかった．
- 正常肝機能被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で M1 の生成が遅くなった．しかしながら，軽度肝機能障害は M2 及び M3 が血漿中に観察された時間に対して影響しなかったが，中等度肝機能障害はこれら代謝物の生成を促進した．軽度肝機能障害患者では，M1 の曝露量は減少したが，M2 の曝露量は増加した．M3 では，C_{max} は低下し，AUC は増加した．中等度肝機能障害患者では，M1 の曝露量（C_{max}，AUC_{last}）は減少し，M2 及び M3 の曝露量（C_{max}，AUC_{last}）は増加した．
- 軽度及び中等度肝機能障害患者のパロノセトロンの AUC は，正常肝機能被験者と比較して，増加した．増加の程度は，肝機能障害の程度が大きくなるとともに大きくなると考えられた．対照的に，重度肝機能障害患者のパロノセトロンの曝露量は，正常肝機能被験者と比較して，減少が認められた．しかしながら，重度肝機能障害患者の例数が少ない（n = 2）ことから，これらの結果から確定的な結論を出すことは難しいと考えられた．
- いくつかの薬物速度論的パラメータにおいて統計学的に有意な増加が認められたが，正常肝機能被験者グループを含めたすべてのグループ間での薬物速度論的パラメータ値の変動が大きく，また，NETU 及び PALO の安全域はそれぞれ 300 mg 及び 0.5 mg を超える用量で確立されているため，臨床的に問題となるものではないと考えられた．

安全性：

- 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．

全般的結論：

- 肝機能障害患者の NETU 及びパロノセトロンの AUC 及び C_{max} に，正常肝機能被験者と比較して，統計学的に有意な増加が認められる場合があったが，既に NETU 及び PALO の両方の安全域がそれぞれ 300 mg 及び 0.5 mg を超えることが確認されており，統計学的に有意な増加は臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた．また，これらの結果は，全体的に薬物速度論的パラメータに大きな個体間変動が認められている中での結果であった．

2.7.6.9　10057050 試験

2.7.6.9.1　試験方法の概略

表題	健康成人を対象とした Pro-NETU 臨床第 1 相試験 －グラニセトロンとの薬物相互作用試験－
実施地域	日本
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・　Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）及びグラニセトロン（GRA）併用投与時における本剤が GRA の薬物動態に及ぼす影響を検討する 副次目的 ・　本剤及び GRA 併用投与時の安全性を検討する ・　GRA 及び本剤の薬物動態を検討する
試験方法	単一施設，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：治験薬投与例として 22 名 ［各投与群 11 名（薬物動態評価対象例として各投与群 10 名，計 20 名）］ 解析時：22 名が登録され，すべての被験者が試験を完遂した． 安全性評価対象例：22 名 薬物動態評価対象例：22 名
組み入れ基準	以下の基準をすべて満たす被験者を本試験に組み入れた． (1)　本試験への参加について文書により同意した (2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の男性 (3)　スクリーニング時の体重が 50 kg 以上及びボディマス指数｛BMI，体重（kg）／［身長（m）］^{2}｝が 18.5 以上 25.0 未満である (4)　本試験で規定された来院スケジュールと試験手順を遵守する意思があり，遵守が可能である
除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する被験者は，本試験の対象から除外した． (1)　薬物（治験薬の成分を含む）に対する過敏症又は薬物アレルギーの合併，若しくは既往歴を有する (2)　薬物乱用（違法薬物の使用）又はアルコール依存症の合併，若しくは既往歴を有する (3)　試験期間中に再発する可能性がある重度な疾患の既往歴を有する (4)　合併症（症状・所見を含む．ただし，症状を発症していない花粉症や疣贅（ゆうぜい）などの本試験の評価に影響を与えない疾患は除く）を有する (5)　登録前 180 日以内に他の治験薬の投与を受けた (6)　採血に関して，以下いずれかの条件に該当した ・　登録前 1 年以内の全血採血の総量が 1200 mL 以上であった ・　登録前 90 日以内に 400 mL 以上の全血採血を実施した

	・ 登録前 30 日以内に 200 mL 以上の全血採血を実施した ・ 登録前 14 日以内に成分採血を実施した (7) 登録前 7 日以内に医薬品（局所外用剤以外の一般用医薬品を含む）又はサプリメント等（健康食品を含む）を使用した (8) 登録前 28 日以内に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について（平成 26 年 7 月 8 日）」に記載されたシトクロム P450（CYP）3A4 誘導薬を使用した (9) 登録前 90 日以内に生ワクチンの接種を受けた (10) 登録前 7 日以内にグレープフルーツ及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含有する飲食物を摂取した (11) 登録前 3 日以内にアルコール飲料及びカフェイン含有飲料を摂取した (12) スクリーニング検査時に B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗体，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原抗体，梅毒血清検査反応，インターフェロン γ 遊離試験又は尿中薬物検査反応のいずれかが陽性であった (13) 登録前 15 日以内の 12 誘導心電図（ECG）検査に基づき，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec 以上，又は先天性 QT 症候群を有する (14) 登録前 15 日以内の血圧，脈拍数及び体温が以下のいずれかに該当した ・ 収縮期血圧：90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上 ・ 拡張期血圧：40 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上 ・ 脈拍数：50 回/分未満又は 100 回/分以上 ・ 体温：35.0°C 未満又は 37.0°C 以上 (15) スクリーニング検査の臨床検査値において，施設基準値を逸脱する項目があり，治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した (16) 登録前 90 日以内に喫煙をした又は試験期間中の禁煙に同意しない (17) 過去に GRA，ネツピタント（NETU）又は本剤の投与を受けた (18) 生殖能力のある男性で，試験期間中及び GRA の最終投与から 6 ヶ月の間に適切に避妊することに同意しない (19) 本試験の被験者として不適当であると治験担当医師が判断した
用法・用量 ロット番号	**用法・用量** 割り付けられた投与群に従い，本剤及び GRA を末梢静脈から投与した． 【投与群 A】 第 I 期では，Day 1 に本剤 235 mg 及び GRA 40 μg/kg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．その後，21 日間（+ 7 日）休薬した．第 II 期では，Day 1 に GRA 40 μg/kg を 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した． 【投与群 B】 第 I 期では，Day 1 に GRA 40 μg/kg を 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．その後，21 日間（+ 7 日）休薬した．第 II 期では，Day 1 に本剤 235 mg 及び GRA 40 μg/kg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した． **ロット番号**

	本剤 235 mg：18J84A GRA（太陽ファルマ社製カイトリル®注 3 mg）
治療期間	1 日間 ×2 期の投与を受けた. 各投与期の Day 1 の間には少なくとも 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた.
評価基準	**薬物動態の評価：** 【主要評価項目】 グラニセトロンの薬物速度論的パラメータ ・ 最高血漿中濃度（C_{max}） ・ 投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}） ・ 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） 【主な副次評価項目】 グラニセトロンの主要評価項目以外のパラメータ及び本剤の薬物速度論的パラメータ｛ホスネツピタント，NETU，NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］｝ ・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・ C_{max} ・ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） ・ AUC_{inf} ・ 消失半減期（$T_{1/2}$） ・ 全身クリアランス（CL_{tot}）* ・ 定常状態の分布容積（V_{ss}）* *グラニセトロン及びホスネツピタントのみで算出 グラニセトロンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の自然対数変換値をそれぞれ応答変数とし，治療，時期，群を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルから，本剤併用時のグラニセトロンのパラメータと GRA 単独投与時のパラメータの最小二乗幾何平均値の比（本剤併用時/GRA 単独投与時）及びその 90%信頼区間（CI）を推定した. これらのパラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にある場合に，グラニセトロンに対する本剤の薬物動態学的な薬物相互作用はないと判断することとした. ただし，本剤及び GRA 併用時に臨床的に問題となる薬物相互作用を有するかの判断については，主要評価項目における最小二乗幾何平均値の比に加え，副次評価項目の結果や本剤併用投与時における安全性結果も含めて総合的に判断することとした. **安全性の評価：** 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン，ECG 所見，QTcF，身体所見及び体重を評価した．有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 を用いて評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した.

<table>
<tr><td></td><td>1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録したすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価対象例</td><td>登録例のうち，本剤又は GRA を 1 回以上投与されたすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価対象例</td><td>安全性評価対象例のうち，薬物動態が適切に評価できた被験者の集団</td></tr>
</table>

薬物動態の解析：
血漿検体中の薬物濃度は，信頼性が確保された液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography/tandem mass spectrometry，LC/MS/MS 法）で測定した．
薬物動態評価対象例を対象に，本剤併用時のグラニセトロンのパラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}）と GRA 単独投与時のパラメータの最小二乗幾何平均値の比（本剤併用時/GRA 単独投与時）及びその 90% CI を推定した．また，グラニセトロンの $T_{1/2}$ 及び V_{ss} に関して，GRA 単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した．

安全性の解析：
安全性評価対象例を対象に，治療ごとに以下の安全性を解析した．
(1)　有害事象
・ 有害事象の発現例数及び発現割合を示した．
・ 各被験者の有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現例数及び発現割合を示した．
・ 本剤又は GRA 投与開始時から試験期間終了までに起きたすべての有害事象について，有害事象名（基本語），グレード，発現日，処置，有害事象の転帰，転帰確認日，本剤及び GRA との因果関係，並びに有害事象に関するコメントの一覧を被験者別に作成した．
(2)　副作用
・ 被験者別の一覧を除き，有害事象と同様に解析した．
(3)　臨床検査値
・ 主な臨床検査項目について，被験者ごとの測定値の推移をグラフで示した．
・ 主な臨床検査項目について，記述統計量を示した．
(4)　ECG
・ ECG 所見の一覧を被験者ごとに示した．
・ QTcF に関して以下を解析した．
－ 投与後の各測定時点における QTcF の要約統計量を算出した．
－ 投与後の各測定時点におけるベースラインからの補正 QT 間隔（QT_C）変化量（ΔQTc）の要約統計量を算出した．
</td></tr>
</table>

	− 各測定時点で QTcF を「450 msec 以下，450 msec を超える 480 msec 以下，480 msec を超える 500 msec 以下，500 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した． − ΔQTc を「30 msec 以下，30 msec を超える 60 msec 以下，60 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した．

2.7.6.9.2 結果の概要

2.7.6.9.2.1 試験対象被験者

本試験に登録された被験者は 22 名であり，すべての被験者が本剤 235 mg 及び GRA 40 μg/kg の投与を受け，試験を完遂した．

2.7.6.9.2.2 人口統計学的及び他の基準の特性

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 2.7.6.9.2.2-1 に示した．

表 2.7.6.9.2.2-1　被験者背景（人口統計学的基準値）（10057050）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU + GRA (N=22) N (%)	GRA (N=22) N (%)	Total* (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

2.7.6.9.2.3　投与状況

安全性評価対象例 22 名の本剤及び GRA 投与状況の要約を表 2.7.6.9.2.3-1 に示した．

すべての被験者は，規定された本剤 235 mg 及び GRA 40 μg/kg を適切に投与された．本剤併用時及び 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 2.7.6.9.2.3-1　本剤，グラニセトロン投与状況の要約（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]

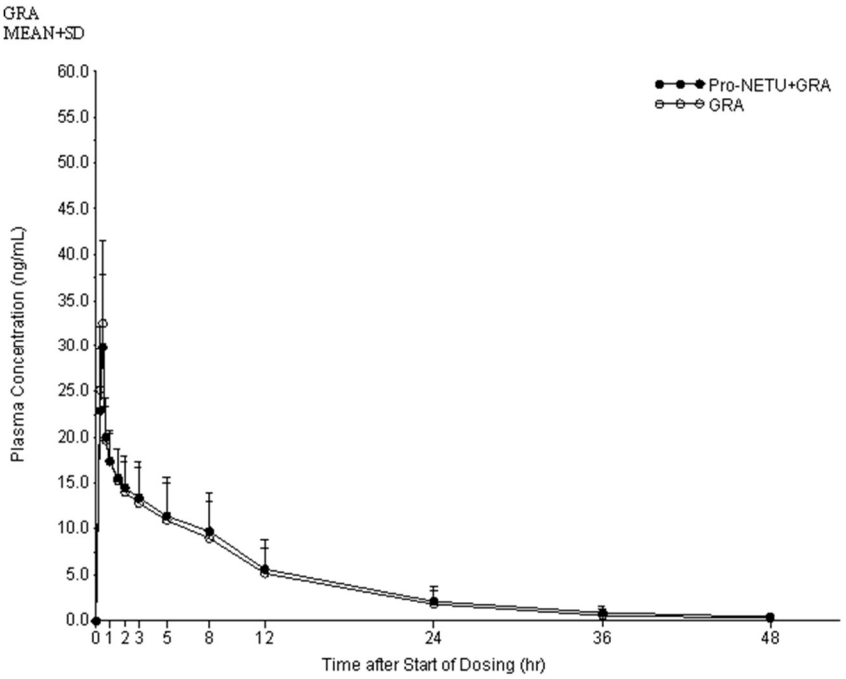
Analysis Set：Safety Evaluable Population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.3-1

2.7.6.9.2.4　薬物動態の結果

2.7.6.9.2.4.1　グラニセトロンの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータ

GRA 40 μg/kg を 30 分かけて点滴静脈内投与したときのグラニセトロンの薬物動態結果として，本剤併用時と GRA 単独投与時の血漿中濃度推移を図 2.7.6.9.2.4.1-1 に，薬物速度論的パラメータを算出し，表 2.7.6.9.2.4.1-1 に示した．

血漿中グラニセトロンは，おおむね点滴終了時に C_{max} に達した後，経時的に消失した．グラニセトロンの平均血漿中濃度推移は，本剤併用時と GRA 単独投与時でほぼ一致していた．本剤併用時と GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの薬物速度論的パラメータ（平均値）は，C_{max} がそれぞれ 30.5 及び 33.0 ng/mL，$AUC_{0\text{-}t}$ が 211.0 及び 195.6 ng•hr/mL，AUC_{inf} が 216.9 及び 199.9 ng•hr/mL であり，両投与時で明らかな差異はみられなかった．その他のパラメータに関しても，明らかな差異はみられなかった．



Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 図 11.4.4.1-1

図 2.7.6.9.2.4.1-1　本剤併用時及び GRA 単独投与時におけるグラニセトロンの平均血漿中濃度推移（10057050）

表 2.7.6.9.2.4.1-1　本剤併用時及び GRA 単独投与時における
グラニセトロンの薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

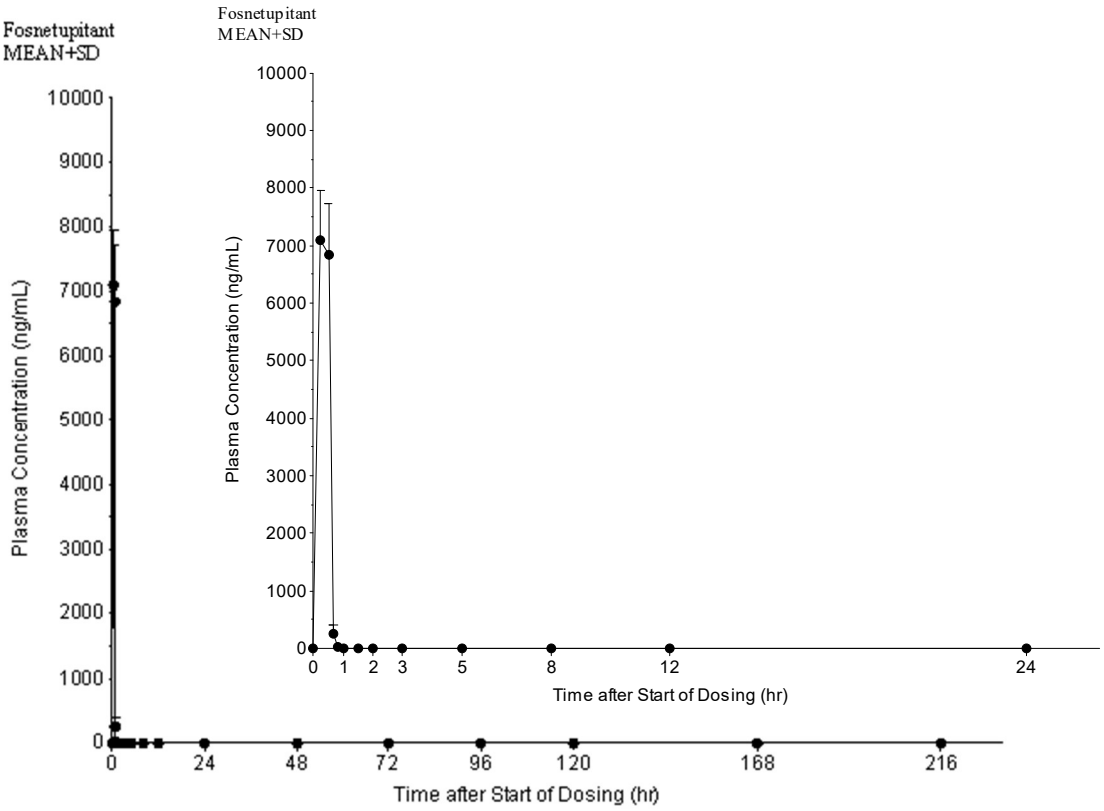
Treatment	Summary	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
Pro-NETU + GRA	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean	0.49	30.5	211.0	216.9	7.64	0.2513	1.909
	SD	0.08	7.2	91.6	98.0	2.87	0.1935	0.297
	Min	0.25	19.2	46.8	45.9	2.20	0.0977	1.406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

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.1-1

2.7.6.9.2.4.2　　本剤の血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータ

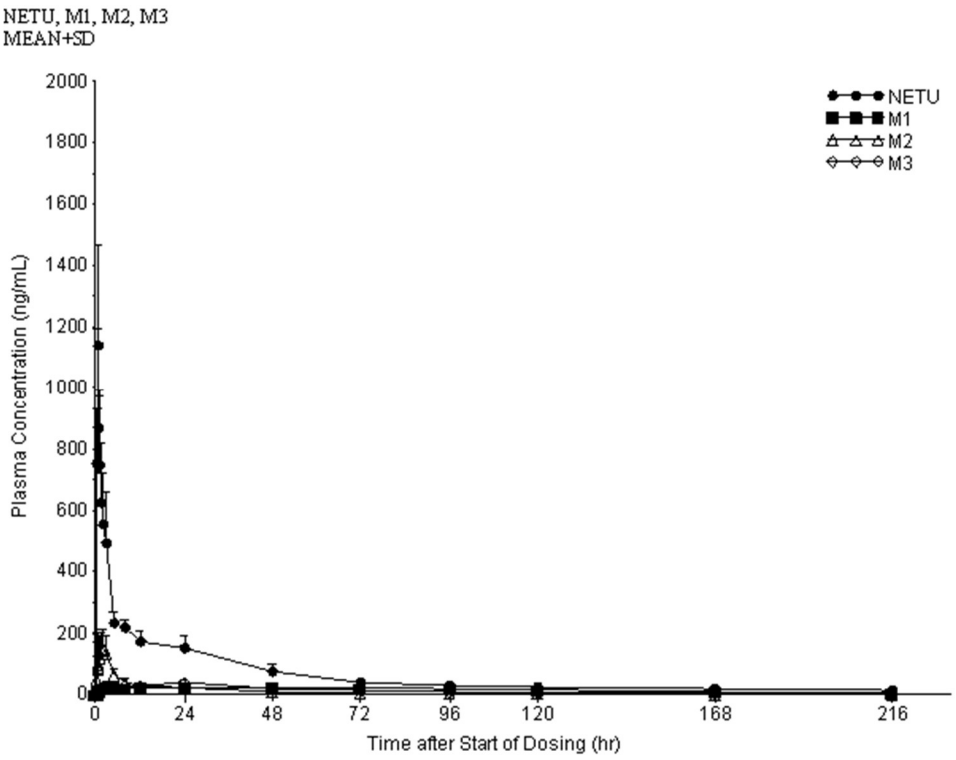
本剤 235 mg と GRA 40 μg/kg を混合し，30 分かけて点滴静脈内投与したときの本剤の薬物動態を明らかにするために，ホスネツピタント，NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.9.2.4.2-1 及び図 2.7.6.9.2.4.2-2 に，薬物速度論的パラメータを算出し，表 2.7.6.9.2.4.2-1～表 2.7.6.9.2.4.2-5 に示した．

血漿中ホスネツピタントは，平均値として，本剤投与後 0.32 hr で C_{max} 7250 ng/mL に達した後，0.98 hr の $T_{1/2}$ で速やかに消失し，投与後 5 hr には定量下限未満となった．一方，活性本体である血漿中 NETU は，平均値として，本剤投与後 0.52 hr で速やかに C_{max} 1145 ng/mL に達した後，103.3 hr の $T_{1/2}$ で緩徐に消失し，投与後 216 hr でも定量可能な濃度を維持していた．血漿中 NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）は，NETU よりも明らかに低い濃度で推移し，その消失は NETU 同様緩徐であった．ホスネツピタント及び NETU の AUC_{last} は平均値でそれぞれ 3407 及び 13581 ng•hr/mL，AUC_{inf} は平均値でそれぞれ 3411 及び 15032 ng•hr/mL であった．



Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 図 11.4.4.2-1

図 2.7.6.9.2.4.2-1　ホスネツピタントの平均血漿中濃度推移（10057050）



Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 図 11.4.4.2-2

図 2.7.6.9.2.4.2-2　NETU 及び NETU 代謝物（M1，M2 及び M3）の平均血漿中濃度推移（10057050）

表 2.7.6.9.2.4.2-1　ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

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

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-1

表 2.7.6.9.2.4.2-2　NETU の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

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

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-2

表 2.7.6.9.2.4.2-3　M1 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

Summary	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
N	22	22	22	17	22
Mean	16.16	28	3441	3830	72.3
SD	18.70	5	698	854	22.0
Min	1.50	20	2125	2373	47.1
Median	5.00	28	3351	3758	67.7
Max	72.00	38	5264	6435	128.9
CV (%)	115.7	18.4	20.3	22.3	30.4
Geometric Mean	8.92	28	3379	3750	69.5
Geometric CV (%)	158.3	18.7	19.4	21.0	29.1

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-3

表 2.7.6.9.2.4.2-4　M2 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

Summary	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
N	22	22	22	18	21
Mean	1.86	185	2275	2730	87.0
SD	0.78	94	1295	1596	48.0
Min	0.50	77	1182	1354	26.5
Median	2.00	162	1871	2221	88.4
Max	3.00	436	5795	7029	197.7
CV (%)	42.0	50.7	56.9	58.5	55.2
Geometric Mean	1.67	166	2024	2412	73.4
Geometric CV (%)	54.9	49.2	49.3	51.4	69.5

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-4

表 2.7.6.9.2.4.2-5　M3 の薬物速度論的パラメータ（要約統計量）（10057050）

Summary	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･hr/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
N	22	22	22	18	21
Mean	18.50	42	2870	3336	82.1
SD	15.37	13	1100	1389	44.2
Min	1.02	23	1653	1804	31.1
Median	24.00	39	2791	3176	69.7
Max	72.00	74	7071	8339	237.6
CV (%)	83.1	31.0	38.3	41.6	53.8
Geometric Mean	11.95	40	2728	3151	73.8
Geometric CV (%)	157.1	29.7	31.4	33.3	48.0

Analysis Set：PK evaluable population
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.4.2-5

2.7.6.9.2.4.3　薬物―薬物の相互作用

GRA 単独投与時に対する本剤併用時の最小二乗幾何平均値の比（C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）を表 2.7.6.9.2.4.3-1 に，幾何平均値の比（$T_{1/2}$ 及び V_{ss}）を表 2.7.6.9.2.4.3-2 に示した.

主要評価項目としたグラニセトロンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の GRA 単独投与時に対する本剤併用時の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は，C_{max} で 0.929（0.841～1.026），AUC_{0-t} で 1.067（1.012～1.125）及び AUC_{inf} で 1.072（1.015～1.131）であり，いずれのパラメータも，薬物動態学的な薬物相互作用がないとの判断基準として設定した「90% CI が 0.80～1.25」の範囲内であった．また，分散分析の結果，投与時期及び投与群による有意な影響はみられなかった.

主な副次評価項目としたグラニセトロンの $T_{1/2}$ 及び V_{ss} の GRA 単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比（90% CI）は，$T_{1/2}$ で 1.054（0.832～1.335）及び V_{ss} で 1.009（0.938～1.085）であり，本剤併用時及び GRA 単独投与時で明らかな違いはなかった.

表 2.7.6.9.2.4.3-1　グラニセトロンの主要評価パラメータ（C_{max} 及び AUC）における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の最小二乗幾何平均値の比（10057050）

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

Analysis Set：PK evaluable population
*: Natural Logarithm
**: GRA(combined Pro-NETU) / GRA(single)
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.5-1

表 2.7.6.9.2.4.3-2　グラニセトロンの副次評価パラメータ（$T_{1/2}$ 及び V_{ss}）における GRA 単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比（10057050）

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

Analysis Set：PK evaluable population
*:GRA(combined Pro-NETU) / GRA(single)
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 11.4.5-2

2.7.6.9.2.5　安全性の結果

2.7.6.9.2.5.1　有害事象及び副作用

有害事象の発現割合を表 2.7.6.9.2.5.1-1 に示した．

本剤併用時では，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，各 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，各 4.5%）であった．

本剤併用時と GRA 単独投与時で発現割合に 5%以上の差を認めた有害事象は，便秘であった［本剤併用時：18.2%（4/22 名），GRA 単独投与時：0.0%（0/22 名）］．

いずれの有害事象も，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．

表 2.7.6.9.2.5.1-1　有害事象ごとの発現割合（10057050）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU + GRA (N=22) N (%)	GRA (N=22) 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

副作用の発現割合を表 2.7.6.9.2.5.1-2 に示した．

本剤併用時及び 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．本剤併用時に発現した副作用は，グレード 1 の頭痛であり，本剤及び 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及び多汗症であり，いずれもグレード 1 であった．副作用は各投与時で発現割合及び重症度に差異はなかった．

表 2.7.6.9.2.5.1-2　副作用ごとの発現割合（10057050）

	Pro-NETU + GRA (N=22)			GRA (N=22)
System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU* N (%)	GRA* N (%)	Pro-NETU or GRA* 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)

Analysis Set：Safety Evaluable Population
*：本剤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.
第 5.3.3.4.1 項 10057050 CSR 表 12.2.2-3

2.7.6.9.2.5.2　死亡・重篤な有害事象及び重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった.

2.7.6.9.2.5.3　臨床検査値

試験期間を通して，グレード 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった.

2.7.6.9.2.5.4　バイタルサイン

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，本剤を GRA と併用することに伴う異常も認められなかった.

2.7.6.9.2.5.5　12 誘導心電図

ECG 検査で臨床的に問題となる異常はなかった．また，本剤併用時及び 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，本剤併用時の 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，本剤を GRA と併用することに伴う異常は認められなかった.

2.7.6.9.2.6　結論

健康成人男性を対象に本剤 235 mg 及び GRA 40 μg/kg を併用したとき，本剤は GRA の薬物動態に影響を及ぼさず，本剤の GRA に対する薬物動態学的な薬物相互作用はないと判断した．また，安全性は GRA 単独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.

以上のことから，本剤及び GRA 併用において，臨床的に問題となる薬物相互作用はないと判断した.

2.7.6.10　PNET-13-63 試験

2.7.6.10.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Evaluation of pharmacokinetic interaction between three doses of intravenous pro-netupitant and oral dexamethasone regimen: a randomized three period crossover study in healthy male and female volunteers
3 用量の Pro-NETU 静脈内投与とデキサメタゾン経口投与間での薬物相互作用の評価：健康成人男性及び女性を対象としたランダム化，3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ドイツ</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
健康成人男性及び女性を対象に，Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）を 30 分間かけて点滴静脈内投与したときの，デキサメタゾン経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する．
<u>副次目的</u>
健康成人男性及び女性を対象に，デキサメタゾン併用下で本剤 3 用量（118 mg，176 mg 及び 235 mg；投与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）を点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する．
なお，本剤の用量はすべてホスネツピタント（フリー体）量を記載した．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，ランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：30 名
解析時：30 名（男性：20 名，女性：10 名）が登録され，28 名が試験を完了した．
<table>
<tr><td>安全性評価例</td><td>30 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>28 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>年齢が 18～45 歳で，体重 50 kg 以上，body mass index が 18.5～29 kg/m^2 の健康成人男性及び女性</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>各投与期の Day 1 に，デキサメタゾン 20 mg を経口投与し，続いて，本剤 118 mg，176 mg 又は 235 mg，若しくは 5%ブドウ糖注射液 50 mL のいずれかを 30 分かけて点滴静脈内投与した．更に，Day 2～4 の朝及び夜にデキサメタゾン 8 mg（16 mg/day）を経口投与した．

本剤（注射用粉末）（IMP 1）のロット番号：118134，120517
デキサメタゾン錠（IMP 2）のロット番号：118133
5%ブドウ糖注射液のロット番号：14GK7105</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>被験者を下記の 3 群（ABC 群，BDA 群，CAD 群）のいずれかに割り付けた．
<table>
<tr><th>群＼投与期</th><th>I 期</th><th>II 期</th><th>III 期</th></tr>
<tr><td>ABC（11 名）</td><td>投与 A</td><td>投与 B</td><td>投与 C</td></tr>
<tr><td>BDA（10 名）</td><td>投与 B</td><td>投与 D</td><td>投与 A</td></tr>
<tr><td>CAD（ 9 名）</td><td>投与 C</td><td>投与 A</td><td>投与 D</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	投与 A：デキサメタゾン経口投与及びプラセボ（5%ブドウ糖注射液）点滴静脈内投与 投与 B：デキサメタゾン経口投与及び本剤 118 mg（2.4 mg/mL）点滴静脈内投与 投与 C：デキサメタゾン経口投与及び本剤 176 mg（3.5 mg/mL）点滴静脈内投与 投与 D：デキサメタゾン経口投与及び本剤 235 mg（4.7 mg/mL）点滴静脈内投与 各投与期は 7 日間（Day −1～6）で構成され，被験者は 4 日間（Day 1～4）の投与を受けた（7 日間× 3 期）．本剤は少なくとも 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた．
評価基準	**薬物動態の評価：** 【主要評価項目】 デキサメタゾンの薬物動態 ・ Day 1 のデキサメタゾン経口投与（20 mg）後の薬物速度論的パラメータ − 最高血漿中濃度（C_{max}） − 投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}） − 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） − 最低血漿中濃度（C_{min}） ・ Day 4 のデキサメタゾン経口投与（8 mg）後の薬物速度論的パラメータ − C_{max} − 投与 84 時間から 108 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{84-108}） − 投与 84 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{84-t}） − C_{min} 【副次評価項目】 <u>デキサメタゾンの薬物動態</u> ・ Day 1 のデキサメタゾン経口投与（20 mg）後及び Day 4 のデキサメタゾン経口投与（8 mg）後の消失半減期（$T_{1/2}$），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） <u>ホスネツピタントの薬物動態</u> ・ C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{last}，投与 0 時間から 120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-120}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）比：ホスネツピタントの AUC / NETU の AUC［R ($AUC_{pnet/net}$)］，$T_{1/2}$，T_{max}，全身クリアランス（CL_{tot}），消失相における分布容積（V_z），用量補正した C_{max}（C_{max}/D），用量補正した AUC_{last}（AUC_{last}/D），用量補正した AUC_{0-120}（AUC_{0-120}/D），用量補正した AUC_{inf}（AUC_{inf}/D） <u>ネツピタント（NETU）の薬物動態</u> ・ C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{last}，AUC_{0-120}，AUC_{inf}，$T_{1/2}$，T_{max}，C_{max}/D，AUC_{last}/D，AUC_{0-120}/D，AUC_{inf}/D <u>NETU 代謝物の薬物動態</u>

<table>
<tr><td></td><td>・ C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}120}$，AUC_{inf}，AUC 比：NETU の代謝物の AUC / NETU の AUC［R（$AUC_{m/net}$）］，$T_{1/2}$，T_{max}

安全性の評価：
有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値，腕静脈のカラードプラ超音波検査（治験薬投与側及び対側），局所忍容性を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録され，ランダム化されたすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>登録例のうち，治験薬（デキサメタゾン又は本剤）が 1 回でも投与された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>登録例のうち，投与 A（プラセボ）の投与期を含む少なくとも 2 投与期を完了し，薬物速度論的パラメータの信頼性に影響するような重大な治験実施計画書の逸脱がない被験者の集団</td></tr>
</table>
薬物動態の解析：
薬物動態評価例を対象とした．ノンコンパートメントモデルを用いて薬物速度論的パラメータを算出した．異なる 3 用量で Pro-NETU を投与したときのデキサメタゾンの薬物動態に対する影響を評価するために，デキサメタゾン単独投与（IMP 2）時及び異なる用量の本剤との併用投与（IMP 1＋IMP 2）時のデキサメタゾンの曝露量のパラメータ（薬物動態の主要評価項目：$AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{last}，$AUC_{84\text{-}108}$，$AUC_{84\text{-}t}$，C_{max} 及び C_{min}）を自然対数変換し，投与期及び投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする混合モデル分散分析（ANOVA）を用いて解析した．自然対数変換値の ANOVA から得られた調整済み最小二乗平均値（LSMEANS）を用いて，（IMP 1＋IMP 2）／IMP 2 比のパラメトリックな点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した．得られた値を真数に戻し，点推定値（幾何平均比）及び 90% CI を求めた．
性別だけではなく，投与法と性別の関係も固定効果として追加した混合モデル ANOVA を用いて，投与法と性別の交互作用について検討した．
更に，副次評価項目の薬物速度論的パラメータであるデキサメタゾンの $T_{1/2}$（Day 1 の 20 mg 投与後及び Day 4 の 8 mg 投与後）を上記と同じ固定効果及び変量効果を用いた混合モデル ANOVA を用いて解析した．得られた結果は，主要薬物速度論的パラメータとして示した．副次評価項目として，ホスネツピタント，NETU 及び NETU 代謝物の薬物速度論的パラメータを評価した．

安全性の解析：
安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 17.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現割合を一覧表で示した．また，有害事象，局所忍容性の項目を含む臨床検査値，身体所見，バイ</td></tr>
</table>

	タルサイン，ECG パラメータ及びカラードプラ超音波検査結果を含めて一覧表で示すとともに記述的に要約した.
結果	**薬物動態：** 本剤をデキサメタゾンと併用したときのデキサメタゾンの Day1 の曝露量（AUC 及び C_{min}）は，デキサメタゾン単独投与時と比較して有意に増加した．本剤の用量増加に応じてデキサメタゾンの AUC 及び C_{min} の点推定値は増加した．本剤 235 mg 併用投与時のデキサメタゾンの AUC 及び C_{min} の点推定値は，デキサメタゾン単独投与時のそれぞれ約 1.5 倍及び 5.2 倍に増加した．これらの点推定値の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲を外れた．Day 1 のデキサメタゾンの C_{max} は，本剤を併用投与しても明らかな変化は認められなかった．デキサメタゾンの C_{max} の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった. Day 4 においても，デキサメタゾンの AUC，C_{max} 及び C_{min} の点推定値は本剤投与による影響が認められた．本剤 235 mg 併用投与時のデキサメタゾンの AUC，C_{max} 及び C_{min} は，デキサメタゾン単独投与時のそれぞれ約 2.5 倍，1.7 倍及び 3.2 倍に増加した．これらの点推定値の 90% CI はすべて生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲を外れた. Day 1 及び 4 ともに，デキサメタゾン単独投与時のデキサメタゾンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，女性より男性の方がわずかに大きい傾向がみられた．本剤 118 mg，176 mg 及び 235 mg を併用しても，デキサメタゾン単独投与時に認められたように，デキサメタゾンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，女性より男性の方がわずかに大きい傾向がみられた. **本剤のデキサメタゾンの薬物動態に対する影響** **ANOVA model*** **Parameter** / **Geometric means (geometric standard deviation) (Treatment)** / **Ratio** / **Point estimate of adjusted geometric means** [%]** / **90% Confidence interval** **Lower limit [%]** / **Upper limit [%]** Dexamethasone PK parameters on Day 1 AUC_{0-24}/D [h/kL] 62.85 (1.38) (A) 75.16 (1.32) (B) B/A 126.55 118.80 134.81 93.52 (1.35) (C) C/A 149.49 140.52 159.04 99.62 (1.24) (D) D/A 150.10 140.60 160.25 C_{max}/D [kL^{-1}] 11.93 (1.37) (A) 12.58 (1.28) (B) B/A 110.86 100.03 122.87 12.43 (1.26) (C) C/A 103.46 93.54 114.43 12.46 (1.29) (D) D/A 96.92 87.15 107.78 C_{min}/D [kL^{-1}] 0.17 (1.90) (A) 0.44 (1.81) (B) B/A 275.83 232.62 327.08 0.75 (1.71) (C) C/A 420.59 355.94 496.98 0.87 (1.48) (D) D/A 517.75 434.10 617.52

本剤のデキサメタゾンの薬物動態に対する影響（続き）

		ANOVA model*			
Parameter	**Geometric means (geometric standard deviation) (Treatment)**			**90% Confidence interval**	
		Ratio	**Point estimate of adjusted geometric means** [%]**	**Lower limit [%]**	**Upper limit [%]**
Dexamethasone PK parameters on Day 4					
$AUC_{84\text{-}108}$/D [h/kL]	47.24 (1.52) (A)				
	78.97 (1.44) (B)	B/A	172.86	151.16	197.68
	103.86 (1.51) (C)	C/A	220.92	193.28	252.50
	119.98 (1.44) (D)	D/A	241.54	210.25	277.48
$AUC_{84\text{-}t}$/D [h/kL]	47.43 (1.54) (A)				
	80.90 (1.47) (B)	B/A	176.98	154.23	203.10
	109.16 (1.55) (C)	C/A	230.71	201.15	264.61
	126.67 (1.48) (D)	D/A	254.19	220.47	293.06
C_{max}/D [kL^{-1}]	7.66 (1.33) (A)				
	11.35 (1.31) (B)	B/A	140.33	122.16	161.20
	11.35 (1.49) (C)	C/A	158.15	137.75	181.57
	13.40 (1.34) (D)	D/A	170.25	147.53	196.46
C_{min}/D [kL^{-1}]	1.13 (1.78) (A)				
	2.08 (1.66) (B)	B/A	199.86	170.51	234.26
	3.31 (1.63) (C)	C/A	282.00	240.73	330.34
	3.77 (1.57) (D)	D/A	323.00	274.08	380.65

* Analysis of variance (ANOVA) model with fixed factors for period and treatment and a random factor for subject.
**Point estimate is the ratio of adjusted geometric means from ANOVA model, PK: pharmacokinetic
A: oral dexamethasone plus 5% glucose solution infusion
B: oral dexamethasone plus IV pro-netupitant 118 mg (2.4 mg/mL)
C: oral dexamethasone plus IV pro-netupitant 176 mg (3.5 mg/mL)
D: oral dexamethasone plus IV pro-netupitant 235 mg (4.7 mg/mL)

ホスネツピタントは本剤 118 mg，176 mg 及び 235 mg において，点滴静脈内投与終了時（30 分）に C_{max} を示し，そのときの平均値はそれぞれ 3850.70，5693.43 及び 7366.61 ng/mL であった．血漿中濃度は急速に低下し，定量下限（LLOQ）を上回る濃度を維持できたのは，平均でそれぞれ投与後 2.45，2.95 及び 3.83 時間までであった．NETU は本剤から速やかに生成し，本剤 118 mg，176 mg 及び 235 mg において，点滴静脈内投与終了時に C_{max} を示し，そのときの平均値はそれぞれ 363.90，590.65 及び 779.05 ng/mL であった．本剤 118 mg，176 mg 及び 235 mg を投与したすべての被験者において，血漿中 NETU は，試料採取最終時点（すなわち投与後 120 時間）まで，LLOQ を上回る濃度として定量可能であった．

投与 B，C 及び D で検討した本剤，NETU 並びに NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の薬物動態プロファイルは，過去に実施した試験（海外 PNET-12-23 試験）の結果と一致するものであり，性差による明らかな影響は認められなかった．

安全性：

有害事象の発現割合は 83.3%（25/30 名）で 143 件認められ，重症度はすべて軽度及び中等度であった．重篤な有害事象は認められず，有害事象により試験を中止した被験者はいなか

った．ほとんどの有害事象は本剤（98 件）及びデキサメタゾン（118 件）と関係ありと判定された．

有害事象の要約

	A (N=28)			B (N=20)			C (N=20)			D (N=18)			Total (N=30)		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
TEAE	17	60.7	32	15	75.0	40	17	85.0	46	12	66.7	25	25	83.3	143
Serious TEAEs		-			-			-			-			-	
Related to pro-netupitant		-		14	70.0	35	17	85.0	42	10	55.6	21	24	80.0	98
Related to dexamethasone	14	50.0	23	14	70.0	35	17	85.0	41	10	55.6	19	24	80.0	118
TEAEs leading to death		-			-			-			-			-	
TEAEs leading to withdrawal		-			-			-			-			-	

N: Number of subjects in specified group, n: Number of subjects with at least 1 adverse event in the category, %: Percent of Subjects with adverse events, E: Number of adverse events, TEAE: Treatment emergent adverse event

有害事象の発現割合は，デキサメタゾン単独投与時（60.7%）と比較して，デキサメタゾンと本剤の併用投与時の方が高かった［66.7%（投与 D）～85.0%（投与 C)］．投与 A 及び D 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．

ほとんどの有害事象は，MedDRA（SOC）で，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害及び血管障害に属していた．発現割合の最も高い有害事象は潮紅（40.0%）であり，次いで血管穿刺部位血栓（36.7%），しゃっくり（26.7%）及び消化不良（23.3%）であった．血管穿刺部位血栓を除いて，これらの有害事象のほとんどは，本剤及びデキサメタゾンと関係ありと判定された．潮紅の発現割合は，デキサメタゾン単独投与時（17.9%）よりも，デキサメタゾンと本剤の併用投与時（27.8%～35.0%）の方が高かった．

カラードプラ超音波検査により検出された無症候性血栓事象は，試験全体で 12 名の被験者に 19 件確認され，治験薬投与腕での発現（3 名，4 件）よりも，対側腕での発現（11 名，15 件）の方が発現割合は高かった．注入部位血栓の発現は 3 件認められ，投与 A（プラセボ溶液の注入），投与 C 及び D の後に各 1 件認められた．血管穿刺部位血栓（本剤又はプラセボ注入部位とは異なる，すべての穿刺部位で発現した血栓）は 16 件認められ，投与 A の後に 5 件，投与 B 及び C の後に各 4 件，投与 D の後に 3 件認められた．

ECG 異常所見は，治験薬投与後に発生した 84 件を含め試験全体で 66.6%（20/30 名），111 件認められた．すべての ECG 異常所見は，治験担当医師により臨床的に問題ないと判断された．

結論：

<u>薬物動態：</u>

- 本試験は，本剤投与がデキサメタゾンの薬物動態に影響を及ぼすことを明らかにした．本剤（118 mg，176 mg 及び 235 mg）単回点滴静脈内投与をデキサメタゾン経口投与と併用すると，デキサメタゾン単独投与時と比較して，デキサメタゾンの曝露量は一定の増加を示した．
- 薬物相互作用の程度は本剤の用量に依存し，本剤の用量増加に応じてデキサメタゾンの曝露量はより大きくなった．薬物相互作用は本剤投与 4 日後も認められた．本剤とデキサメダゾンの薬物相互作用は，本剤から速やかに生成し，全身に循環した NETU

	によるものと考えられた．NETU は，デキサメタゾン代謝に関与する主要な CYP 分子種である CYP3A4 に対して阻害作用を有することが知られている． ・ 本剤 235 mg 点滴静脈内併用投与によるデキサメタゾンの曝露量の増加の程度は，デキサメタゾンと NETU 300 mg 経口投与を併用したときに認められた増加の程度と同程度であった（海外 NETU-06-07 試験）．本剤 235 mg 点滴静脈内投与は，NETU 300 mg 経口投与（NETU 300 mg を含有する Akynzeo®として経口投与）と同程度の NETU の曝露量が示されている（海外 PNET-12-23 試験）ことを考えると，この結果は妥当な結果と考えられた． ・ 化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）予防のためのデキサメタゾンは，本剤と併用するときには用量調整が想定される．本試験では，本剤 235 mg 併用によるデキサメタゾンの曝露量増加の程度は，NETU 300 mg 経口投与併用時に認められたデキサメタゾンの曝露量増加（海外 NETU-06-07 試験）と同程度であることが示された．そのため，本剤 235 mg 併用投与時のデキサメタゾンの減量基準は，経口剤 Akynzeo と同じものが適用可能と考えられる．すなわち，デキサメタゾン単剤標準療法（20 mg を Day 1 に，その後，8 mg を 1 日 2 回，Day 2～4 に投与）と同等のデキサメタゾンの曝露量に合わせるため，本剤併用投与時のデキサメタゾン量は，Day 1 の負荷投与量を 20 mg から 12 mg に，Day 2～4 の維持投与量を 8 mg 1 日 2 回から 1 日 1 回に減量する必要があると考えられる． <u>安全性：</u> ・ 健康成人男性及び女性を対象に，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）をデキサメタゾン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．

2.7.6.11　NP16599 試験

2.7.6.11.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Impact of RO0673189 on the pharmacokinetics of midazolam and erythromycin, two substrates of CYP3A4, in healthy volunteers
健康成人を対象に CYP3A4 の 2 種類の基質，ミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす RO0673189 の影響を検討する試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ニュージーランド</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>RO0673189（ネツピタント，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．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，ランダム化，部分的盲検，3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：20 名
解析時：20 名（男性：20 名）が登録され，20 名が試験を完了した．
<table>
<tr><td>安全性評価例</td><td>20 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>20 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>年齢が 18～45 歳の健康成人</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>NETU：標準的な朝食を摂取後，NETU 300 mg を単独投与及びミダゾラム又はエリスロマイシンと併用して，単回経口投与した．
ミダゾラム：標準的な朝食を摂取後，ミダゾラム 7.5 mg を単独投与及び NETU と併用して，単回経口投与した．
エリスロマイシン：標準的な朝食を摂取後，エリスロマイシン 500 mg を単独投与及び NETU と併用して，単回経口投与した．

NETU（150 mg カプセル）のロット番号：GMM0045
ミダゾラム（7.5 mg 錠，Roche）のロット番号：B1526
エリスロマイシン（500 mg 錠，Abbot Laboratories）のロット番号：78512VA</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>被験者を下記の 4 群（A，B，C 及び D，各群 5 名）のいずれかに割り付けた．
<table>
<tr><th>群＼投与期</th><th>I 期</th><th>II 期</th><th>III 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>ミダゾラム</td><td>NETU</td><td>ミダゾラム ＋NETU</td></tr>
<tr><td>B</td><td>NETU</td><td>ミダゾラム</td><td>ミダゾラム ＋NETU</td></tr>
<tr><td>C</td><td>エリスロマイシン</td><td>NETU</td><td>エリスロマイシン ＋NETU</td></tr>
<tr><td>D</td><td>NETU</td><td>エリスロマイシン</td><td>エリスロマイシン ＋NETU</td></tr>
</table>
各投与期は 4 日間で構成され，被験者は Day 1 に投与を受けた（4 日間 × 3 期）．各投与期の間には少なくとも 3 週間のウォッシュアウト期間を設けた．</td></tr>
</table>

評価基準	**薬物動態の評価：** ・ ミダゾラム，エリスロマイシン及び NETU，並びに NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の薬物速度論的パラメータ − 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） − 最高血漿中濃度（C_{max}） − 消失半減期（$T_{1/2}$） − 経口クリアランス（CL/F） **安全性の評価：** 臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見及び有害事象を評価した． 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 4 段階で判定した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり
解析方法	**薬物動態の解析：** 薬物速度論的パラメータは，一覧表で示すとともに，算術平均，幾何平均，標準偏差（SD），変動係数及び範囲を含めた要約統計量を記述的に示した．各治験薬の単独投与時に対する併用投与時の相対的生物学的利用率の算出として，AUC_{inf} 及び C_{max} の対数変換値について，群，群別の被験者及び治験薬を要因とした分散分析（ANOVA）で 90%信頼区間を算出した． **安全性の解析：** 治験薬の投与を受けた被験者を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 5.1 を用いて，被験者ごとの一覧表を作成するとともに，器官分類（Body System）別に発現割合を示した．臨床検査値は一覧表を作成し，ロシュが定義した基準範囲からの変動をシフトテーブル及びプロットで示した．バイタルサインは一覧表に加えて測定値及びベースラインからの変動を要約した．ECG 所見は被験者ごとに一覧表を用いて示すとともに，適宜記述的に要約した．
結果	**薬物動態：** 各薬剤投与における曝露量のパラメータである C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値（±SD）を下表に示した． NETU の薬物動態プロファイルは，単独投与時とミダゾラム又はエリスロマイシンとの併用投与時の間で非常に類似していた．シトクロム P450（CYP）3A4 の基質であるミダゾラムの曝露量は，単独投与時と比較して NETU との併用投与時の方が有意に高く，併用投与により C_{max} は約 40%増加し，AUC_{inf} は約 250%に増加した．エリスロマイシンについても同様な結果がみられ，C_{max} 及び AUC_{inf} にて評価されるエリスロマイシンの曝露量は NETU との併用投与により約 30%増加した．

単独投与及び併用投与したときの NETU 及びミダゾラムの薬物速度論的パラメータの平均値（± SD）

	NETU		Midazolam	
	C_{max} (ng/mL)	**AUC_{inf} (h•ng/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{inf} (h•ng/mL)**
NETU Alone	479 (± 120)	18800 (± 6110)	-	-
Midazolam Alone	-	-	29.1 (± 13.9)	122 (± 47.2)
NETU + Midazolam	440 (± 86.3)	17000 (± 4880)	40.6 (± 20.2)	298 (± 162)

単独投与及び併用投与したときの NETU 及びエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータの平均値（± SD）

	NETU		Erythromycin	
	C_{max} (ng/mL)	**AUC_{inf} (h•ng/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{inf} (h•ng/mL)**
NETU Alone	384 (± 114)	16200 (± 4550)	-	-
Erythromycin Alone	-	-	766 (± 780)	2240 (± 1730)
NETU + Erythromycin	453 (± 131)	14100 (± 3600)	985 (± 656)	2890 (± 1720)

安全性：

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．最も多く発現した有害事象は，疲労，嗜眠，頭痛及び悪心であった．治験薬投与と有害事象の種類及び発現割合の間に明らかな関連性は認めなかった．ほとんどの有害事象は軽度であった．死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．臨床検査値，バイタルサイン及び ECG 所見に臨床的に問題となる変動はなかった．

Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）で 480 msec を超える値を示した被験者は認められず，60 msec 以上の延長を示した被験者もいなかった．少数の被験者で 30～60 msec の範囲の QTcF 延長を認めたが，孤発の事象であり，臨床的に問題ないと判断された．

以上のことから，NETU 300 mg は，単独投与又は 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．

結論：

- NETU 300 mg 単回投与時の NETU の曝露量は，CYP3A4 の基質であるエリスロマイシン（500 mg）又はミダゾラム（7.5 mg）との併用投与により，影響を受けなかった．
- NETU はエリスロマイシン及びミダゾラムの代謝を阻害すると考えられ，これら 2 種類の CYP3A4 の基質の曝露量は，NETU 300 mg と併用投与すると単独投与時と比較して増加した．
- すべての被験者で忍容性は，おおむね良好であった．

2.7.6.12　NETU-06-27 試験

2.7.6.12.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Netupitant (450 mg, PO) and Palonosetron (0.75 mg, PO): a Randomized 3-way Crossover Study in Healthy Males and Females
ネツピタント（450 mg 経口投与）とパロノセトロン（0.75 mg 経口投与）の薬物相互作用の評価：健康成人男性及び女性を対象としたランダム化，3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>スウェーデン</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
・　健康成人男性及び女性を対象とし，ネツピタント（NETU）の薬物動態に対してパロノセトロン塩酸塩（PALO）の及ぼす影響を評価する．
・　健康成人男性及び女性を対象とし，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．
<u>副次目的</u>
・　健康成人男性及び女性を対象とし，NETU を単独投与，及び PALO と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する．
・　腎機能障害患者で更なる評価の必要性を決定するため，腎クリアランス（CL_r）及び NETU のみの（投与量に対する）尿中排泄率（f_e）を算出する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，ランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：18 名
解析時：18 名（男性：9 名，女性：9 名）が登録され，18 名が試験を完了した．
<table><tr><td>安全性評価例</td><td>18 名</td></tr><tr><td>薬物動態評価例</td><td>18 名</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>年齢 18～45 歳で，body mass index が 19 kg/m^2 以上，26 kg/m^2 未満の健康な男性及び女性．仰臥位で 5 分間安静後に測定した血圧が正常血圧（収縮期血圧 95～149 mmHg，拡張期血圧 55～89 mmHg）であり，脈拍数が 45～95 beats/min である．非喫煙者又は最初の投与日の直近 6 ヶ月間禁煙しており他のニコチン含有商品を使用していない．外科的避妊法を施行されている又は殺精子／バリアー法（コンドーム，避妊スポンジ，避妊用フォーム，避妊ゼリー，ペッサリー）の併用，又はステロイドホルモンを含まない子宮内避妊器具を使用している（女性のみ）．</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>被験者は，各投与期の Day 1 の投与前に，一晩（約 10 時間）絶食し，投与後 4 時間，絶食を続けた．絶食の間，投与前及び後 1 時間を除いて，飲水は可能とした．各被験者に割り付けた投与群に従って各投与期の Day 1 に NETU 450 mg 及び／又は PALO 0.75 mg を経口投与した．
NETU のロット番号：GSDO 175/04
PALO のロット番号：04JM-261</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>治療期間</td><td>被験者を下記の 6 群（ABC，BCA，CAB，ACB，BAC 又は CBA．各投与群 3 名）のいずれかに割り付けた．
<table>
<tr><th>群＼投与期</th><th>I 期</th><th>II 期</th><th>III 期</th></tr>
<tr><td>ABC</td><td>投与 A</td><td>投与 B</td><td>投与 C</td></tr>
<tr><td>BCA</td><td>投与 B</td><td>投与 C</td><td>投与 A</td></tr>
<tr><td>CAB</td><td>投与 C</td><td>投与 A</td><td>投与 B</td></tr>
<tr><td>ACB</td><td>投与 A</td><td>投与 C</td><td>投与 B</td></tr>
<tr><td>BAC</td><td>投与 B</td><td>投与 A</td><td>投与 C</td></tr>
<tr><td>CBA</td><td>投与 C</td><td>投与 B</td><td>投与 A</td></tr>
</table>
投与 A：NETU
投与 B：PALO + NETU
投与 C：PALO

各被験者は 3 期（投与 A～C）すべてに参加することとした．各投与期は，Day −1～11 の約 12 日間であった（12 日間 × 3 期）．各投与期の間には少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態の評価：
評価した NETU 及びパロノセトロンの薬物速度論的パラメータを下記に示した．
【主要評価項目】
・ 最高血漿中濃度（C_{max}）
・ 投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
・ 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
【副次評価項目】
・ 消失半減期（$T_{1/2}$）
・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
・ CL_r
・ fe
・ NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2），及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］，並びにパロノセトロン代謝物［パロノセトロンの 6-S-ヒドロキシ体（M4）及びパロノセトロンの N-オキシド体（M9）］の C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}, T_{max}，$T_{1/2}$ 及び未変化体の AUC_{inf} に対する代謝物の AUC_{inf} の比（$AUC_{inf,m/p}$）

安全性の評価：
有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値を評価した．有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>解析方法</td><td>

解析対象集団の定義：

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．

解析対象集団	定義
安全性評価例	少なくとも 1 回治験薬が投与され，安全性の評価が可能な被験者の集団
薬物動態解析例	投与 B を完遂し，投与 A 又は C のうち，少なくとも一つを完遂した被験者の集団
薬物動態記述例	投与 A，B 又は C のうち，少なくとも一つを完遂した被験者の集団
尿中薬物動態解析例	投与 A を完遂し，尿検体を採取できた被験者の集団

薬物動態の解析：

血漿中及び尿中濃度の記述統計量を示した．血漿中及び尿中薬物速度論的パラメータを算出し，記述的統計量を基に比較した．血漿中濃度について投与群ごとに経時的推移をプロットした．

主要評価項目の薬物速度論的パラメータである AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の（自然）対数変換値で投与群，投与期及び薬剤を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を実施した．これらの主要評価項目の薬物速度論的パラメータについては，対数変換した値の ANOVA から調整済み最小二乗平均値（LSMEANS）を用いて，パラメトリックの点推定値の単独投与時に対する併用投与時の比，及び 90%信頼区間（CI）を算出した．点推定値及び 90% CI は，%で表記した．

副次評価項目である以下の薬物速度論的パラメータの記述統計量を示した．

$T_{1/2}$，T_{max}，CL_r，f_e（CL_r 及び f_e は，NETU 単独投与時のみ），NETU 代謝物（M1，M2，M3），並びにパロノセトロン代謝物（M4，M9）の薬物速度論的パラメータ（C_{max}，$AUC_{inf,}$ AUC_{last}，$T_{1/2}$，T_{max} 及び $AUC_{inf,m/p}$）

薬物動態解析は Quintiles AB の Phase I Services で実施した．

安全性の解析：

安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 9.1 を用いて分類した．安全性と忍容性は，有害事象の発現割合，最悪重症度の程度及び種類，並びに臨床検査値，仰臥位での血圧，脈拍数及び ECG 測定結果に基づき評価した. 安全性データの統計的検定は実施しなかった. 臨床検査値は一覧表を作成，外れ値を算出，シフトテーブルとプロットを作成した．ECG 所見及びバイタルサインはベースラインからの変動を適宜記述的に要約した．

</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>

薬物動態：

健康成人男性及び女性では，NETU の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，NETU 単独投与時と PALO 併用投与時で同様であり，PALO は NETU の薬物動態に影響を及ぼさなかった．NETU の薬物動態に性差は認められなかった．

薬理作用が NETU と同等である M3 の AUC_{inf} に基づく曝露量は，NETU の約 33%であったが，M1 及び M2 はそれぞれ 32%及び 12%であった．NETU 代謝物（M1，M2，M3）の薬物速度論的パラメータは，NETU 単独投与時と PALO 併用投与時で同様であった．M1，M2 及

</td></tr>
</table>

	び M3 には性差の一定の影響は認められなかった．総じて PALO は NETU の代謝物の薬物動態に大きな影響を与えなかった． PALO 単独投与時と NETU 併用投与時を比較した場合，併用投与時のパロノセトロンの曝露量（C_{max} 及び AUC）の比はわずかに大きかったが，生物学的同等性の基準から考えると臨床的に意味のある差ではなく，NETU はパロノセトロンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論づけた．PALO の他の試験結果と同様に，男性に比べ，女性ではパロノセトロンの C_{max} 及び AUC の平均値が 35%～65%大きく，$T_{1/2}$ の中央値（PALO 単独投与時及び PALO と NETU 併用投与時では，女性ではそれぞれ 35 及び 47 時間，男性はそれぞれ 30 及び 32 時間）は 15%～47%長かった． 薬理作用をほとんど有しないパロノセトロン代謝物（M4，M9）の曝露量は，AUC_{inf} では，パロノセトロンの曝露量のそれぞれ 9%及び 6%であった．M4 の薬物動態は，総じて PALO 単独投与時と NETU 併用投与時で類似していた．M9 に関しては，PALO と NETU の併用投与時の方が，C_{max} の平均値は 28%高かった．M4 には性差の明らかな影響は認められなかったが，M9 では男性と比較して女性の方が AUC_{last} の平均値は 58%～64%大きく，$T_{1/2}$ の中央値は 52%～194%長かった． 経口投与された NETU のうち，未変化体として尿中に排泄された量はごくわずかであった（f_e の平均値 0.03%）． **安全性：** NETU は，450 mg の単独投与時のみならず，PALO 0.75 mg 併用投与時でも良好な忍容性を示した．有害事象は 18 名中 17 名に 81 件報告され，MedDRA の器官別大分類では，神経系障害（38 件）及び胃腸障害（23 件）が最も多かった．神経系障害及び胃腸障害の中で最も多く報告された事象は，それぞれ頭痛及び悪心であった．すべての有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった．死亡及び他の重篤な有害事象の発現はなく，有害事象により試験を中止した被験者もいなかった． 報告された軽度又は中等度の有害事象の発現割合は，NETU 単独投与，PALO 単独投与，NETU と PALO 併用投与で同程度であった．副作用の発現割合は，PALO 単独投与時［11.8%（2/17 名）］よりも，NETU 単独投与時［44.4%（8/18 名）］及び PALO 併用投与時［38.9%（7/18 名）］の方が高かった． 臨床検査値又はバイタルサインの推移に大きな変化はなかった．ECG 解析の結果，明らかな補正 QT 間隔（QTc）の延長を示さなかった． ECG の中央解析では 6 名に 28 件の ECG 異常があり，それらは投与前から最終観察までの間に断続的にみられ，第 1 度の AV ブロック，左脚前枝ブロック及び洞性徐脈を含んでいた．治験担当医師は，これらのすべての ECG 異常を臨床的に問題ないと判断した．全体では，60 msec を超える Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）の延長が 1 件認められ，NETU 投与 5 時間後（71 msec の延長）に発現した．60 msec を超える Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）の延長はなかった．30～60 msec の QTcB の延長は，3 つの投与法すべてで認められた．30～60 msec の QTcF の延長は，NETU 及び PALO の単独投与で認められた．480 msec を超える又は 500 msec を超える QT，QTcB 又は QTcF は認められなかった． **結論：**

	・ 本試験の主目的は，第 2 相試験で用いられる可能性のある最も高い用量で，NETU と PALO との薬物相互作用を評価することであった. ・ 本試験の結果から，NETU 450 mg と PALO 0.75 mg の間に臨床的に問題となる薬物相互作用はないことが示された. ・ NETU として尿中に排泄されるのは，NETU の経口用量のうちのごくわずか（1%未満）であり，腎機能障害患者を対象とした NETU の薬物動態のさらなる評価は不要と考えた. ・ NETU 単独投与及び 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. ・ 神経系障害の有害事象として主に発現した事象は頭痛であり，併用投与時の方が単独投与時よりわずかに多く発現した.

2.7.6.13　NETU-07-01 試験

2.7.6.13.1　試験方法及び結果の概略

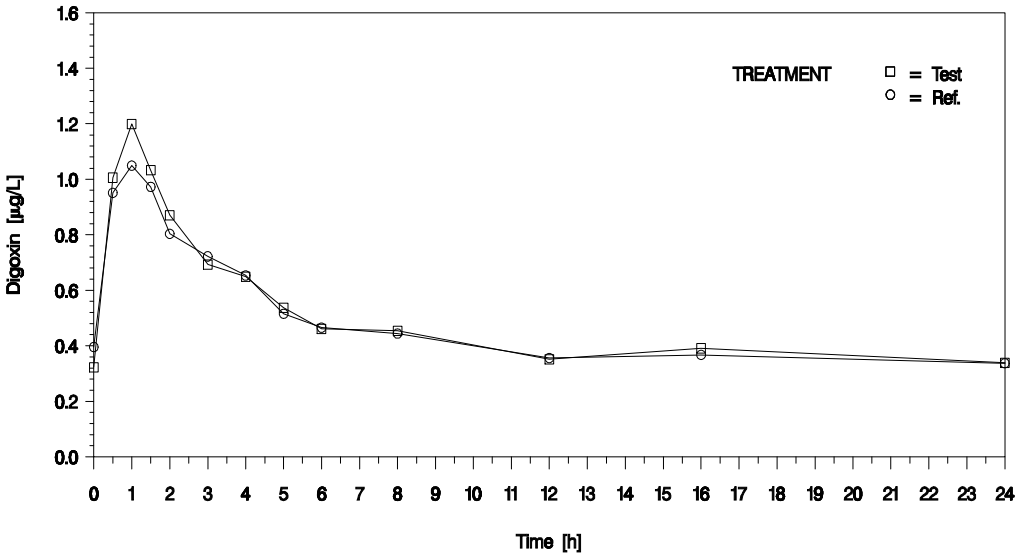
表題	Evaluation of pharmacokinetic interaction between netupitant (450 mg PO, single dose) and digoxin (0.25 mg PO, daily): an open-label, one-way study in healthy males and females ネツピタント 450 mg 単回経口投与とジゴキシン 0.25 mg/day 経口投与の薬物相互作用の評価：健康成人男性及び女性を対象とした非盲検，1 方向試験
実施地域	ドイツ
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・　健康成人男性及び女性を対象として，ネツピタント（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． 副次目的 ・　健康成人男性及び女性を対象として，ジゴキシンを併用投与した場合の NETU の薬物動態を評価する． ・　健康成人男性及び女性を対象として，ジゴキシンを併用投与した場合の NETU の安全性と忍容性を評価する．
試験方法	単一施設，非盲検，1 方向試験
被験者数	計画時：16 名 解析時：16 名（男性：8 名，女性：8 名）が登録され，16 名が試験を完了した． 安全性評価例：16 名 薬物動態評価例：16 名
診断及び主要な組み入れ基準	年齢が 18～45 歳で，良好な健康状態であり，body mass index が 19 kg/m^2 以上，26 kg/m^2 未満の男性及び女性
用法・用量 ロット番号	Day 1 にジゴキシン 3 × 0.5 mg の負荷用量を投与し，Day 2～12 にジゴキシン 0.25 mg/day を経口投与した．Day 8 に，NETU 450 mg をジゴキシンと併用投与した． NETU のロット番号：N0600976 ジゴキシン（Lanicor®）のロット番号：0602
治療期間	12 日間 Day 1～7 をジゴキシン単独投与期間，Day 8～12 をジゴキシンと NETU 併用投与期間とした．
評価基準	**薬物動態の評価：** 【主要評価項目】 ・　血漿中ジゴキシン濃度から，以下の薬物速度論的パラメータを算出した． －　定常状態での投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$） －　定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss,}$） －　定常状態での最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$） －　トラフ濃度に対する最高血漿中濃度の比（PTF）

<table>
<tr><td></td><td>・ ジゴキシン単独投与時（reference）に対するジゴキシン及び NETU 併用投与時（test）について，以下の薬物速度論的パラメータを算出した．
− $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の比［$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（test/reference）］
− $C_{max,ss}$ の test/reference の比［$C_{max,ss}$（test/reference）］
− $C_{min,ss}$ の test/reference の比［$C_{min,ss}$（test/reference）］

【副次評価項目】
・ NETU 及び可能であれば NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］の投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），最高血漿中濃度（C_{max}），血漿中消失半減期（$T_{1/2}$），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び消失速度定数（λ_z）
・ 可能であれば血漿中ジゴキシンの $T_{1/2}$ 及び λ_z
・ 血漿中ジゴキシンの定常状態での最高血漿中濃度到達時間（$T_{max,ss}$）
・ 尿中ジゴキシン濃度
・ Day 6～8 の投与前のジゴキシン濃度

安全性の評価：
身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，有害事象，臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査）及び全般的な忍容性を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，有害事象のうち，治験薬との因果関係が可能性あり及び多分関係ありと判定された有害事象を副作用と定義した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table><tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr><tr><td>薬物動態評価例</td><td>薬物動態に関して重大な逸脱がなく試験を完遂した被験者の集団．ジゴキシン以外の薬剤の投与前濃度が C_{max} の 5%以上であった被験者は除外する．</td></tr><tr><td>安全性評価例</td><td>1 回でも治験薬（ジゴキシン又は NETU）が投与され，投与後の安全性評価を 1 回でも受けた被験者の集団</td></tr></table>
薬物動態の解析：
薬物動態評価例を対象とした．血漿中濃度―時間推移のプロファイルを検討し，ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}24,ss}$，$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$ 及び $T_{max,ss}$，並びに NETU 及びその代謝物の AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} 及び T_{max} を算出し，記述統計量（幾何平均値及び幾何標準偏差を含む）を算出した．記述統計量は，test 及び reference，性別並びに適切な場合は採取時間ごとに求めた．90%信頼区間（CI）は，対数変換した値の分散分析（ANOVA）からの調整済み最小二乗平均（LSMEANS）を用いて算出し，真数に戻した．点推定値及び 90% CI は%で表示した．$AUC_{0\text{-}24h,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ において，test と reference の比の 90% CI が，同等性の基準範囲である 80%～125%に含まれるとき，NETU はジゴキシンの薬物動態に影響しないと判断した．</td></tr>
</table>

	安全性の解析： 安全性評価例を対象とした．安全性は，被験者ごとに一覧を作成し，適宜記述統計量を示した．臨床検査値の推移，バイタルサイン（体重及び口腔体温を含む），ECG パラメータ｛心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び補正 QT 間隔（QTc）［Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）］｝について，記述統計要約量を算出した．ベースラインからの変化を算出した．定性的なデータは頻度表を作成した．必要であれば，基準値／異常値に関連したベースライン値の変化を記載するためにシフトテーブルを用いた． 有害事象には［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 10.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現割合を要約した．すべての有害事象について，開始時期，持続期間，回数，重症度，重篤性，治験薬との因果関係，転帰及び処置についての情報とともに一覧を作成した．有害事象の重症度，重篤性及び因果関係とともに治験担当医師による全般的な忍容性の評価も頻度表で要約した．身体所見結果の一覧を作成した．
結果	**薬物動態：** 血漿中ジゴキシンの算術平均濃度（μg/L）と時間（h）推移を下図（リニアスケール）に示した．



Test:　ジゴキシン及び NETU の併用投与（Day 8）
Ref.:　ジゴキシン単独投与（Day 6）
N = 16

血漿中ジゴキシン濃度の推移

ジゴキシンの主要薬物速度論的パラメータを下表に示した．

ジゴキシンの薬物速度論的パラメータ

Pharmacokinetic parameter Digoxin [unit]	Statistic	Digoxin with Netupitant (Test) N = 16	Digoxin alone (Reference) N = 16
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ [h•μg/L]	Mean (SD)	11.37 (2.38)	10.96 (2.39)
	Geo.Mean (Geo.SD)	11.13 (1.24)	10.69 (1.27)
	Median	11.35	10.63
	Min. - Max.	6.80 - 16.43	5.72 - 15.01
$C_{max,ss}$ [μg/L]	Mean (SD)	1.239 (0.285)	1.129 (0.334)
	Geo.Mean (Geo.SD)	1.190 (1.40)	1.092 (1.29)
	Median	1.280	1.003
	Min. - Max.	0.365 - 1.700	0.848 - 2.057
$C_{min,ss}$ [μg/L]	Mean (SD)	0.314 (0.074)	0.322 (0.055)
	Geo.Mean (Geo.SD)	0.307 (1.25)	0.318 (1.19)
	Median	0.303	0.318
	Min. - Max.	0.212 - 0.496	0.231 - 0.439
PTF [%]	Mean (SD)	195.6 (53.5)	179.5 (60.4)
	Geo.Mean (Geo.SD)	185.8 (1.45)	171.7 (1.34)
	Median	191.6	155.5
	Min. - Max.	54.0 - 288.0	121.0 - 339.5

本試験の主目的は，健康成人を対象とし，定常状態のジゴキシンの薬物動態に及ぼす NETU 単回投与の影響を評価することであった．$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の点推定値は 104.13%であり，90% CI（95.86%～113.11%）は生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であったことから，NETU の併用投与はジゴキシンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$）に影響を及ぼさないと考えられた．

$C_{max,ss}$ の点推定値及び 90% CI はそれぞれ 108.97%及び 90.30%～131.49%であり，$C_{min,ss}$ の点推定値及び 90% CI はそれぞれ 96.65%及び 88.84%～105.14%であった．$C_{min,ss}$ の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であったが，$C_{max,ss}$ では 125%をわずかに超えた．ジゴキシンの尿中排泄率はジゴキシン単独投与時は 55%，NETU との併用投与時は 57%であり，尿中排泄での薬物相互作用もなかった．ジゴキシンの曝露量について特に性差は認められなかった．

安全性：

ジゴキシン単独投与期間（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 名に 40 件の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独投与期間中に 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．

ジゴキシン単独投与，及びジゴキシンと NETU の併用投与で最も多く報告された副作用は，疲労［18.8%（3/16 名）］及び下痢［18.8%（3/16 名）］であった．多汗症［12.5%（2/16 名）］は治験薬と多分関係なしと判定された．すべての有害事象は一過性であり，後遺症はなく，最終観察より前に回復した．本試験では，重篤な有害事象は発現せず，また，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった．臨床検査値のすべての異常は，臨床的に問題ないと判断された．

バイタルサインと ECG パラメータで，臨床的に問題となる異常は認められなかった．ECG は，スクリーニング時，投与日すべての投与前（Day 1 では 3 回連続測定），Day 1，6 及び 8 の投与後 5 時間，Day 1 の朝の投与後 16 時間，Day 13 の最終投与後 24 時間及び最終観察時に記録した．

本試験期間中，ECG パラメータ［心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び QTc（QTcB 及び QTcF）］の平均値及び中央値は，正常の範囲内であった．すべての測定時点において，ECG パラ

メータの平均値に臨床的に問題となる変動はなく，特に，QTc に影響を及ぼさなかった．QT が 480 msec を超えて延長した，又は，QTcB 又は QTcF が 60 msec を超えた変化が認められた被験者はいなかった．

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．

結論：

<u>薬物動態：</u>

本試験の主目的は，健康成人を対象として，NETU 単回投与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であった．本試験では，P-糖タンパク質に対する NETU の影響を評価するために，そのプローブ薬としてジゴキシンが用いられた．

NETU 併用によるジゴキシンの曝露量（AUC）への影響は認められず，$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の 90% CI（95.86%～113.11%）は生物学定同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった．

$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の 90% CI はそれぞれ 90.30%～131.49%及び 88.84%～105.14%であった．$C_{min,ss}$ の 90% CI は 80%～125%の範囲内であったが，$C_{max,ss}$ については上限の 125%をわずかに超えた．

Day 6～8 ではジゴキシンの平均最小濃度（平均トラフ濃度）は変動せず，定常状態であった．

NETU 投与後，Day 8～12 ではジゴキシンの平均最小濃度はほぼ一定であり，このことからも NETU がジゴキシン濃度に影響しないことが示された．

ジゴキシンの尿中排泄率は，ジゴキシン単独投与時に 55%であり，NETU 併用投与時に 57%であったことも，薬物相互作用がないことを示していた．ジゴキシン単独投与時及び NETU との併用投与時も，ジゴキシンの曝露量に性差は認められなかった．本試験で得られたジゴキシンの薬物速度論的パラメータの値は，既に報告されているものと一致していた．本試験で得られた NETU 及び NETU の代謝物の薬物速度論的パラメータの値も，NETU で既に得られたものと一致していた．

<u>安全性：</u>

Day 1 のジゴキシン 3 × 0.5 mg の負荷用量の投与，Day 2～12 のジゴキシン 0.25 mg の連日経口投与，及び Day 8 の NETU 450 mg の単回投与は，安全であり，忍容性が高かった．ジゴキシン及び NETU は臨床検査値，バイタルサイン及び ECG パラメータに対して影響を及ぼさなかった．本試験期間中，臨床的に問題となる QTc への影響は認められなかった．

2.7.6.14　NETU-10-08 試験

2.7.6.14.1　試験方法及び結果の概略

表題	An open-label, randomized, two-way, crossover trial to evaluate the effect of a single dose administration of oral netupitant and palonosetron (300 mg/0.5 mg) on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel after single dose oral administration in healthy female subjects. 健康成人女性を対象としたネツピタント・パロノセトロン（300 mg / 0.5 mg）の経口単回投与によるエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルの単回経口投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験
実施地域	ドイツ
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・ ネツピタント（NETU）300 mg 及びパロノセトロン塩酸塩（PALO）0.5 mg の NETU-PALO 用量固定配合剤（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． 副次目的 ・ 健康成人女性を対象とし，経口避妊薬を併用した場合の NETU-PALO の安全性と忍容性を評価する． ・ NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］並びにパロノセトロンの血漿中薬物動態を検討する．また，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後の全身曝露量を検討する．
試験方法	単一施設，単回投与，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：24 名 解析時：24 名が登録され，24 名が試験を完了した． 安全性評価例：24 名 薬物動態評価例：24 名
診断及び主要な組み入れ基準	年齢は 18～40 歳，body mass index は 19～30 kg/m^2，非喫煙者又は直近の 3 ヶ月間禁煙している元喫煙者である閉経前の健康な女性
用法・用量 ロット番号	割り付けられた投与群に従い，各投与期の Day 1 に治験薬［Reference（経口避妊薬のみ），又は Test（経口避妊薬と NETU-PALO FDC の併用）］を投与した． Reference：1 錠中にエチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg を含有する錠剤（Microgynon®），2 錠 Test：1 錠中にエチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg を含有する錠剤（Microgynon）2 錠及び NETU 300 mg 及び PALO 0.5 mg を含有する 1 カプセル（NETU-PALO FDC） NETU-PALO FDC のロット番号：N0901640/CRS-MA/1

	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル(Microgynon)のロット番号：93841 C
治療期間	被験者を Test，Reference の順に投与する TR 群，又は Reference，Test の順に投与する RT 群のいずれかに割り付けた（各投与群 12 名）. Reference：エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル（Microgynon） Test：エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル（Microgynon）+ NETU-PALO FDC 1 日間 ×2 期の投与を受けた. 各投与期の間には 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた.
評価基準	**薬物動態の評価：** 【主要評価項目】 ・ エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び最高血漿中濃度（C_{max}） 【副次評価項目】 ・ エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），AUC_{inf} の外挿部分の割合（$\%AUC_{tz-\infty}$），消失相における見かけの分布容積（V_z/F），経口クリアランス（CL/F），消失速度定数（λ_z），血漿中消失半減期（$T_{1/2}$） ・ NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの AUC_{inf}，C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，$\%AUC_{tz-\infty}$，λ_z，$T_{1/2}$ ・ 可能であれば，NETU 及びパロノセトロンの CL/F 及び V_z/F ・ 可能であれば，NETU の AUC_{inf} に対する NETU 代謝物（M1，M2，M3）の AUC_{inf} の比 **安全性の評価：** 有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査）及び全般的な忍容性を評価した. 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した. 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり， 6：評価不能 全般的な忍容性は有害事象，臨床検査値を元に治験担当医師が下記の 4 段階で評価した. 良好，満足できる，満足できない，不良
解析方法	**解析対象集団の定義：** 本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした. **薬物動態の解析：**

解析対象集団	定義
薬物動態評価対象例	二つの治療期を完遂し，評価可能な被験者の集団
安全性評価対象例	NETU-PALO FDC を 1 回でも投与され，投与後の安全性評価を 1 回でも受けた被験者の集団

	薬物動態評価対象例を対象に解析した．すべての測定値及び算出した薬物速度論的パラメータは，被験者ごとに一覧を作成して，記述統計量を要約した．エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について分散分析（ANOVA）を行った．ANOVA モデルで検討した効果は，投与法，投与群，投与期及び被験者とした．AUC_{inf} 及び C_{max} について Test/Reference 比のパラメトリックな点推定値及び 90%信頼区間（CI）は，ANOVA からこれらのパラメータの対数変換値の最小二乗平均を求め，これを指数変換にて戻すことで算出した．Test/Reference 比の 90% CI が生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内にある場合には，影響なしと判定した． **安全性の解析：** 安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 13.1 を用いて分類した．すべての安全性データの一覧を作成し，適宜記述的に要約した．
結果	**薬物動態：** <u>エチニルエストラジオールの薬物動態に対する影響</u> エチニルエストラジオールの曝露量（AUC_{last} 及び AUC_{inf}）は，経口避妊薬の単独投与時と比較して，NETU-PALO FDC との併用投与時の方が，それぞれ 16%及び 12%高かった．エチニルエストラジオールの C_{max} については，NETU-PALO FDC を併用投与しても有意な変化は認められなかった．C_{max} の Test/Reference 比の点推定値は 105.09%であった．主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の 90% CI は 98.33%～112.32%及び 102.80%～122.22%であり，生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった．しかしながら，AUC_{last} の 90% CI（106.21%～126.79%）は，生物学的同等性の範囲をわずかに外れた． **Microgynon 単独投与又は NETU-PALO FDC（NETU300 mg/PALO 0.5 mg）と併用して経口投与した場合のエチニルエストラジオールの薬物速度論的パラメータ及びその分散分析の結果** **Parameter** / **T** / **R** / **PE%*** / **90%CI** C_{max} [pg/mL] / 120.6 ± 28.3 / 115.6 ± 30.9 / 105.09 / 98.33 - 112.32 AUC_{inf} [h•pg/mL] / 1224 ± 428.7 / 1091 ± 400.9 / 112.09 / 102.80 - 122.22 AUC_{last} [%] / 1071 ± 397.0 / 928.3 ± 383.2 / 116.05 / 106.21 - 126.79 Values are arithmetic means ± SD; *Point estimate (PE): ratio of geometric means CI: confidence interval, SD: standard deviation R: two tablets each containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon) (Reference) T: two tablets each containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon) and one capsule containing netupitant and palonosetron 300 mg/0.5 mg (Test) <u>レボノルゲストレルの薬物動態に対する影響</u> レボノルゲストレルの曝露量（AUC_{last} 及び AUC_{inf}）は，経口避妊薬単独投与時と比較して，NETU-PALO FDC 併用投与時の方が，それぞれ 46%及び 40%高かった．レボノルゲストレルの C_{max} は，NETU-PALO FDC 併用投与しても有意な変化は認められなかった．C_{max} の Test/Reference 比の点推定値は 98.06%であった．AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI はそれぞれ 129.38%～165.22%及び 123.55%～157.61%であり，生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲を外れた．C_{max} の 90% CI（92.53%～103.92%）は，生物学的同等性の基準の範囲内であった．

Microgynon 単独経口投与又は NETU-PALO FDC（NETU300 mg/PALO 0.5 mg）との併用経口投与時のレボノルゲストレルの薬物速度論的パラメータ及びその分散分析の結果

Parameter	T	R	PE%*	90%CI
C_{max} [ng/mL]	8.11 ± 2.93	8.23 ± 2.79	98.06	92.53 - 103.92
AUC_{inf} [h•ng/mL]	113.1 ± 63.5	80.4 ± 42.4	139.55	123.55 - 157.61
AUC_{last} [%]	87.4 ± 54.1	60.0 ± 37.0	146.21	129.38 - 165.22

Values are arithmetic means ± SD; *Point estimate: ratio of geometric means
PE: point estimate, CI: confidence interval, SD: standard deviation
R: two tablets each containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon) (Reference)
T: two tablets each containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel (Microgynon) and one capsule containing netupitant and palonosetron 300 mg/0.5 mg (Test)

NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの薬物動態

経口避妊薬の Microgynon と NETU-PALO FDC を併用投与した場合，NETU は投与後 3～6 時間（T_{max} の中央値，5 時間）で最高血漿中濃度（C_{max} の平均値，599.6 µg/L）に到達し，41～157 時間（平均 75 時間）の消失半減期で消失した．AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 14985 及び 16519 h•µg/L であった．M1 は投与後 6～48 時間（T_{max} の中央値，12 時間）で最高血漿中濃度（C_{max} の平均値，42 µg/L）に到達した．M2 は投与後 3～6 時間（T_{max} の中央値，4 時間）で最高血漿中濃度（C_{max} の平均値，256 µg/L）に到達した．M3 は投与後 3～24 時間（T_{max} の中央値，8 時間）で最高血漿中濃度（C_{max} の平均値，78 µg/L）に到達した．3 つの代謝物の間では，M2 の曝露量が最も少なく，M3 の曝露量が最も多かった．NETU の AUC_{inf} に対する M1，M2 及び M3 の AUC_{inf} の比（平均値）は，それぞれ 30%，15%及び 32%であった．

PALO は Test の投与法での投与後 2～8 時間（T_{max} の中央値，4 時間）で最高血漿中濃度（C_{max} の平均値，909 ng/L）に到達し，29～98 時間（平均 41 時間）の消失半減期で消失した．AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 36259 及び 40079 h•ng/L であった．

安全性：

有害事象のうち，軽度又は中等度の有害事象が 79.2%（19/24 名）の被験者に 58 件報告された．各投与法で 62.5%（15/24 名）の被験者に有害事象が認められた．本試験期間中，死亡及び重篤な有害事象はなかった．有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．

MedDRA の器官別大分類において，発現割合の最も高い有害事象は，神経系障害［62.5%（15/24 名），26 件］であり，次いで，胃腸障害［37.5%（9/24 名），20 件］であった．

副作用は 75.0%（18/24 名）の被験者に 44 件に報告された（1 件は多分関係あり，それ以外は可能性あり）．その内訳は，Test では 62.5%（15/24 名）の被験者に 24 件，Reference では 45.8%（11/24 名）の被験者に 20 件であった．副作用で発現割合が最も高い MedDRA 器官別大分類（及び基本語）は，神経系障害（主に頭痛）［62.5%（15/24 名）］であり，次いで，胃腸障害（主に便秘と悪心）［33.3%（8/24 名）］，全身障害（疲労）［20.8%（5/24 名）］であった．

臨床検査値，バイタルサイン及び ECG に関連した有害事象はなかった．全般的な忍容性は 20 名の被験者で良好であり，4 名で満足できるものと評価した．

結論：

薬物動態：

本試験は 24 名の健康成人女性を対象として，経口避妊薬と NETU-PALO FDC との薬物相互作用を検討した．

NETU-PALO FDC の併用投与は，エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} に対して有意な影響を与えなかった．主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の Test/Reference 比の 90% CI はそれぞれ 98.33%～112.32%及び 102.80%～122.22%であり，生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった．しかしながら，AUC_{last} の 90% CI（106.21%～126.79%）は，生物学的同等性の範囲をわずかに外れた．

NETU-PALO FDC の併用投与は，レボノルゲストレルの AUC を有意に増加したが，C_{max} については，有意な変化はなかった．主要評価項目である AUC_{inf} 及び副次主要評価項目である AUC_{last} の 90% CI は，それぞれ 123.55%～157.61%及び 129.38%～165.22%であり，生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲外であった．C_{max} の 90% CI は 92.53%～103.92%であり，生物学的同等性の基準の範囲内であった．

本試験では，NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの薬物動態に対する経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の影響を検討しなかった．しかしながら，既に実施した試験で得られた薬物速度論的パラメータと比較すると，NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの C_{max} 及び AUC に対する明らかな影響は認められなかった．

安全性：

24 名の健康成人女性を対象として，NETU-PALO FDC を経口避妊薬の Microgynon（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）と併用投与したときの安全性と忍容性を評価した．全体として，治験薬投与後，62.5%の被験者（15/24 名）に有害事象が報告された．発現割合が最も高い副作用は頭痛であり，次いで，便秘，悪心及び疲労であった．これらはすべて Microgynon 又は NETU 及び PALO の既知の副作用であった．全般的な忍容性は，20 名の被験者で良好であり，4 名で満足できるものであった．

全般的結論：

- NETU-PALO FDC の併用投与は，エチニルエストラジオールの曝露量に有意な影響を与えなかった．
- NETU-PALO FDC の併用投与は，レボノルゲストレルの AUC を約 40%増加した．
- レボノルゲストレルの AUC 増加の程度は，臨床的に意味のあるものではないと考えられ，避妊用ホルモン剤の効果，安全性及び忍容性に影響しないと考えられた．
- NETU-PALO FDC をエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルと併用投与した場合の安全性に，新たなリスクを示す所見はなかった．
- 本試験期間中，重篤な有害事象及び死亡はなく，全般的な忍容性はほとんどの被験者（24 名中 20 名）で良好であった．
- エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの曝露量は NETU-PALO FDC を併用投与した場合も減少しなかったため，Microgynon の避妊作用には影響しないと考えられた．

2.7.6.15　NETU-10-11 試験

2.7.6.15.1　試験方法及び結果の概略

表題	An open-label, randomized, two-groups, two-way, cross-over trial to evaluate a possible influence of oral ketoconazole, a CYP3A4 inhibitor and oral rifampicin, a CYP3A4 inducer, on the pharmacokinetics of netupitant and palonosetron after single dose administration as fixed dose combination (300 mg/0.5 mg). ネツピタント及びパロノセトロン（300 mg/0.5 mg）用量固定配合剤を単回経口投与した際の，ネツピタント及びパロノセトロンの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬のケトコナゾールの経口投与及び CYP3A4 誘導薬のリファンピシンの経口投与の影響を評価する非盲検，ランダム化，2 グループ，2 方向，クロスオーバー試験
実施地域	ドイツ
実施施設	1 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ・ 2 グループの健康成人に，ネツピタント（NETU）300 mg 及びパロノセトロン塩酸塩（PALO）0.50 mg の用量固定配合剤（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シトクロム P450（CYP）3A4 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． 副次目的 ・ NETU-PALO FDC 単独投与及び 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安全性と忍容性を評価する． ・ ケトコナゾール又はリファンピシンが NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］に及ぼす影響を評価するため，これら代謝物の薬物動態を検討する．
試験方法	単一施設，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：36 名（各グループ 18 名） 解析時：36 名（男性：21 名，女性：15 名）が登録され，35 名（グループ 1：17 名，グループ 2：18 名）が治験薬を少なくとも 1 回投与され，33 名（グループ 1：16 名，グループ 2：17 名）が試験を完了した．

	グループ 1		グループ 2	
投与順	T1-R	R-T1	T2-R	R-T2
安全性評価例（35 名）	8 名	9 名	9 名	9 名
薬物動態評価例（35 名）	8 名	9 名	9 名	9 名

R：NETU-PALO FDC

T1：NETU-PALO FDC + ケトコナゾール（Nizoral®）

T2：NETU-PALO FDC + リファンピシン（Eremfat® 600）

診断及び主要な組み入れ基準	民族を問わず，健康成人男性及び女性，年齢 18～55 歳，body mass index が 19～30 kg/m^2，非喫煙者又は少なくとも 3 ヶ月禁煙している元喫煙者

用法・用量 ロット番号	**グループ 1（ケトコナゾールグループ）** Reference 投与（R1）：NETU-PALO FDC 単独投与 少なくとも 10 時間の絶食後，Day 1 の午前 8 時頃に，NETU-PALO FDC 1 カプセルを 240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに投与した． 被験者は，NETU-PALO FDC の投与前日（Day −1）の晩から Day 3 の朝まで実施医療機関に入院した． Test 投与 1（T1）：NETU-PALO FDC + ケトコナゾール（Nizoral®）併用投与 ケトコナゾール 200 mg 錠 ×2 錠を，12 日間（Days −2～10）連続して投与した．Day 1（ケトコナゾール投与 3 日目）に，ケトコナゾール 2 錠を NETU-PALO FDC 1 カプセルとともに併用投与した． すべての投与は，少なくとも 10 時間の絶食後，午前 8 時頃に，240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに投与した． 被験者は，Day −1 の晩から Day 3 の朝まで実施医療機関に入院した．ケトコナゾールの他の投与日は，朝に実施医療機関に来院し，投与を受けた． 第 1 期に R1，第 2 期に T1 の順序又は第 1 期に T1，第 2 期に R1 の順序で投与した．第 1 期と第 2 期のウォッシュアウト期間は 28 日間とした． **グループ 2（リファンピシングループ）** Reference 投与（R2）：NETU-PALO FDC 単独投与 少なくとも 10 時間の絶食後，Day 1 の午前 8 時頃に，NETU-PALO FDC 1 カプセルを 240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに投与した． 被験者は，Day −1 の晩から Day 3 の朝まで実施医療機関に入院した． Test 投与 2（T2）：NETU-PALO FDC + リファンピシン（Eremfat® 600）併用投与 リファンピシン 600 mg × 1 錠を 17 日間（Days −7～10）連続して投与した．Day 1（リファンピシン投与 8 日目）に，リファンピシン 1 錠を NETU-PALO FDC 1 カプセルとともに併用投与した．すべての投与は，少なくとも 10 時間の絶食後，午前 8 時頃に，240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに投与した． 被験者は，Day −1 の晩から Day 3 の朝まで実施医療機関に入院した．リファンピシンの他の投与日は，朝に実施医療機関に来院し，投与を受けた． 第 1 期に R2，第 2 期に T2 の順序又は第 1 期に T2，第 2 期に R2 の順序で投与した．第 1 期と第 2 期のウォッシュアウト期間は 28 日間とした． NETU-PALO FDC のロット番号：N0901640 ケトコナゾール（Nizoral）のロット番号：AEL4701 リファンピシン（Eremfat 600）のロット番号：010090
治療期間	R1 及び R2 は各 1 日間，T1 は 12 日間，T2 は 17 日間（それぞれの投与で，NETU-PALO FDC の投与日を Day 1 とした）．各投与期の間は 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた，
評価基準	**薬物動態の評価：** NETU 及びパロノセトロンについて，下記の薬物速度論的パラメータを算出した． 【主要評価項目】 ・　投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）

	・　最高血漿中濃度（C_{max}） 【副次評価項目】 ・　最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・　投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}） ・　AUC_{inf}の外挿部分の割合（$\%AUC_{tz-\infty}$） ・　平均滞留時間（MRT） ・　経口クリアランス（CL/F） ・　消失相における見かけの分布容積（V_z/F） ・　消失半減期（$T_{1/2}$） ・　消失速度定数（λ_z） ・　NETU 代謝物（M1，M2，M3）の C_{max}，T_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$\%AUC_{tz-\infty}$，MRT，$T_{1/2}$，λ_z及び可能であれば，NETU の AUC_{inf}に対する NETU 代謝物の AUC_{inf}の比（$RAUC_{0-\infty,Met}$） **安全性の評価：** 有害事象，血圧，脈拍数，体温，身体所見，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査）及び全般的な忍容性 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり， 6：不明又は評価不能 全般的な忍容性は有害事象，臨床検査値を基に治験担当医師が下記の 4 段階で評価した． 良好，満足できる，満足できない，不良
解析方法	**解析対象集団の定義：** 本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした． **薬物動態の解析：** 薬物動態評価例を対象とした．血漿中の NETU，パロノセトロン及び NETU 代謝物（M1，M2，M3）濃度から，ノンコンパートメントモデルを用いて薬物速度論的パラメータを算出した．これらの薬物速度論的パラメータについて被験者ごとに一覧を作成し，記述統計量（例数，平均値，標準偏差値，変動係数，中央値，最小値，最大値，幾何平均値，幾何標準偏差値）を用いて要約した． <u>ケトコナゾールの影響の評価</u> グループ 1 のすべての被験者の NETU 及びパロノセトロンの AUC_{last}，AUC_{inf}及び C_{max}について分散分析（ANOVA）を実施した．ANOVA モデルで考慮する効果は，投与（ケトコナゾールあり／ケトコナゾールなし），投与順序，投与期及び投与順序内の被験者とした．NETU 及びパロノセトロンそ

解析対象集団	定義
薬物動態評価例	2 つの投与期の投与が完了し，薬物動態が評価可能なすべての被験者の集団
安全性評価例	治験薬が少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後少なくとも 1 回の安全性評価が実施されたすべての被験者の集団

れぞれについて T1／R1 比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した．90% CI が生物学的同等性の基準範囲である 80%～125%に含まれる場合に，「影響なし」とした．

リファンピシンの影響の評価

グループ 2 のすべての被験者の NETU 及びパロノセトロンの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} について ANOVA を実施した．ANOVA モデルで考慮する効果は，投与（リファンピシンあり／リファンピシンなし），投与順序，投与期及び投与順序内の被験者とした．NETU 及びパロノセトロンそれぞれについて T2／R2 比の点推定値及び 90% CI を算出した．90% CI が生物学的同等性の基準範囲である 80%～125%に含まれる場合に，「影響なし」とした．

安全性の解析：

安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 13.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，被験者ごと及び治験薬ごとに発現割合の一覧を作成し，重症度を示した．安全性評価項目の測定結果は，記述統計量（平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値）を用いて要約した．臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，ECG 所見は，ベースラインからの変動も含め，記述統計量を用いて要約した．

結果

薬物動態：

ケトコナゾールの影響の評価

主要評価項目の薬物速度論的パラメータである NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} ともに，NETU-PALO FDC 単独投与（R1）と比較して，NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与（T1）の方が高い値を示した．NETU の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} についての T1/R1 比の点推定値及び 90% CI は，あらかじめ規定した「影響なし」の基準である 80%～125%の範囲から外れた．

NETU-PALO FDC 単独及び NETU-PALO FDC + ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回投与）併用経口投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び分散分析の結果

Parameter	T1	R1	PE%*	90%CI
C_{max} [µg/L]	650.2 ± 217.6	546.0 ± 241.0	125.42	101.27 - 155.33
AUC_{inf} [h•µg/L]	43459 ± 16911	17971 ± 5618	239.88	205.60 - 279.89
AUC_{last} [h•µg/L]	28494 ± 7703	16072 ± 5132	180.42	159.51 - 204.06

Values are arithmetic means ±standard deviation (SD); *Point estimate (PE): ratio of geometric means (T1/R1) and 90% confidence interval (CI)
T1: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) in combination with 400 mg q.d. (2 tablets of 200 mg) ketoconazole (Nizoral®) (Test 1)
R1: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) (Reference)

主要評価項目の薬物速度論的パラメータであるパロノセトロンの C_{max} 及び AUC_{inf} はともに，NETU-PALO FDC 単独投与（R1）と比較して，NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与（T1）の方が高い値を示した．パロノセトロンの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} についての T1/R1 比の点推定値及び 90% CI は，あらかじめ規定した「影響なし」の基準である 80%～125%の範囲内であった．

NETU-PALO FDC 単独及び NETU-PALO FDC + ケトコナゾール
（400 mg 1 日 1 回投与）併用経口投与後のパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ
（平均値 ± 標準偏差）及び分散分析の結果

Parameter	T1	R1	PE%*	90%CI
C_{max} [ng/L]	898.7 ± 220.1	775.3 ± 185.0	115.35	109.62 - 121.37
AUC_{inf} [h•ng/L]	40910 ± 9261	37524 ± 9577	110.09	105.43 - 114.96
AUC_{last} [h•ng/L]	36899 ± 8667	32564 ± 7459	113.41	108.26 - 118.80

Values are arithmetic means ± standard deviation (SD); *Point estimate: ratio of geometric means (T1/R1) and 90% confidence interval (CI)
T1: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) in combination with 400 mg q.d. (2 tablets of 200 mg) ketoconazole (Nizoral®) (Test 1)
R1: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) (Reference)

M1 及び M3 の生成は，NETU-PALO FDC 単独投与（M1 及び M3 の T_{max} 中央値はともに 12 時間）と比較して，NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与（M1 及び M3 の T_{max} 中央値はそれぞれ 96 及び 24 時間）の方が遅延した．M2 が血漿中に観察される時間は，ケトコナゾール併用の影響を受けなかった．M1，M2 及び M3 すべての C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は，ケトコナゾール併用投与の方が低い値であった．M1，M2 及び M3 の $RAUC_{0-\infty,Met}$ 平均値は，R1 ではそれぞれ 30.3%，12.1%及び 28.1%，T1 ではそれぞれ 24.9%，6.37%及び 15.1%であった．

リファンピシンの影響の評価

主要評価項目の薬物速度論的パラメータである NETU の C_{max} 及び AUC_{inf} はともに，NETU-PALO FDC 単独投与（R2）と比較して，NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与（T2）の方が，低い値を示した．NETU の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} についての T2/R2 比の点推定値及び 90% CI は，あらかじめ規定した「影響なし」の基準である 80%～125%の範囲から外れた．

NETU-PALO FDC 単独及び NETU-PALO FDC + リファンピシン
（600 mg 1 日 1 回投与）併用経口投与後の NETU の薬物速度論的パラメータ
（平均値 ± 標準偏差）及び分散分析の結果

Parameter	T2	R2	PE%*	90%CI
C_{max} [µg/L]	225.6 ± 156.3	498.1 ± 225.6	37.90	28.81 - 49.86
AUC_{inf} [h•µg/L]	3463 ± 2790	16944 ± 5915	16.92	12.70 - 22.55
AUC_{last} [h•µg/L]	3362 ± 2766	15210 ± 4977	18.05	13.56 - 24.01

Values are arithmetic means±standard deviation (SD); *Point estimate (PE): ratio of geometric means (T2/R2) and 90% confidence interval (CI)
T2: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) in combination with 600 mg q.d. (1 tablet of 600 mg) rifampicin (Eremfat®600) (Test 2)
R2: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) (Reference)

主要評価項目の薬物速度論的パラメータであるパロノセトロンの C_{max} 及び AUC_{inf} はともに，NETU-PALO FDC 単独投与（R2）と比較して，NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与（T2）の方が，低い値であった．パロノセトロンの AUC_{last} 及び AUC_{inf} の T2/R2 比の点推定値及び 90% CI は，あらかじめ規定した「影響なし」の基準である 80%～125%の範囲から外れた．C_{max} の T2/R2 比の点推定値及び 90% CI については，あらかじめ規定した「影響なし」の基準である 80%～125%の範囲内であった．

NETU-PALO FDC 単独及び NETU-PALO FDC + リファンピシン（600 mg 1 日 1 回投与）併用経口投与後のパロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び分散分析の結果

Parameter	T2	R2	PE%*	90%CI
C_{max} [ng/L]	654.5 ± 138.4	772.2 ± 206.0	85.44	81.11 - 90.01
AUC_{inf} [h•ng/L]	28354 ± 7851	35714 ± 13467	81.03	76.96 - 85.32
AUC_{last} [h•ng/L]	25557 ± 7679	32371 ± 13055	80.64	76.43 - 85.09

Values are arithmetic means ±standard deviation (SD); *Point estimate (PE): ratio of geometric means (T2/R2) and 90% confidence interval (CI)
T2: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) in combination with 600 mg q.d. (1 tablet of 600 mg) rifampicin (Eremfat®600) (Test 2)
R2: One capsule of netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg) (Reference)

M1，M2 及び M3 の生成は，NETU-PALO FDC 単独投与（M1，M2 及び M3 の T_{max} 中央値はそれぞれ 12，5 及び 10 時間）と比較して，NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与（M1，M2 及び M3 の T_{max} 中央値はそれぞれ 6，4 及び 8 時間）の方が促進された．M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，リファンピシン併用投与の方がわずかに低い値であった．M1 及び M3 の $RAUC_{0-\infty,Met}$ 平均値は，R2 でそれぞれ 29.3%及び 26.8%，T2 でそれぞれ 34.9%及び 45.5%であった．M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，リファンピシン併用投与の方が高い値であった．M2 の $RAUC_{0-\infty,Met}$ 平均値は，R2 で 11.0%，T2 で 176.9%であった．

安全性：

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．有害事象は，試験全体で 80.0%（28/35 名）に 107 件認められた．ほとんどの有害事象は軽度であり（101/107 件），治験薬との因果関係は可能性あり（92/107 件）と判定された．高度の有害事象は認められなかった．

NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与後に発現した軽度の有害事象（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）により，1 名の被験者が試験を中止した．この有害事象は，治験薬（ケトコナゾール）との因果関係が可能性ありと判定された．

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，試験全体で 92 件であり，NETU-PALO FDC を投与した被験者の 80.0%（28/35 名）に認められた．グループ 1 では，NETU-PALO FDC 単独投与後の有害事象が 35.3%（6/17 名，9 件）認められたのに対して，NETU-PALO FDC + ケトコナゾール併用投与後の有害事象は 76.5%（13/17 名，23 件）に認められた．また，グループ 2 では，NETU-PALO FDC 単独投与後の有害事象が 44.4%（8/18 名，14 件）に認められたのに対して，NETU-PALO FDC + リファンピシン併用投与後の有害事象は 72.2%（13/18 名，46 件）に認められた．

最も発現割合の高い副作用（SOC 別）は，神経系障害（主に頭痛）が 42.9%（15/35 名，35 件），一般・全身障害および投与部位の状態（主に疲労）が 57.1%（20/35 名，33 件），次いで，胃腸障害（主に腹痛，便秘及び下痢）が 34.3%（12/35 名，17 件）であった．

最も発現割合の高い副作用（PT 別）である頭痛と疲労は，グループ 1 では NETU-PALO FDC 単独投与後はそれぞれ 11.8%（2/17 名，2 件）及び 23.5%（4/17 名，5 件），NETU-PALO FDC＋ ケトコナゾール併用投与後はそれぞれ 29.4%（5/17 名，7 件）及び 47.1%（8/17 名，8 件）で，ケトコナゾール併用投与後の方が多く認められた．グループ 2 では NETU-PALO FDC 単独投与後はそれぞれ 22.2%（4/18 名，4 件）及び 16.7%（3/18 名，3 件），NETU-PALO FDC＋ リファンピシン併用投与後はそれぞれ 38.9%（7/18 名，12 件）及び 44.4%（8/18 名，16 件）で，リファンピシン併用投与後の方が多く認められた．

頭痛及び疲労に次いで多く認められた副作用は胃腸障害であった．胃腸障害は，NETU-PALO FDC 単独投与後と比較して，ケトコナゾール又はリファンピシン併用投与後の方がより多く認められた．

NETU-PALO FDC＋ リファンピシン併用投与時に，好酸球及び肝酵素の一過性の増加が認められた．好酸球及び肝酵素の増加は，リファンピシン投与時によく認められる有害事象であり，NETU-PALO 投与に関連した有害事象ではないと考えられた．NETU-PALO FDC＋ ケトコナゾール併用投与時に，γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加が認められた．肝酵素の増加は，ケトコナゾール投与時によく認められる有害事象であり，γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加は NETU-PALO 投与に関連した有害事象ではないと判断された．

6 名（頭痛 6 件，便秘 3 件並びに風邪，腹痛及び脚の疼痛各 1 件）は有害事象に対する治療を受けた．バイタルサイン，体温及び ECG 所見には，臨床的に問題となる変化は認められなかった．全般的な忍容性は，31/35 名の被験者で良好であった．

結論：

薬物動態：

- NETU-PALO FDC と CYP3A4 阻害薬ケトコナゾールを併用投与すると，NETU の曝露量は増加し，NETU-PALO FDC 単独投与と比較して，AUC_{last} は 1.8 倍に，AUC_{inf} は 2.4 倍に，C_{max} は 1.3 倍に増加した．ケトコナゾールの併用投与は，パロノセトロンの薬物動態には影響しなかった．
- NETU-PALO FDC と CYP3A4 誘導薬リファンピシンを併用投与すると，NETU の曝露量は減少し，NETU-PALO FDC 単独投与と比較して，AUC_{last} は 1/5.5 に，AUC_{inf} は 1/5.9 に，C_{max} は 1/2.6 に減少した．リファンピシンの併用投与で，パロノセトロンの曝露量は減少したが，有意ではなかった．

安全性：

- 本試験では死亡，重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった．
- 副作用は，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．

2.7.6.16　NETU-07-20 試験

2.7.6.16.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A double-blind randomized parallel-group trial to investigate possible ECG effects of netupitant/palonosetron using a clinical and a supratherapeutic dose compared to placebo and moxifloxacin (a positive control) in healthy men and women: a thorough ECG trial
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ネツピタント／パロノセトロン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/QTc 評価試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ドイツ</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
・　健康成人男性及び女性を対象に，パロノセトロン塩酸塩（PALO）と併用したネツピタント（NETU）が，プラセボと比較して QT 間隔を延長しないことを明らかにする．
<u>副次目的</u>
・　健康成人を対象に，PALO と併用して投与した NETU の全般的な安全性及び忍容性を評価するとともに，12 誘導心電図（ECG）パラメータに絞った安全性をモキシフロキサシンと比較評価する．
・　NETU 及び NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］並びにパロノセトロン及びパロノセトロン代謝物［PALO の 6-S-ヒドロキシ体（M4）及び PALO の N-オキシド体（M9）］の血漿中薬物動態を検討する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，ランダム化，二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検），ダブルダミー，並行群間，プラセボ対照又は非盲検実薬対照比較試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：200 名
<table>
<tr><td>解析時：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，195 名が試験を完了した．</td><td>投与法 b_1</td><td>投与法 b_2</td><td>投与法 b_3</td><td>投与法 b_4</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（197 名）</td><td>50 名</td><td>49 名</td><td>49 名</td><td>49 名</td></tr>
<tr><td><u>Full analysis population</u>（FAP）（196 名）</td><td>50 名</td><td>48 名</td><td>49 名</td><td>49 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例（196 名）</td><td>50 名</td><td>48 名</td><td>49 名</td><td>49 名</td></tr>
</table>
投与法 b_1：NETU プラセボ ＋PALO プラセボ
投与法 b_2：NETU 200 mg（50 mg + 150 mg）＋PALO 0.50 mg（1 × 0.50 mg）
投与法 b_3：NETU 600 mg（4 × 150 mg）＋PALO 1.50 mg（3 × 0.50 mg）
投与法 b_4：モキシフロキサシン 400 mg（Avalox®, Bayer）</td></tr>
</table>

診断及び主要な組み入れ基準	年齢 18～45 歳の成人男性及び女性，健康状態が良好で，body mass index が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 未満の者
用法・用量 ロット番号	絶食後の Day 1 午前 8 時頃に，240 mL の非炭酸ミネラルウォーターとともに，治験薬を 4 種類の投与法（投与法 b_1，b_2，b_3 又は b_4）で単回経口投与した．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 b_1） 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 b_2） 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 b_3） 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（Avalox®，Bayer）1 錠（投与法 b_4） 治験薬投与開始を時間 0（ゼロ）とした．グループ 1～3 の各被験者には，NETU 又は NETU プラセボ 4 カプセル及び PALO 又は PALO プラセボ 3 カプセルを，2 分以内に投与した．グループ 4 の被験者にはモキシフロキサシン 400 mg 錠を 1 錠投与した．飲水は，治験薬投与時の 240 mL 非炭酸ミネラルウォーターを除き，治験薬投与前 1 時間から投与後 2 時間まで禁止とした． 盲検性を維持するため，治験薬はグループ 4 を除き二重盲検，ダブルダミーで投与された． NETU 150 mg のロット番号：N0600976 NETU 50 mg のロット番号：N0600968 PALO のロット番号：06JM-177 モキシフロキサシンのロット番号：BXC8471 NETU プラセボのロット番号：N0600915 PALO プラセボのロット番号：04JM-258
治療期間	1 日間. 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.
評価基準	**ECG の評価：** **【主要評価項目】** ・ 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］ **【副次評価項目】** ・ Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）（msec） ・ Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）（msec） ・ 補正していない QT 間隔（msec） ・ 60（sec）/RR 間隔（sec）で算出した心拍数（beats/min） ・ PR 間隔

<table>
<tr><td></td><td>・ QRS 間隔
・ ECG 波形の形態
薬物動態の評価：
NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3）並びにパロノセトロン代謝物（M4，M9）の血漿中濃度から算出した投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
安全性及び忍容性の評価：
身体所見，バイタルサイン，口腔体温，体重，ECG 所見，有害事象，血液生化学検査，血液学的検査，尿検査及び全般的な忍容性を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 4 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～4 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>FAP</td><td>治験薬のいずれか（モキシフロキサシン及びプラセボを含めて）を少なくとも 1 回投与され，ベースラインと Day 1～2 の少なくとも 1 時点で補正 QT 間隔（QTc）が評価されたすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>試験を完了し，薬物動態評価に関する治験実施計画書の重大な逸脱のないすべての被験者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬のいずれか（モキシフロキサシン及びプラセボを含めて）を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に少なくとも 1 回の安全性評価が実施されたすべての被験者の集団</td></tr>
</table>
ECG の解析：
FAP を対象とした．ECG データは，各測定時点（−23～48 時間）の測定値及びベースラインからの変化を記述統計量［度数，割合，平均値，標準偏差（SD），変動係数（CV%），中央値，最大値及び最小値］を用いて要約した．
Time averaged 解析に用いるベースラインは，Day −1 の 13 測定時点すべての算術平均値を用いた．13 の各測定時点では，4 回の測定結果を平均して 1 つの測定値とした．QTc はデータの中心を表す代表値（平均値）の解析及びカテゴリカル解析（各投与法での規定されたレベルの異常を発現した被験者の割合）を実施した．グループ間で統計学的又は臨床的に有意な差がない場合でも，個々の被験者で QTc の著しい延長が認められる可能性があるため，カテゴリカル解析を実施した．
本試験の主目的は，QT 間隔の延長について，NETU＋PALO 併用実薬投与がプラセボに対して非劣性を示すことであった．QTcI の解析には，測定時点を一致させ，データの中心を表す代表値を解析する方法（time-matched 解析）を用いた．副次評価項目である QTcF 及び QTcB についても同じ方法で解析した．副次評価項目である ECG 測定値（心拍数並びに PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 及び QTcB）は QTcI と同じ方法で図示した．

薬物動態の解析：</td></tr>
</table>

	薬物動態評価例を対象とした．血漿中濃度-時間データを被験者ごと及び分析対象物質ごとにプロットした． 治験実施計画書に記載した測定時点で投与法別（及び性別）に少なくとも半数の被験者が定量下限値（LLOQ）以上として測定された場合，それらの各測定時点の血漿中濃度の記述統計量を算出した．LLOQ 未満の場合には LLOQ の 1/2 の値を代入して記述統計量を算出した． 各採血時点における血漿中濃度の算術平均値を分析対象物質ごと及び性別ごとにプロットした． 血漿中濃度からノンコンパートメントモデルを用いて薬物速度論的パラメータを算出する際には以下の規則を適用した．ゼロ時間から最初に定量可能（LLOQ 以上）となる時点までの間の時点で濃度が LLOQ 未満の場合は，ゼロとして算出した．LLOQ 未満の測定時点でも，前後の測定時点がともに定量可能な濃度である場合，LLOQ の 1/2 の値を代入した．最終濃度検出時間以降の時点の LLOQ 未満の濃度は，算出に使用しなかった． 血漿中濃度から算出した薬物速度論的パラメータは，投与法グループだけでなく投与法グループ及び性別で分類して，記述統計量を用いて要約した．血漿中濃度から AUC_{last}，C_{max} 及び T_{max} を算出した．T_{max} の度数表は治験実施計画書に記載した採血時点に基づいて作成した． **安全性の解析：** 安全性評価例を対象とした．安全性のための ECG（QT の延長評価には関係しない）は詳細な一覧を作成したが，計画した統計解析には使用しなかった．各測定時点での度数表を作成した． 安全性及び忍容性の測定結果は，被験者ごとに一覧を作成した．連続的な臨床検査値並びに体重及び体温を含むバイタルサインは記述統計量（算術平均等）を算出した．同じパラメータでも基準範囲が異なる特別な被験者集団（性別又は年齢）は分けて要約した．ベースラインからの変動を要約した．定性的データは度数表を用いて要約した．ベースラインは治験薬投与直前の値として定義した．投与直前の評価を計画していない又は投与直前の評価がない場合には，Day −1（最終確認前）又はスクリーニング期（Day−21～−3）いずれかの最も遅い時点の値をベースラインとした．臨床検査値は基準範囲に対するベースラインからの変化をシフトテーブルで示した． 有害事象，既往症，合併症及び医薬品の適用疾患には［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 10.1 の用語を用いた．すべての有害事象は，発現時期，持続期間，頻度，重症度，重篤性，治験薬との因果関係，転帰及び取られた処置の情報とともに，一覧を作成した．器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に試験全体の度数表を作成し，更に重症度及び治験薬との因果関係で分類した． 身体所見及び治験担当医師による全般的な忍容性の評価は一覧を作成した． 投与した薬剤（治験薬を除く）は，World Health Organization - Drug Reference List（WHO Drug 2006.09）の薬剤コードを用いて記述し，一覧を作成した．コメント，治験実施計画書からの逸脱及び本試験終了の情報の一覧を作成した．
結果	**薬力学：** 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 time-matched 解析の結果を下表に示した.

NETU + PALO 併用投与及びモキシフロキサシン投与グループにおける，
プラセボ及びベースラインで補正した QTcI の変化

Time	Netupitant 200 mg Palonosetron 0.50 mg		Netupitant 600 mg-Palonosetron 1.50 mg		Moxifloxacin 400 mg	
	Estimate [1]	Upper Bound [2]	Estimate [1]	Upper Bound [2]	Estimate [1]	Upper Bound [2]
1 hr	3.2	5.2	3.5	5.3	12.2	15.1
2 hr	3.8	5.9	1.0	2.8	12.7	15.6
4 hr	5.5	7.6	1.7	3.5	13.7	16.6
5 hr	4.8	6.9	2.5	4.3	12.2	15.1
6 hr	3.5	5.6	4.3	6.1	9.7	12.6
7 hr	4.5	6.5	4.1	5.9	10.5	13.4
8 hr	5.3	7.4	4.3	6.1	9.6	12.6
10 hr	6.1	8.1	5.2	7.0	10.8	13.7
12 hr	5.7	7.8	3.6	5.4	9.2	12.1
14 hr	6.7	8.7	4.9	6.7	7.5	10.4
16 hr	5.5	7.6	7.0	8.8	8.0	10.9
18 hr	6.0	8.1	5.3	7.1	7.1	10.0
23.5 hr	1.7	3.7	3.3	5.1	4.7	7.6
30 hr	4.9	7.0	4.4	6.2	5.2	8.1
36 hr	3.9	6.0	3.2	5.0	3.8	6.7
42 hr	4.3	6.4	0.8	2.6	3.0	5.9
47.5 hr	1.8	3.8	0.6	2.4	2.3	5.3
Time Ave.	4.6	5.7	3.4	4.5	8.4	9.5

[1] Mixed Model ANOVA is fit for placebo-corrected change from baseline and includes terms for: treatment, gender, time, and a time by treatment interaction.
[2] Upper Bound = upper one-sided 95% ANOVA model based confidence limit.
• p-value for gender effect (gender main effect & tx by gender IA) is 0.0829, Tx*gender IA = 0.0363.

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で 1 名（2%）認められたが，高用量併用投与グループではいなかった．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では 4 名（8%）であったが，高用量併用投与グループではいなかった．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では 4 名（8%）であったが，治療用量併用投与グループではいなかった．QTcI の time averaged 解析の結果を下表に示した.

QTcI での time averaged 解析によるベースラインに対する
外れ値を新規に発現した被験者数とその割合

	Treatment Group	Group 1[A]	Group 2[B]	Group 3[C]	Group 4[D]
	Evaluable Subjects	50	48	49	49
QTcI [ms]	QTcI new >500 ms - N (%)	0	0	0	0
	QTcI new >480 ms - N (%)	0	0	0	0
	QTcI new >450 ms - N (%)	0	0	4 (8%)	5 (10%)
	QTcI 30-60 ms inc - N (%)	0	4 (8%)	0	2 (4%)
	QTcI >60 ms inc - N (%)	0	1 (2%)	0	0

QTcI = Individual Correction
"New" means not present at baseline and only seen after baseline.
[A]Placebo; [B]netupitant 200 mg and palonosetron 0.5 mg: therapeutic dose; [C]netupitant 600 mg and palonosetron 1.5 mg: supratherapeutic dose; [D]moxifloxacin positive control

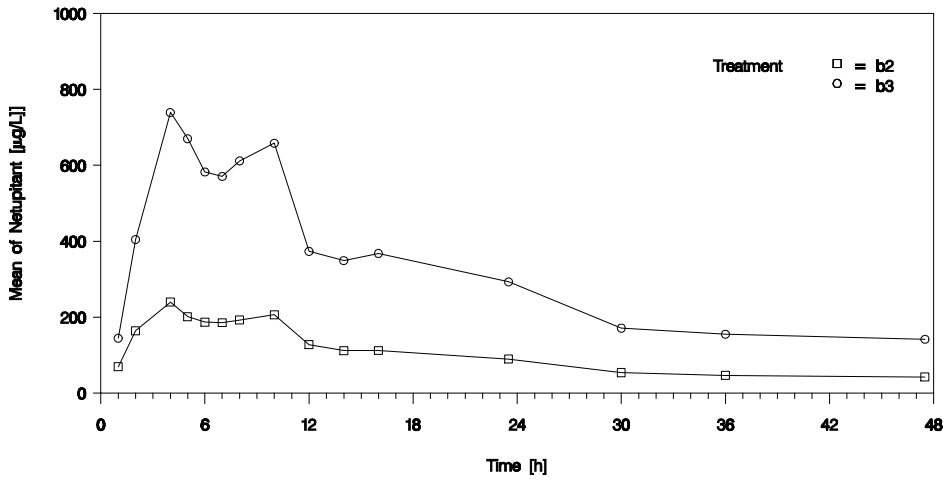
薬物動態／薬力学解析を含めたすべての ECG データ解析結果から，NETU＋PALO 併用投与の心筋再分極に対する影響は認められなかった.

本試験では，PR 及び QRS 間隔の延長として認められる AV 伝導又は心臓脱分極に対する影響の兆候は全くみられなかった．NETU + PALO 併用投与で，用量に依存しない心拍数の 3 beats/min 低下が認められたが，臨床的な重要性は疑わしいと考えられた．臨床的に問題となる ECG 波形の形態の変化は認められなかった.

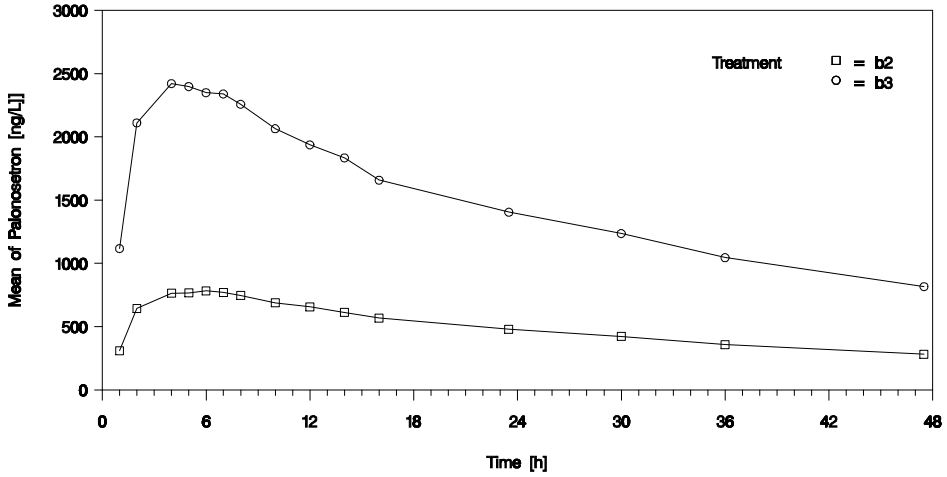
以上のことから，分析感度が確保され，プラセボグループでの自然発生的な QTc の変動が制御されていることが示され，NETU 及び PALO の併用投与は心拍数，PR 及び QRS 間隔又は ECG 波形の形態に対して，臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが明らかとなった．薬物動態／薬力学解析を含めたすべての ECG データ解析結果から，NETU 及び PALO の併用投与は心臓再分極に対する影響はないことが示された.

薬物動態：

血漿中 NETU 及びパロノセトロン濃度の算術平均値の時間推移を下図に示した.



血漿中 NETU 濃度の時間推移



b_2：NETU 200 mg + PALO 0.50 mg，b_3：NETU 600 mg + PALO 1.50 mg

血漿中パロノセトロン濃度の時間推移

NETU の曝露量（AUC）は用量に比例して増加し，経口投与後の AUC 幾何平均値は NETU 200 mg での 4079 h•μg/L から NETU 600 mg での 12213 h•μg/L に増加した．C_{max} も用量に比例して増加し，幾何平均値は NETU 200 mg での 219 μg/L から NETU 600 mg での 648 μg/L に増加した．NETU の曝露量の個体間差は大きく，NETU 200 mg での CV%は，AUC で 42%及び C_{max} で 48%であり，NETU 600 mg では AUC で 47%及び C_{max} で 56%であった．

パロノセトロンの AUC 及び C_{max} も用量に比例して増加し，AUC の幾何平均値は PALO 0.5 mg での 22641 h•ng/L から PALO 1.5 mg での 67918 h•ng/L に増加し，C_{max} は PALO 0.5 mg での 822 ng/L から PALO 1.5 mg での 2588 ng/L に増加した．パロノセトロンの曝露量の個体間差は NETU より小さく，PALO 0.5 mg での CV%は，AUC で 25%及び C_{max} で 29%であり，PALO 1.5 mg では AUC で 20%及び C_{max} で 23%であった．

NETU，NETU 代謝物，パロノセトロン及びパロノセトロン代謝物の薬物動態から，すべての分析対象物質の C_{max} は NETU/PALO 経口投与後のホルターECG 測定時点内に存在することが示された．このことから，NETU/PALO 経口投与後 1，2，4，5，6，7，8，10，12，14，16，18，23.5，30，36，42 及び 47.5 時間のホルターECG の測定時点は，適切であったことが確認された．

安全性：

有害事象は試験全体で 49 名に，60 件認められた．重症度が高度の有害事象［失神（採血後の失神）］1 件（治験薬との因果関係は多分関係なしと評価）を除いて，すべての有害事象は軽度又は中等度であった．重篤な有害事象［損傷（階段での損傷）］が 1 名で認められた．この有害事象の重症度は中等度であり，治験担当医師により治験薬とは多分関係なしと判定された．すべての有害事象は，試験終了時までに回復した．

NETU 200 mg + PALO 0.5 mg 併用投与グループの有害事象発現割合［20.4%（10/49 名），10 件］は，モキシフロキサシン 400 mg 投与グループの発現割合［20.4%（10/49 名），10 件］と同等であった．NETU + PALO 併用投与時の有害事象発現割合は，用量の増加に伴い上昇した［NETU 600 mg + PALO 1.5 mg 併用投与グループの発現割合は 34.7%（17/49 名），21 件］．

NETU + PALO 併用投与後に発現し，治験薬との因果関係が多分関係あり又は可能性ありと治験担当医師に評価された有害事象で，最も多い SOC は胃腸障害及び神経系障害であった．NETU 200 mg + PALO 0.5 mg 併用投与後に最も多く発現した副作用は便秘で 6.1%（3/49 名，3 件）に認められ，次いで上腹部痛及び頭痛が各 4.1%（各 2/49 名，各 2 件）に認められた．NETU 600 mg + PALO 1.5 mg 併用投与後に最も多く発現した副作用は頭痛で 10.2%（5/49 名，5 件）に認められ，次いで便秘が 4.1%（2/49 名，2 件）に認められた．頭痛と便秘は，NETU + PALO 併用投与で認められる既知の有害事象である．

モキシフロキサシン 400 mg 投与後に最も多く発現した副作用は，浮動性めまいが 6.1%（3/49 名，3 件）及び頭痛が 4.1%（2/49 名，2 件）に認められた．

臨床的に問題となる臨床検査値の異常及び臨床検査に関連した有害事象は認められなかった．バイタルサインと ECG には臨床的に問題となる異常は認められなかった．

全般的な忍容性は 193/197 名で良好であり，4/197 名で満足できるものであった．

ECG（安全性）：

安全性評価を目的として，スクリーニング時，Day −1（−18.5 時間），Day 1（投与後 5.5 時間），Day 3 及び最終観察時に ECG を記録した．

4 つすべての投与法の各測定時間で，ECG の異常は少数であった．投与法 b_1（50 名）では，ECG 測定値の異常は，スクリーニング時に 7 名，Day −1 に 5 名，Day 1 に 3 名，Day 3 に 7 名及び最終観察時に 8 名に認められた．投与法 b_2（49 名）では，ECG 測定値の異常は，スクリーニング時に 8 名，Day −1 に 5 名，Day 1 に 6 名，Day 3 に 8 名及び最終観察時に 9 名に認められた．投与法 b_3（49 名）では，ECG 測定値の異常は，スクリーニング時に 11 名，Day −1 に 12 名，Day 1 に 8 名，Day 3 に 12 名及び最終観察時に 14 名に認められた．被験者 1 名で間欠的に心悸亢進が報告され，心室性期外収縮を示し，重症度は中等度の有害事象と判定された．そのため，この被験者は 2007 年 12 月 1 日に開鍵した．その後のホルターECG 検査により，この心室性期外収縮は治験薬投与前から既に存在していたことが明らかになった．投与法 b_4（49 名）では，ECG 測定値の異常は，スクリーニング時に 7 名，Day −1 に 6 名，Day 1 に 13 名，Day 3 に 9 名及び最終観察時に 14 名に認められた．

すべての ECG 測定値の異常は，臨床的に問題となるものではなかった．ほとんどの ECG 測定値の異常は，1 つの心電図間隔が適用可能な基準範囲から外れただけで，「異常ではあるが，臨床的に問題となるものではない」との評価であった．他に「異常ではあるが，臨床的に問題となるものではない」と評価された ECG 測定値の異常は，基準範囲から外れた心拍数であった．

結論：

薬力学：

- 本試験では，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 ECG データ解析から，NETU 及び PALO の併用投与は心臓再分極に対して影響はないことが示された．

薬物動態：

	・ すべての分析対象物質の AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加した．NETU の AUC 及び C_{max} の個体間差は大きく，CV%は 42%～56%であったのに対し，パロノセトロンのこれらのパラメータの個体間差は NETU より小さく，CV%は 20%～29%であった． ・ NETU，NETU 代謝物，パロノセトロン及びパロノセトロン代謝物の薬物動態から，すべての分析対象物質の C_{max} がホルターECG 測定時点内に存在することが示され，ECG 測定時点が適切に選択されていたことが確認された． **安全性：** ・ NETU 200 mg + PALO 0.5 mg 併用投与は，安全であり，忍容性は良好であった．認められた有害事象は NETU + PALO 併用投与における既知の有害事象であった． ・ 高用量である NETU 600 mg + PALO 1.5 mg 併用投与では有害事象の件数及び発現割合が治療用量よりも増加したが，安全であり，忍容性は許容できることが示された．

2.7.6.17　NETU-06-08 試験

2.7.6.17.1　試験方法及び結果の概略

表題	A positron emission tomography (PET) study to assess the degree of neurokinin-1 (NK_1) receptor occupancy in the human brain after single doses of netupitant in healthy male subjects using ^{11}C-GR205171 as tracer ネツピタントを単回投与したときのヒト脳内の Neurokinin 1（NK_1）受容体占有率を ^{11}C-GR205171 をトレーサーとして用いて評価する，健康成人男性を対象とした陽電子放射断層撮影（PET）試験
実施地域	スウェーデン
実施施設	2 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）
開発段階	第 1 相試験
目的	主目的 ネツピタント（NETU）を単回投与したときに予想される最高血漿中濃度（C_{max}）到達時点の近くで Neurokinin 1（NK_1）受容体占有率が 90%以上となる NETU の用量を推定する． 副次目的 ・　本試験以降の試験における最適な用量及び投与方針を選択するため，NETU を異なる用量で単回投与した際の NK_1 受容体占有率の持続性を検討する． ・　健康成人男性に投与した際の NETU の安全性を評価する． ・　NETU の薬物速度論的パラメータ［C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）］を推定し，過去のデータと比較する．
試験方法	ランダム化，非盲検，陽電子放射断層撮影（PET）試験
被験者数	計画時：パネル A として 6 名．パネル B として 4 名まで追加登録を可とした． 解析時：パネル A として 8 名（NETU 100 mg で 3 名，NETU 300 mg で 2 名，NETU 450 mg で 3 名）が登録され，6 名が試験を完了した．パネル B は実施しなかった．

	NETU 100 mg	NETU 300 mg	NETU 450 mg
安全性評価例（6 名）	2 名	2 名	2 名
薬物動態評価例（6 名）	2 名	2 名	2 名
薬力学評価例（6 名）	2 名	2 名	2 名
薬物動態／薬力学評価例（6 名）	2 名	2 名	2 名

診断及び主要な組み入れ基準	年齢が 20 歳以上 25 歳以下，body mass index が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 未満，仰臥位で 5 分間安静後に測定した血圧及び脈拍数がそれぞれ基準範囲内（収縮期血圧：95 mmHg 以上 149 mmHg 以下，拡張期血圧：55 mmHg 以上 89 mmHg 以下）及び 45 bpm 以上 95 bpm 以下である健康成人男性． 非喫煙者，又は治験薬投与前 6 ヶ月間，禁煙及び他のニコチン含有製品を使用していない．
用法・用量ロット番号	NETU 100，300 及び 450 mg（各用量 2 名）をカプセル剤（50 又は 150 mg）として単回経口投与した． NETU 50 mg のロット番号：GSDO 174/03

<table>
<tr><td></td><td>NETU 150 mg のロット番号：GSDO 175/04</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態の評価：
NETU の薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，T_{max}）を評価した．

薬力学の評価：
NK_1 受容体占有率を推定した．

薬物動態／薬力学の評価：
血漿中 NETU 濃度と NK_1 受容体占有率の関係を検討した．

安全性の評価：
有害事象，身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値を評価した．
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した．有害事象のうち，3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬が投与され，1 回でも安全性評価が実施された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例</td><td>治験薬が投与され，血漿中薬物濃度が測定された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬力学評価例</td><td>治験薬が投与され，ベースライン期及び治験薬投与後の PET スキャンが実施された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>薬物動態／薬力学評価例</td><td>治験薬が投与され，薬物動態及び薬力学がともに評価された被験者の集団</td></tr>
</table>
薬物動態の解析：
薬物動態評価例を対象とした．標準的なノンコンパートメント解析により，薬物速度論的パラメータを算出した．薬物速度論的パラメータは記述統計量を用いて要約し，適宜一覧表で示した．

薬力学の解析：
薬力学評価例を対象とした．NK_1 受容体占有率推定値を記述統計量を用いて要約し，適宜グラフ及び一覧表で示した．

薬物動態／薬力学の解析：
薬物動態／薬力学評価例を対象とした．適宜，薬物動態／薬力学解析の結果をグラフ及び表で示した．

安全性の解析：</td></tr>
</table>

	安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 9.1 を用いて一覧表及び要約で示し，叙述した．臨床検査値は一覧表と施設基準値からの変動をシフトテーブル及びプロットで示した．バイタルサインは一覧表に加えて測定値及びベースラインからの変動を要約した．ECG 所見は被験者ごとに一覧表を用いて示すとともに，適宜記述的に要約した．
結果	**薬物動態：** NETU を 100～450 mg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 185.9～615.4 μg/L 及び 4016～14638 h•μg/L の範囲で投与量に応じて増加した．NETU 300 mg 群の C_{max} 平均値（559.3 μg/L）は，NETU 100 mg 群の 3 倍であったが，NETU 450 mg 群では NETU 300 mg 群の 1.1 倍であった．AUC_{last} についても投与群間で同様の関係がみられ，NETU 300 mg 群と NETU 450 mg 群の曝露量の差は投与量間の差より小さかった．これ以外の NETU の C_{max} 及び T_{max} のデータは過去の単回経口投与試験で得られた結果と同様であった．T_{max} 中央値は 5.56～5.74 時間の範囲であり，投与後 6～7 時間での PET スキャンは C_{max} 近くで実施されたことが示された． **薬力学／PET：** PET スキャンの結果から，NETU は，比較的長時間にわたりヒト脳内の NK_1 受容体を遮断することができる強力な選択的 NK_1 受容体拮抗薬であることが示された． 後頭皮質及び前頭皮質に関して，予想された C_{max}（投与後 6 時間）付近で高い NK_1 受容体占有率（90%以上）がすべての用量で達成され，線条体（NETU 300 及び 450 mg）及び前帯状回（NETU 100 及び 450 mg）でも同様の結果であった． いずれの用量でも，比較的長時間にわたり NK_1 受容体が遮断され，ほとんどの領域において NK_1 受容体占有率の投与後 96 時間まで低下は緩徐であった．NETU 100 mg 群では，投与後 96 時間でも 6 領域中 4 領域において NK_1 受容体占有率の平均値が 70%を超えていた．最高用量群（NETU 450 mg 群）では，投与後 96 時間で 6 領域中 5 領域における NK_1 受容体占有率の平均値は 80%以上又はこれに近い値であった． 各投与群の結果の比較から，用量増加に伴って NK_1 受容体占有率は，若干ではあるが，総じて上昇することが明らかになった． **薬物動態／薬力学：** 線条体，後頭皮質，前頭皮質及び前帯状回に関して，最高 NK_1 受容体占有率（E_{max}，シグモイド E_{max} モデルを用いて推定）は 90%以上であった．NETU の用量範囲に対して NK_1 受容体占有率の範囲が狭く，データが少なかったため，許容可能な精度で推定できたのは線条体に関する 50%効果濃度（EC_{50}）値のみであった［10.2 μg/L，変動係数（CV）：15%］． EC_{50} 値及び曲線の勾配（γ）推定値の精度を踏まえ，シグモイド E_{max} モデル式に基づく算出は線条体のみ実施し，225 μg/L の血漿中 NETU 濃度が NK_1 受容体占有率 90%に対応していた．本試験で得られた C_{max} 平均値（上記の薬物動態の結果参照）から，線条体において，予想された C_{max} 付近で 90%以上の NK_1 受容体占有率を達成するためには 100～300 mg の用量で NETU を単回経口投与する必要があることが示唆された．

	安全性： NETU 100～450 mg の単回投与は安全で忍容性は良好であった． 有害事象は，4 名に 4 件（頭痛，悪心，鼻咽頭炎及び鼻出血）認められ，治験薬との因果関係が可能性ありと判定されたのはこのうち 1 件（NETU 450 mg の投与を受けた被験者 1 名の悪心）のみであり，残りの 3 件は因果関係なしと判定された．悪心は既知の事象であり，NETU の安全性プロファイルに変更はない． 有害事象はいずれも軽度であった．重篤な有害事象は認められず，有害事象の発現により試験を中止した被験者は認められなかった． 本試験中，安全性に関する臨床検査値，ECG パラメータ及びバイタルサインに明らかな異常変動の傾向は認められず，いくつか異常が認められたものの臨床的に問題となる所見はなかった． Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）に 30 msec 以上の変動は認められなかった．4 名で 0～30 msec の QTcB の変動が認められた． 後観察期の QTcB 絶対値が 500 msec を超えていた被験者でもベースライン期からの変動は認められなかった．1 名は，NETU 450 mg 投与後の未補正 QT 間隔が 470 msec（スクリーニング／ベースライン期）から 520 msec（後観察期）に延長したが，治験担当医師によりこの延長は臨床的に問題がないと判断された．この被験者の QTcB の変動は 28 msec であり，後観察期の QTcB 絶対値は 500 msec を超えていなかった（後観察期の QTcB：434 msec）． ベースライン期から後観察期まで，その他の ECG パラメータ（QRS，HR，RR 及び PR）に大きな変動は認められなかった． ECG の全体的な評価で，治験担当医師が臨床的に問題ありと判断した異常は認められなかった． **結論：** ・ PET スキャンの結果から，NETU は，比較的長時間にわたりヒト脳内の広範な領域で NK_1 受容体を高度に遮断することができる強力な選択的 NK_1 受容体拮抗作用を有することが示された． ・ NETU を単回投与したとき，後頭皮質（100～450 mg），前頭皮質（100～450 mg），線条体（300 及び 450 mg）及び前帯状回（100 及び 450 mg）に関して，予想された C_{max}（投与後 6 時間）付近で高い受容体占有率（90%以上）が達成された．したがって，上述の脳領域の大部分で，C_{max} 付近で 90%の NK_1 受容体占有率を得るためには，少なくとも 100～300 mg の用量で NETU を単回経口投与する必要があると考えられた．このことは線条体における薬物動態／薬力学解析により示唆された． ・ 検討したすべての脳内の領域において，いずれの用量でも投与後 96 時間までの比較的長時間にわたり中程度から高い NK_1 受容体占有率で NK_1 受容体が遮断された．NK_1 受容体占有率の減衰は用量に依存し，低用量群で若干速く減衰した．NETU の最高用量では，線条体，前頭皮質及び前帯状回において 72 時間まで，後頭皮質において 96 時間まで NK_1 受容体占有率の平均値が 90%を超えていた． ・ 薬物速度論的パラメータ（C_{max} 及び T_{max}）は，全体的には過去の単回投与試験と同様の結果であった． ・ NETU 100～450 mg の単回投与は安全で忍容性は良好であった．

2.7.6.18　NP16602 試験

2.7.6.18.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the anti-emetic effect of RO0673189 following apomorphine challenge in healthy volunteers.
アポモルヒネ誘発嘔吐時における RO0673189 の制吐作用を評価する，健康成人を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>フランス</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>1 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験終了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>RO0673189（ネツピタント，NETU）のアポモルヒネ誘発悪心及び/又は嘔吐に対する抑制効果を検討する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，4 群用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：32 名
解析時：32 名（男性：30 名，女性：2 名）が登録され，32 名が試験を完了した．
<table>
<tr><th></th><th>NETU
100 mg（I）</th><th>NETU
300 mg</th><th>NETU
450 mg</th><th>NETU
100 mg（II）</th></tr>
<tr><td>安全性評価例（32 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価例（32 名）</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td><td>8 名</td></tr>
</table>
被験者を 4 つの投与群［NETU 100 mg（I）群，NETU 300 mg 群，NETU 450 mg 群及び NETU 100 mg（II）群］のいずれかに割り付け，実薬（各群 6 名）又はプラセボ（各群 2 名）を投与した．</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>年齢が 18～45 歳の健康成人男性，若しくは閉経後又は避妊手術を受けている健康成人女性．</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>標準的な朝食の後に NETU（100，300 又は 450 mg）若しくはプラセボを単回経口投与した．NETU とそのプラセボは，いずれも外観上識別不能であった．
NETU の投与後 8 時間［NETU 100 mg（II）群］，12 時間（NETU 300 mg 群及び NETU 450 mg 群）又は 24 時間［NETU 100 mg（I）群］にアポモルヒネ（50 µg/kg）を皮下注射した．

NETU 50 mg カプセルのロット番号：GMM0044
NETU 150 mg カプセルのロット番号：GMM0045
NETU プラセボのロット番号：GMM0046
Aguettant 製アポモルヒネ 5 mL アンプルのロット番号：437566B</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬力学の評価：
アポモルヒネにより誘発した悪心，空嘔吐及び/又は嘔吐（誘発嘔吐）の抑制を評価した．

薬物動態の評価：
NETU の以下の薬物速度論的パラメータを評価した．</td></tr>
</table>

	血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC），最高血漿中濃度（C_{max}），消失半減期（$T_{1/2}$）及び経口クリアランス（CL/F）
	安全性の評価： 一般的な臨床検査値，身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見及び有害事象を評価した．有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は，関係なし，多分関係なし，可能性あり，多分関係ありの 4 段階で評価した．
解析方法	**薬力学の解析：** アポモルヒネの投与後 90 分間に生じる嘔吐性事象並びに嘔吐及び空嘔吐の発現回数を記録した．悪心は視覚的アナログ尺度（VAS）を用いて記録し，最も強い悪心（NS_{max}），NS_{max} までの時間（NS_{tmax}）及び悪心の程度の時間曲線下面積（NS_{AUC}）を検討した．結果をアポモルヒネ投与時の血漿中 NETU 濃度に基づいて評価した． **薬物動態の解析：** 薬物速度論的パラメータは，算術平均，幾何平均，標準偏差，変動係数及び範囲の記述統計量の要約を示した． **安全性の解析：** 治験薬（実薬又はプラセボ）の投与を受けた被験者を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 4.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧表及び要約表で示した．臨床検査値，バイタルサイン及び ECG 所見は一覧表及び要約表を作成した．
結果	**薬力学：** アポモルヒネによる嘔吐誘発時の血漿中 NETU 濃度ごとの解析から，NETU 濃度が高いほど嘔吐性事象の発現が減少することが示された．NETU 最高濃度群（> 300 ng/mL）で嘔吐が発現した被験者は認められず，プラセボ群に比べて統計学的に有意であった（p = 0.010）．NETU 濃度がこれより低い群でも，プラセボ群に比べて嘔吐の発現が少なかった．空嘔吐の発現は実薬群で少なかったが，各濃度群間で一定の傾向は認められなかった．最高濃度群の 1 名で空嘔吐の回数が非常に多かったため，結果に偏りが生じた．悪心の程度が最も軽度であった最低濃度群（≤ 50 ng/mL）を除くと，NETU 濃度とともに悪心の程度が強くなる傾向が認められた．

嘔吐回数及び悪心の程度－時間曲線下面積（VAS）の要約

NETU Concentration	0 ng/mL (N = 8)	≤ 50 ng/mL (N = 6)	51-100 ng/mL (N = 6)	101-300 ng/mL (N = 6)	> 300 ng/mL (N = 6)
Vomiting Episodes					
Mean	10.3	2.7	4.2	3.5	0.0
Range	0.0-27.0	0.0-10.0	0.0-18.0	0.0-13.0	0.0-0.0
NSAUC					
Mean	2207.9	1469.8	3089.8	3480.2	4117.8
Range	170-5435	10-3399	1184-5164	1552-5840	2030-6527

NSAUC: Area under the nausea degree-time curve (from time 0 to 90 minutes)

	薬物動態： NETU は，一次速度式に従った吸収を示し，投与後約 5 時間で C_{max} に到達した．$T_{1/2}$ は約 50 時間と推定された． **安全性：** すべての被験者で NETU の忍容性は良好であった．発現割合の最も高い有害事象は悪心であったが，いずれの事象も治験薬との因果関係は関係なしと判定された．有害事象の重症度はすべて軽度であり，大多数が治験薬との因果関係は関係なしと判定された．本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．臨床的に問題となる臨床検査値又はバイタルサインの変動も認められなかった． すべての ECG パラメータは治験担当医師により正常と判定された．1 名を除いて，430 msec を超える Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）は認められなかった． 異常が認められた 1 名（24 歳男性）は，NETU 450 mg の投与後，430～450 msec の範囲の QTcB が数回認められた．当該被験者の ECG パラメータは独立した心臓専門医によって評価され，再解析の結果，QTcB はそれより低いと判定された（データ示さず）．専門医の見解では，当該被験者の ECG パラメータはすべて正常であった． **結論：** ・ NETU の投与により，アポモルヒネ誘発嘔吐の発現が減少することが示された． ・ NETU 血漿中濃度が 300 ng/mL を超える場合では嘔吐が完全にコントロールされ，濃度と効果の関係が示された． ・ NETU 血漿中濃度の上昇に伴い悪心の程度が強くなる傾向が認められたが，臨床的な関連性は不明である． ・ すべての被験者で治験薬の忍容性は良好であった．

2.7.6.19　10057020 試験

2.7.6.19.1　試験方法及び結果の概略

表題	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした Pro-NETU 臨床第 2 相試験
実施地域	日本
実施施設	74 施設
実施期間	2016 年 9 月[redacted]日（最初の患者の同意取得日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 2 相試験
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）投与患者を対象にパロノセトロン塩酸塩（PALO）及びデキサメタゾンとの併用において，Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩．以下，本剤）（81 mg，235 mg）を単回点滴静脈内投与した際の HEC 投与開始後 120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］率について，本剤のプラセボに対する優越性を検討する． 副次目的 (1)　HEC 投与患者を対象に本剤を単回点滴静脈内投与した際の有効性を検討する． (2)　HEC 投与患者を対象に本剤を単回点滴静脈内投与した際の安全性を検討する． (3)　薬物動態評価対象患者に本剤を単回点滴静脈内投与した際のホスネツピタント，ネツピタント（NETU），NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］，パロノセトロン及びデキサメタゾンの血漿中薬物動態を検討する．
試験方法	中央登録，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間比較試験 割付調整因子は，性別及び年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）とし，Pro-NETU 81 mg 群：Pro-NETU 235 mg 群：プラセボ群を 1：1：1 の割付比で割り付けた．
患者数	計画時：585 名［最大の解析対象集団（FAS）として 555 名］ 解析時：594 名が登録され，587 名の患者に治験薬が投与された．

解析対象集団	Pro-NETU 81 mg N	Pro-NETU 235 mg N	Placebo N
登録例	199 名	198 名	197 名
治験薬投与例	197 名	195 名	195 名
FAS	195 名	195 名	194 名
Per protocol set（PPS）	185 名	185 名	185 名
薬物動態評価対象例	17 名	10 名	20 名

組み入れ基準	以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした． (1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上である (2)　悪性腫瘍と診断され，化学療法未施行例又は「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度< 30%）に分類されている薬剤が投与された患者 ただし，内分泌療法としてのホルモン剤の使用，がん治療目的以外の抗悪性腫瘍薬の使用及び膀胱癌に対する膀胱内注入療法は化学療法とみなさない (3)　HEC［シスプラチン（CDDP）≥ 70 mg/m^2］を含む化学療法が計画されている患者 (4)　登録前 7 日以内の臨床検査で下記の基準を満たしている

	・ 好中球数≥ 1500 /mm^3 ・ 血小板数≥ 100000 /mm^3 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）< 施設基準値上限 ×2.5（肝転移が画像上確認されている場合は < 施設基準値上限 ×5.0） ・ 総ビリルビン ≤ 施設基準値上限 ×1.5 ・ クレアチニンクリアランス（Ccr）≥ 50 mL/min（実測値又は計算値*） *Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用いて適格性を判断する．なお，実測を行った場合には，実測値を優先する． 男性 Ccr（mL/min）= 体重（kg）×（140−年齢）／［72 × 血清クレアチニン（mg/dL）］ 女性 Ccr（mL/min）= 男性 Ccr × 0.85 (5) Performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）scale］が 0〜1 である (6) 文書による本人の同意が得られている
除外基準	下記のいずれかの基準に抵触する場合，本試験の対象としないこととした． (1) 症候性の脳転移を有する，又は脳転移若しくは頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する (2) 薬物治療を要するてんかん発作を有する ただし，症状が安定しており，予防的に抗痙攣薬を投与している患者は除く (3) 登録前 14 日以内に腹水，胸水又は心嚢液に対して治療的穿刺を実施した，又は治療的穿刺を要する腹水，胸水又は心嚢液が貯留している (4) 消化管狭窄（食道狭窄，噴門部狭窄，幽門部狭窄，腸管閉塞等）を有する (5) 嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 1 日以内に認められる (6) 以下のような疾患又は臨床症状を有する ・ 心筋梗塞 ・ 不安定狭心症 ・ 重度の心伝導障害（完全房室ブロック，左脚ブロック等） ・ 治療を要する又は重度の心臓弁膜症 ・ 心膜疾患 ・ 心室性頻拍 ・ 心不全［ニューヨーク心臓協会クラス III 又は IV］ ・ コントロール困難な高血圧 ・ 脳血管障害（ただし，無症状で患者の安全性に影響がないと判断される疾患を除く） ・ 間質性肺炎又は肺線維症 ・ 消化管の活動性潰瘍 ・ 腸管麻痺 (7) 心室性不整脈（心室性期外収縮，心室性頻拍，心室細動等）の治療歴を有する (8) 登録前 7 日以内の 12 誘導心電図において，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）> 480 msec である，又は異常所見が認められ，新たに治療を要する (9) torsades de pointes（多形性心室頻拍）に対する危険因子［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の低カリウム血症の合併等］を有する

	(10) 治験実施計画書で規定されたデキサメタゾンの投与が困難と判断される感染症，糖尿病等を合併している (11) Neurokinin $_1$ 受容体拮抗薬，5-Hydroxytryptamine 受容体拮抗薬又はデキサメタゾンに対して過敏症の既往がある (12) 過去に本剤又は NETU の投与歴がある (13) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について（平成 26 年 7 月 8 日）に記載されたシトクロム P450（CYP）3A4 を阻害又は誘導する薬剤を以下の期間に投与した ・ 強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬：登録前 7 日以内 ・ 強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬：登録前 28 日以内 (14) Neurokinin $_1$ 受容体拮抗薬又は 5-Hydroxytryptamine 受容体拮抗薬を登録前 7 日以内に投与した (15) 以下の制吐作用を有する薬剤を登録前 2 日以内に投与した ただし，局所作用を目的とした使用は除く ・ ドパミン受容体拮抗薬 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間型作動薬の頓用を除く） ・ フェノチアジン系薬剤 ・ ブチロフェノン系薬剤 ・ セロトニン・ドパミン遮断薬 ・ 第 1 世代抗ヒスタミン薬 ・ その他（スコポラミン，オランザピン，ミルタザピン，オクトレオチド，モサプリド） (16) 副腎皮質ステロイドを登録前 3 日以内に投与した ただし，副腎皮質ステロイドの局所作用を目的とした使用は除く (17) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を登録前 2 日以内に投与した (18) 麻薬製剤を登録前 7 日以内に投与した，又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロールが不良である ただし，登録前 8 日以前から用法・用量を変更せずに継続して使用している場合を除く (19) 手術又は放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は観察期間中に実施する予定がある．ただし，四肢に対する放射線照射を除く (20) 妊婦，授乳婦及び登録前 7 日以内の妊娠検査（尿又は血清）が陽性であった妊娠可能な女性*，あるいは治験参加後，治験薬投与 1 ヶ月後までの期間避妊することに同意しない女性患者 *妊娠可能な女性とは，閉経前の女性，最終月経後 1 年未満又は薬剤投与などの医学的理由により 1 年以上月経のない女性及び永久的な避妊術を受けていない女性とする (21) 他の治験薬の投与を登録前 28 日以内に受けた (22) 本試験の手順（治験日記の記載等）に関して協力する能力又は意思がない (23) 治験担当医師により本試験の対象として不適当と判断した

用法・用量 ロット番号	**用量及び投与方法：** 治験薬の投与開始時刻を起点として，以下のように投与した． (1) 治験薬及び PALO 治験薬投与日（Day 1）：治験薬［本剤（81 mg，235 mg 又はプラセボのいずれか)］及び PALO（0.75 mg）を 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．なお，治験薬と PALO は混合して投与した． (2) デキサメタゾン 治験薬投与日（Day 1）：治験薬投与開始後 60 分までの間に Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群は 9.9 mg，プラセボ群は 13.2 mg を点滴静脈内投与した．ただし，薬物動態評価対象患者では，デキサメタゾンを治験薬及び PALO と混合して，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した． Day 2～4：午前中に 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した．ただし，薬物動態評価対象患者では，Day 4 のみ午前中に約 30 秒かけて静脈内投与した． (3) HEC（CDDP） 治験薬投与日（Day 1）：治験薬投与開始後 60 分（± 5 分）から CDDP を投与した．ただし，デキサメタゾンの投与終了以降に投与した． 本試験で使用した治験薬（本剤及びプラセボ）は識別可能であるため，治験薬を封緘した状態の中箱の識別不能性を確認し，いずれも外観上識別不能であった．なお，治験薬調製者は非盲検下で治験薬の調製を行い，調製後は盲検化した治験薬を治験担当医師又は治験協力者に払い出した． **ロット番号：** 本剤 118 mg 注（S16E88），プラセボ注（S16E86）
治療期間	4 日間
評価基準	**有効性の評価：** 有効性観察期間は CDDP 投与開始から 168 時間後までとした． 評価基準 (1) CR：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない患者．悪心の程度は問わない． (2) Complete protection （CP）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない患者かつ悪心がない又は程度が軽度である患者． (3) Total control （TC）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない患者かつ悪心がない患者． (4) 嘔吐性事象なし：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない患者． (5) 悪心なし：規定の期間中に悪心がない患者． (6) 有意な悪心なし：規定の期間中に悪心がない又は軽度である患者． (7) 治療成功期間（TTF）：Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施のいずれか早い時間（評価期間：HEC 投与開始から 168 時間後まで）．

(8) 初回嘔吐性事象発現までの時間：Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間（評価期間：HEC 投与開始から 168 時間後まで）.

(9) 初回制吐処置実施までの時間：Day 1 の HEC 投与開始時刻を起点として，制吐処置を実施するまでの時間（評価期間：HEC 投与開始から 168 時間後まで）.

(10) 悪心の程度.

主要評価項目：全期間の CR 率

主な副次評価項目：

- HEC 投与開始後 24 時間（急性期）の CR 率
- HEC 投与開始 24 時間後から 120 時間後（遅発期）の CR 率
- 全期間，急性期及び遅発期の以下の評価項目
  - CP［嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし（悪心の程度が軽度以下)］が認められた患者の割合（CP 率）
  - TC（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし）が認められた患者の割合（TC 率）
  - 嘔吐性事象なしの患者の割合
  - 悪心なしの患者の割合
  - 有意な悪心なしの患者の割合
  - 悪心の程度（悪心なし，軽度，中等度，高度）
- TTF（初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）
- 初回嘔吐性事象発現までの時間
- 初回制吐処置までの時間
- Functional Living Index-Emesis（FLIE）

安全性の評価：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図所見，QTcF，ECOG PS，身体所見及び体重を評価した．なお，有害事象は，文書同意取得時から観察期間終了時まで収集した.

有害事象の重症度は CTCAE（ver.4.03，日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版）の基準を用いて評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した.

1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

薬物動態の評価：

血漿中濃度測定値を用いて，ホスネツピタント，NETU，NETU 代謝物（M1，M2，M3），パロノセトロン及びデキサメタゾンについて，主に以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した.

- 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）
- 消失半減期（$T_{1/2}$）

<table>
<tr><td></td><td>・　全身クリアランス（CL_{tot}）（ホスネツピタント，パロノセトロン，デキサメタゾンのみ算出）
・　分布容積（V）（ホスネツピタント，パロノセトロン，デキサメタゾンのみ算出）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団：
本試験の解析対象集団の定義をに以下に示した．

<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定　　義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬が投与された患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>治験薬投与例のうち，以下に該当する患者の集団
・ PALO 及びデキサメタゾンが投与された
・ Day 1 に組み入れ基準(3)で規定された用量の HEC が投与された</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>FAS のうち，以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
・ 組み入れ基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した
・ 嘔吐性事象，制吐処置及び悪心の評価のうち，いずれか 1 つでも欠測している
・ 治験薬，PALO 及びデキサメタゾンが治験実施計画書に規定した手順で投与されなかった
・ 有効性観察期間中に制吐処置を除く併用禁止薬又は併用禁止療法（手術又は放射線療法）が実施された
・ その他，有効性評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱があった</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価対象例</td><td>治験薬，PALO 及びデキサメタゾンが投与された患者のうち，薬物動態評価が実施された患者の集団．ただし，薬物動態評価に関わる治験実施計画書からの重大な逸脱があり，薬物動態評価が困難と判断された患者は除外する．</td></tr>
</table>

主要評価項目：
全期間の CR 率について，以下を解析した．CR 率とは各評価時点のすべてで「CR：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない患者．悪心の程度は問わない.」の条件に当てはまった患者の割合を指し，そのときの分母は解析対象集団とした．なお，欠測した評価時点では条件に当てはまらなかったものとみなした．
(1)　主解析
FAS を対象に，治療群及び割付調整因子［性別，年齢区分（55 歳未満，55 歳以上)］を共変量としたロジスティック回帰により，各群における全期間 CR 率の最小二乗平均を推定し，有意水準両側 5%で Pro-NETU 81 mg 群とプラセボ群及び Pro-NETU 235 mg 群とプラセボ群の群間比較をそれぞれ行った．全体の有意水準が両側 5%となるよう検定の多重性を Hochberg の方法を用いて調整した．
(2)　主解析の感度分析
PPS を対象に(1)に規定した解析を実施した．また，FAS を対象に，CR の評価の欠測値を Last observation carried forward（LOCF）にて補完して(1)を解析した．
(3)　主要評価項目の副次解析</td></tr>
</table>

FAS，PPS を対象に Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群の全期間 CR 率とその 95%信頼区間（CI）を算出した．

主な副次評価項目：

＜有効性の解析＞

FAS を対象として，主に以下を解析した．なお，各期間の CR の評価の有無及び CR 率の定義は主要評価項目の解析と同様の取り扱いとした．また，CP，TC，嘔吐性事象なし，悪心なし及び有意な悪心なしについても同様に取り扱った．

(1) 急性期及び遅発期の CR 率を投与群別に算出し，その 95%CI を推定した．

(2) (1)の解析について，欠測値を LOCF にて補完した解析を実施した．

(3) CP 率について，(1)，(2)と同様に解析した．また，全期間における解析も実施した．

(4) TC 率について，(1)，(2)と同様に解析した．また，全期間における解析も実施した．

(5) 嘔吐性事象なしの患者の割合について，(1)，(2)と同様に解析した．また，全期間における解析も実施した．

(6) 悪心なしの患者の割合について，(1)，(2)と同様に解析した．また，全期間における解析も実施した．

(7) 有意な悪心なしの患者の割合について，(1)，(2)と同様に解析した．また，全期間における解析も実施した．

(8) 悪心の程度について，各程度の患者割合を評価時点ごとに解析した．

(9) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

(10) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95%CI を推定した．

(11) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて制吐処置実施までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

(12) Quality of life（QOL）調査について，以下を解析した．

・ 悪心ドメイン，嘔吐ドメイン及び全体ドメインのそれぞれのスコアについて，時点ごと投与群別に要約統計量を算出し，各ドメインを構成するすべての質問項目で「影響なし（FLIE 調査票日本語版の該当する項目のスコア 1 又は 2)」の患者の割合とその 95% CI を算出した．各質問項目のスコアが欠測している場合，LOCF にて補完した．

・ 悪心ドメイン，嘔吐ドメイン及び全体ドメインのそれぞれについて，投与群別に抗悪性腫瘍薬投与開始後 0～24，0～120 及び 24～120 時間における各ドメインを構成するすべての質問項目で「影響なし（FLIE 調査票日本語版の該当する項目のスコア 1 又は 2)」の患者の割合とその 95%CI を算出した．各質問項目のスコアが欠測している場合，LOCF にて補完した．

＜治療状況＞

FAS を対象として，投与群別に治験薬の投与状況の要約表を作成した．

＜安全性の解析＞

治験薬投与例を対象として，主に以下を解析した．

(1) 有害事象

	投与群ごとに以下を解析した. ・ 有害事象の発現割合及び 95% CI を算出した. ・ 有害事象項目ごとに最高グレード別の発現割合を算出した. ・ 治験薬投与開始から追跡期間終了までに生じたすべての有害事象について，種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰の一覧表を作成した. (2) 副作用 副作用を対象に，有害事象と同様に解析した. (3) 臨床検査値 投与群ごとに以下を解析した. ・ 各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した. ・ 主な臨床検査項目の各患者の推移図を作成した. (4) 注射部位反応 ・ 注射部位反応（疼痛，紅斑，硬結及び血栓性静脈炎）について，投与群ごとに発現割合を算出した．また，それぞれの注射部位反応について，最高グレード別に集計した. (5) QTcF QTcF に関して投与群別に以下を解析した. ・ 投与後の各測定時点における QTcF の要約統計量を算出した. ・ 投与後の各測定時点におけるベースラインからの変化量（ΔQTc）の要約統計量を算出した. ・ 各測定時点で QTcF を「450 msec 以下，450 msec を超える 480 msec 以下，480 msec を超える 500 msec 以下，500 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計を行った. ・ 投与後の各測定時点におけるベースラインからの変化量（ΔQTc）を「30 msec 以下，30 msec を超える 60 msec 以下，60 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計を行った. ＜薬物動態＞ 薬物動態の解析は，薬物動態評価対象患者として登録され，治験薬が投与され薬物動態の評価に必要な採血ポイントを満たす患者を対象として開鍵後に実施した．血漿中濃度は，投与群ごとに各測定時点の平均値及び標準偏差を算出した．また，各薬物速度論的パラメータは，投与群ごとに平均値及び標準偏差を算出した．これらの要約の一覧表を作成し，各薬物速度論的パラメータについて投与群間で比較した.

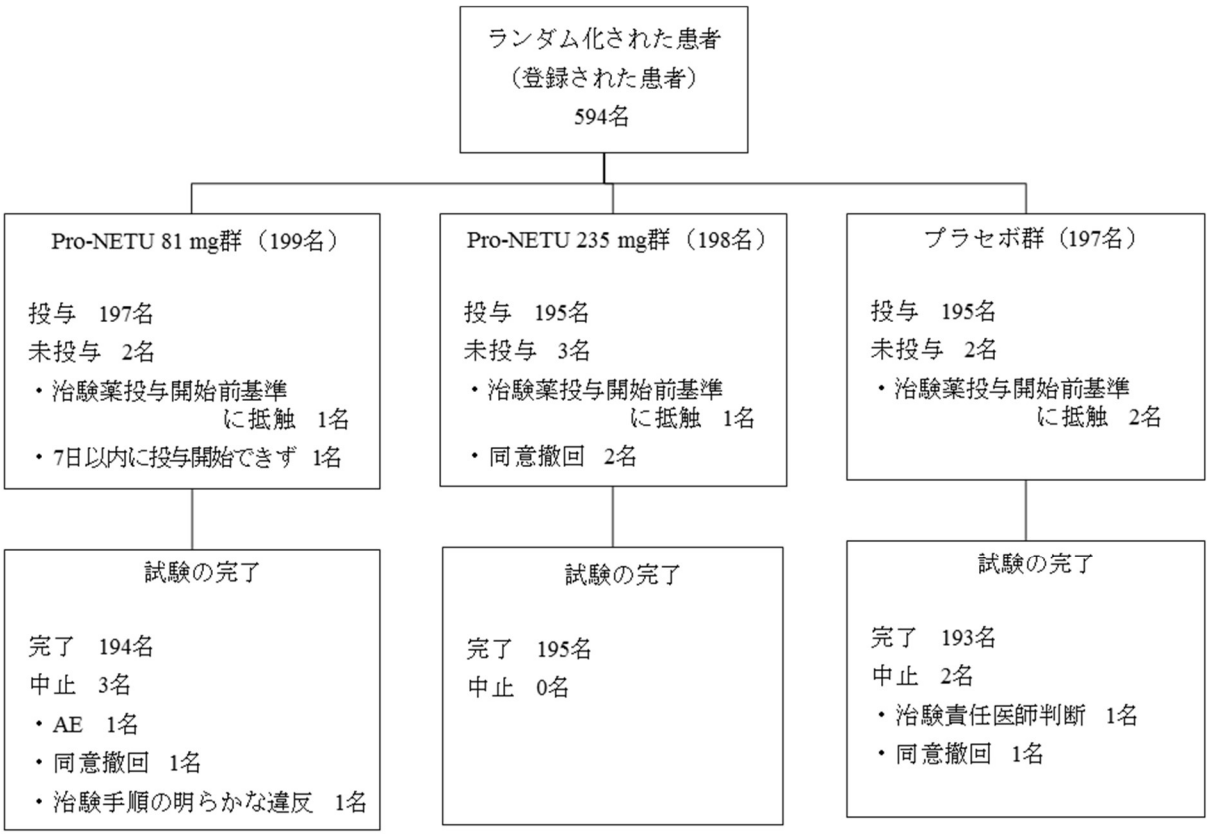
2.7.6.19.2　結果の概要

2.7.6.19.2.1　試験対象患者

患者の内訳を図 2.7.6.19.2.1-1 に示した.

登録された患者は 594 名であり，そのうち Pro-NETU 81 mg 群に 199 名，Pro-NETU 235 mg 群に 198 名，プラセボ群に 197 名が割り付けられた．治験薬を投与されたのは Pro-NETU 81 mg 群の 197 名，Pro-NETU 235 mg 群の 195 名，プラセボ群の 195 名であった．また，試験を完了した

のは，Pro-NETU 81 mg 群の 194 名，Pro-NETU 235 mg 群の 195 名，プラセボ群の 193 名であった．



第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 10.1-1

図 2.7.6.19.2.1-1　患者の内訳（10057020）

2.7.6.19.2.2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.6.19.2.2-1 に，患者背景（疾患特性）を表 2.7.6.19.2.2-2 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，電子的データ収集（EDC）では男性として入力された．

表 2.7.6.19.2.2-1　患者背景（人口統計学的基準値）（10057020）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=194) N (%)	P Value *
Gender(Background)	Male	146 (74.9)	148 (75.9)	147 (75.8)	F: p=0.977
	Female	49 (25.1)	47 (24.1)	47 (24.2)	
Gender(Registration)	Male	146 (74.9)	148 (75.9)	146 (75.3)	F: p=0.978
	Female	49 (25.1)	47 (24.1)	48 (24.7)	
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	F: p=-
	Asian/Oriental	195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)	
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Caucasian/White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Not Collected	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ethnic Group	Japanese	195 (100.0)	195 (100.0)	194 (100.0)	F: p=-
	Non Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Age(Background)(years)	N	195	195	194	V: p=0.831
	Mean(SD)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.6 (8.1)	
	Median	66.0	67.0	67.0	
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]	
Age Category1 (Background)(years)	<55	25 (12.8)	22 (11.3)	24 (12.4)	F: p=0.900
	55<=	170 (87.2)	173 (88.7)	170 (87.6)	
Age Category2 (Background)(years)	<60	46 (23.6)	39 (20.0)	39 (20.1)	F: p=0.624
	60<=	149 (76.4)	156 (80.0)	155 (79.9)	
Age Category3 (Background)(years)	<65	80 (41.0)	77 (39.5)	74 (38.1)	F: p=0.843
	65<=	115 (59.0)	118 (60.5)	120 (61.9)	
Age Category4 (Background)(years)	<70	141 (72.3)	134 (68.7)	142 (73.2)	F: p=0.596
	70<=	54 (27.7)	61 (31.3)	52 (26.8)	
Age(Registration)(years)	N	195	195	194	V: p=0.831
	Mean(SD)	64.4 (7.7)	64.9 (8.1)	64.6 (8.1)	
	Median	66.0	67.0	67.0	
	Range[Min , Max]	[41 , 76]	[37 , 78]	[36 , 79]	
Age Category(Registration)(years)	<55	25 (12.8)	22 (11.3)	24 (12.4)	F: p=0.900
	55<=	170 (87.2)	173 (88.7)	170 (87.6)	

表 2.7.6.19.2.2-1　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=195) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=194) N (%)	P Value *
Height(cm)	N	195	195	194	V: p=0.444
	Mean(SD)	163.84 (8.99)	163.63 (8.40)	164.69 (8.59)	
	Median	163.40	164.00	165.40	
	Range[Min , Max]	[136.7 , 186.5]	[142.0 , 183.5]	[144.5 , 183.8]	
Weight(kg)	N	195	195	194	V: p=0.664
	Mean(SD)	60.41 (11.36)	60.06 (10.92)	61.07 (11.46)	
	Median	60.30	58.00	61.25	
	Range[Min , Max]	[35.0 , 97.4]	[38.0 , 101.7]	[36.1 , 97.3]	
BMI(kg/m^2)	N	195	195	194	V: p=0.940
	Mean(SD)	22.43 (3.45)	22.34 (3.08)	22.45 (3.48)	
	Median	22.20	22.20	22.20	
	Range[Min , Max]	[15.5 , 31.9]	[15.6 , 34.1]	[14.9 , 33.1]	

Analysis Set: Full Analysis Set
*　F: Fisher's exact test, V: One-way analysis of variance
SD: Standard deviation
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.2-1

表 2.7.6.19.2.2-2　患者背景（疾患特性）（10057020）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU 81 mg (N=195) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=194) N (%)	P Value *
Medical History	No	126 (64.6)	130 (66.7)	137 (70.6)	F: p=0.437
	Yes	69 (35.4)	65 (33.3)	57 (29.4)	
Active Symptoms	No	19 (9.7)	17 (8.7)	20 (10.3)	F: p=0.851
	Yes	176 (90.3)	178 (91.3)	174 (89.7)	
Pregnancy-related vomiting	No	22 (11.3)	25 (12.8)	20 (10.3)	F: p=0.458
	Yes	21 (10.8)	16 (8.2)	22 (11.3)	
	NA	152 (77.9)	154 (79.0)	152 (78.4)	
Motion sickness	No	176 (90.3)	167 (85.6)	167 (86.1)	F: p=0.318
	Yes	19 (9.7)	28 (14.4)	27 (13.9)	
Drinking history	No	70 (35.9)	67 (34.4)	71 (36.6)	K: p=0.965
	Rarely (once per month)	22 (11.3)	23 (11.8)	18 (9.3)	
	Occasionally (once per week)	21 (10.8)	24 (12.3)	18 (9.3)	
	Regularly (once per day)	82 (42.1)	81 (41.5)	87 (44.8)	
Smoking history	Non-smoker	33 (16.9)	40 (20.5)	41 (21.1)	K: p=0.809
	Stop smoking prior to 180days before Registration	88 (45.1)	87 (44.6)	82 (42.3)	
	Stop smoking within 180days before Registration	63 (32.3)	52 (26.7)	51 (26.3)	
	Smoker	11 (5.6)	16 (8.2)	20 (10.3)	
Ccr(mL/min)	N	195	195	194	V: p=0.923
	Mean(SD)	89.067 (22.250)	88.317 (20.337)	89.140 (24.353)	
	Median	85.900	83.800	87.082	
	Range[Min , Max]	[50.00 , 169.40]	[54.66 , 207.60]	[50.90 , 173.85]	
Performance Status(PS) category	0	125 (64.1)	113 (57.9)	124 (63.9)	K: p=0.364
	1	70 (35.9)	82 (42.1)	70 (36.1)	
	2<=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Malignant Tumour	Lung	184 (94.4)	187 (95.9)	184 (94.8)	F: p=-
	Bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Other	11 (5.6)	8 (4.1)	10 (5.2)	
Prior Systemic Drug Therapies	No	175 (89.7)	167 (85.6)	175 (90.2)	F: p=0.330
	Yes	20 (10.3)	28 (14.4)	19 (9.8)	

Analysis Set: Full Analysis Set
Drinking history : Drinking history within 180 days before Registration
Smoking history : Smoking history within 180 days before Registration
Prior Systemic Drug Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for cancer
*　F: Fisher's exact test, K:Kruskal-Wallis test, V: One-way analysis of variance, SD: Standard deviation
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.2-2

2.7.6.19.2.3　投与状況

治験薬，PALO，デキサメタゾン投与状況の要約を表 2.7.6.19.2.3-1 に示した.

表 2.7.6.19.2.3-1　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

2.7.6.19.2.4　有効性の結果

主要評価項目は，全期間の CR が認められた患者の割合（CR 率）とした.

2.7.6.19.2.4.1　主解析

FAS を対象として，治療群及び登録時の割付調整因子［性別，年齢区分（55 歳未満，55 歳以上)］を共変量としたロジスティック回帰分析を用いて割付調整因子で標準化した全期間 CR 率（Standardized LS mean）を推定し，プラセボ群に対する Pro-NETU 81 mg 群と Pro-NETU 235 mg 群の優越性を検討した結果を表 2.7.6.19.2.4.1-1 に示した.

標準化した全期間 CR 率は Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 63.8%，76.8%及び 54.7%で，Pro-NETU 81 mg 群とプラセボ群の差（95% CI）は 9.1%（-0.4%-18.6%）であり（p = 0.061），Pro-NETU 235 mg 群とプラセボ群の差（95% CI）は 22.0%（13.0%-

31.0%）であった（p < 0.001）．検定の多重性を考慮するため Hochberg の方法で事前に規定した有意水準（両側 5%）を調整した結果，Pro-NETU 81 mg 群のプラセボ群に対する優越性は，p 値が調整済みの両側有意水準（5%）を上回ったため示されなかった．一方，Pro-NETU 235 mg 群のプラセボ群に対する優越性は，p 値が調整済みの両側有意水準（2.5%）を下回ったことから示された．また，Pro-NETU 235 mg 群のプラセボ群に対する検定の有意水準（2.5%）に対応した信頼水準（97.5%）における CI は 11.7%-32.3%であった．

表 2.7.6.19.2.4.1-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）（10057020）

Group	LS Mean (%) *	LS Mean Difference (%) Pro-NETU - Placebo	95%CI (%) Pro-NETU - Placebo	97.5%CI (%) † Pro-NETU - Placebo	P value	Statistical Significance #
Pro-NETU 81 mg	63.8	9.1	-0.4 - 18.6	-1.8 - 20.0	0.061	Not Significant
Pro-NETU 235 mg	76.8	22.0	13.0 - 31.0	11.7 - 32.3	p<0.001	Significant
Placebo	54.7	-	-			

Analysis Set: Full Analysis Set

Registration

Logistic model with Group (Pro-NETU81mg, Pro-NETU235mg, Placebo), gender (Male, Female), age category (>= 55, <55) as explanatory variables.

* LS Mean stands for CR rate adjusted by marginal standardization

† 97.5% CI is used in the case that alpha level of 0.025 is used

Statistical significance was determined by Hochberg method. The procedure was in the following.

1. Each test is judged as statistical significant if the larger P value <= 0.05. Otherwise, the test with larger P value is judged as not statistical significant and the procedure moves to 2.

2. The test with the smaller P value is judged as statsistical significant if the smaller P value <= 0.025. Otherwise, the test with the smaller P value is judged as not statistical significant.

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.1-1

2.7.6.19.2.4.2　副次解析

- 時期別の CR 率では，急性期 CR 率はプラセボ群で 84.0%，Pro-NETU 81 mg 群で 89.2%，Pro-NETU 235 mg 群で 96.4%であった．また，遅発期 CR 率は，プラセボ群で 55.7%，Pro-NETU 81 mg 群で 66.7%，Pro-NETU 235 mg 群で 77.4%であった．急性期及び遅発期 CR 率は主解析と同様に Pro-NETU 235 mg 群で良好な結果を示した（表 2.7.6.19.2.4.2-1）．
- 時期別の悪心なしの割合は，急性期では，プラセボ群で 71.6%，Pro-NETU 81 mg 群で 73.8%，Pro-NETU 235 mg 群で 79.5%であった．また，遅発期の悪心なしの割合は，プラセボ群で 41.2%，Pro-NETU 81 mg 群で 41.0%，Pro-NETU 235 mg 群で 56.4%であった（表 2.7.6.19.2.4.2-1）．

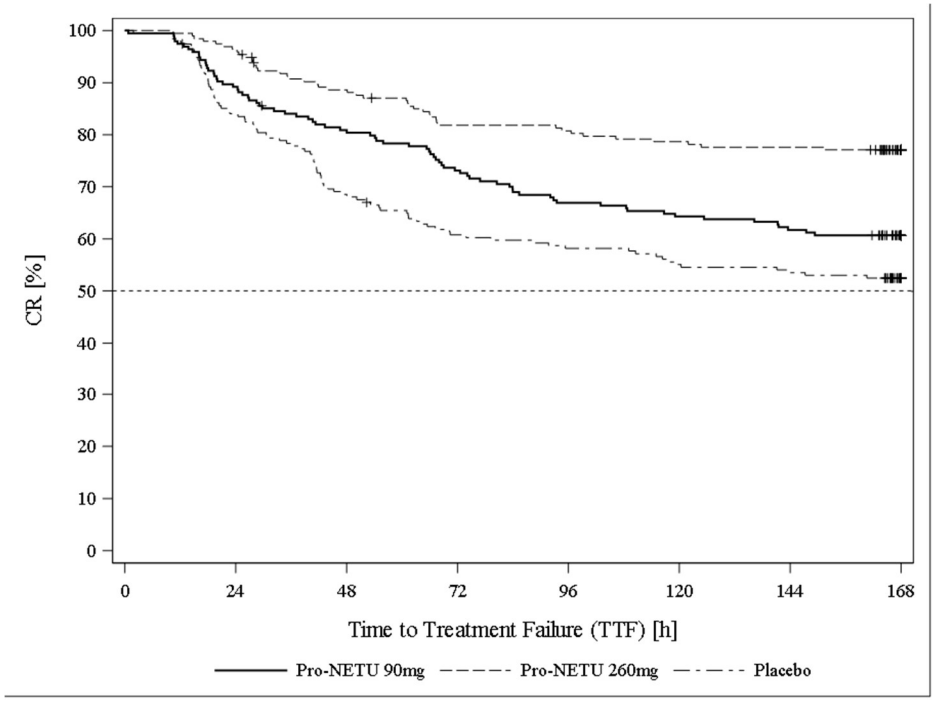
表 2.7.6.19.2.4.2-1　時期別の CR 率及び悪心なしの割合（10057020）

		時期別の CR 率			時期別の悪心なしの割合		
Period		Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Pro-NETU 81 mg (N=195)	Pro-NETU 235 mg (N=195)	Placebo (N=194)
Acute Phase	N (%)	174 (89.2)	188 (96.4)	163 (84.0)	144 (73.8)	155 (79.5)	139 (71.6)
	95%CI (%)	84.0 - 93.2	92.7 - 98.5	78.1 - 88.9	67.1 - 79.9	73.1 - 84.9	64.8 - 77.9
Delayed Phase	N (%)	130 (66.7)	151 (77.4)	108 (55.7)	80 (41.0)	110 (56.4)	80 (41.2)
	95%CI (%)	59.6 - 73.2	70.9 - 83.1	48.4 - 62.8	34.0 - 48.3	49.1 - 63.5	34.2 - 48.5
Overall Phase	N (%)	124 (63.6)	150 (76.9)	106 (54.6)	77 (39.5)	101 (51.8)	77 (39.7)
	95%CI (%)	56.4 - 70.3	70.4 - 82.6	47.4 - 61.8	32.6 - 46.7	44.5 - 59.0	32.8 - 46.9
0-24h	N (%)	174 (89.2)	188 (96.4)	163 (84.0)	144 (73.8)	155 (79.5)	139 (71.6)
	95%CI (%)	84.0 - 93.2	92.7 - 98.5	78.1 - 88.9	67.1 - 79.9	73.1 - 84.9	64.8 - 77.9
24-48h	N (%)	162 (83.1)	171 (87.7)	137 (70.6)	114 (58.5)	135 (69.2)	116 (59.8)
	95%CI (%)	77.1 - 88.1	82.2 - 92.0	63.7 - 76.9	51.2 - 65.5	62.2 - 75.6	52.5 - 66.8
48-72h	N (%)	155 (79.5)	163 (83.6)	137 (70.6)	109 (55.9)	126 (64.6)	105 (54.1)
	95%CI (%)	73.1 - 84.9	77.6 - 88.5	63.7 - 76.9	48.6 - 63.0	57.5 - 71.3	46.8 - 61.3
72-96h	N (%)	148 (75.9)	174 (89.2)	149 (76.8)	105 (53.8)	128 (65.6)	114 (58.8)
	95%CI (%)	69.3 - 81.7	84.0 - 93.2	70.2 - 82.5	46.6 - 61.0	58.5 - 72.3	51.5 - 65.8
96-120h	N (%)	154 (79.0)	174 (89.2)	148 (76.3)	114 (58.5)	130 (66.7)	114 (58.8)
	95%CI (%)	72.6 - 84.5	84.0 - 93.2	69.7 - 82.1	51.2 - 65.5	59.6 - 73.2	51.5 - 65.8
120-144h	N (%)	163 (83.6)	174 (89.2)	154 (79.4)	125 (64.1)	143 (73.3)	126 (64.9)
	95%CI (%)	77.6 - 88.5	84.0 - 93.2	73.0 - 84.8	56.9 - 70.8	66.5 - 79.4	57.8 - 71.6
144-168h	N (%)	168 (86.2)	178 (91.3)	165 (85.1)	143 (73.3)	150 (76.9)	147 (75.8)
	95%CI (%)	80.5 - 90.7	86.4 - 94.8	79.2 - 89.8	66.5 - 79.4	70.4 - 82.6	69.1 - 81.6
0-168h	N (%)	117 (60.0)	146 (74.9)	101 (52.1)	75 (38.5)	95 (48.7)	74 (38.1)
	95%CI (%)	52.8 - 66.9	68.2 - 80.8	44.8 - 59.3	31.6 - 45.7	41.5 - 56.0	31.3 - 45.4
24-168h	N (%)	122 (62.6)	147 (75.4)	103 (53.1)	78 (40.0)	104 (53.3)	77 (39.7)
	95%CI (%)	55.4 - 69.4	68.7 - 81.3	45.8 - 60.3	33.1 - 47.2	46.1 - 60.5	32.8 - 46.9

Analysis Set: Full Analysis Set

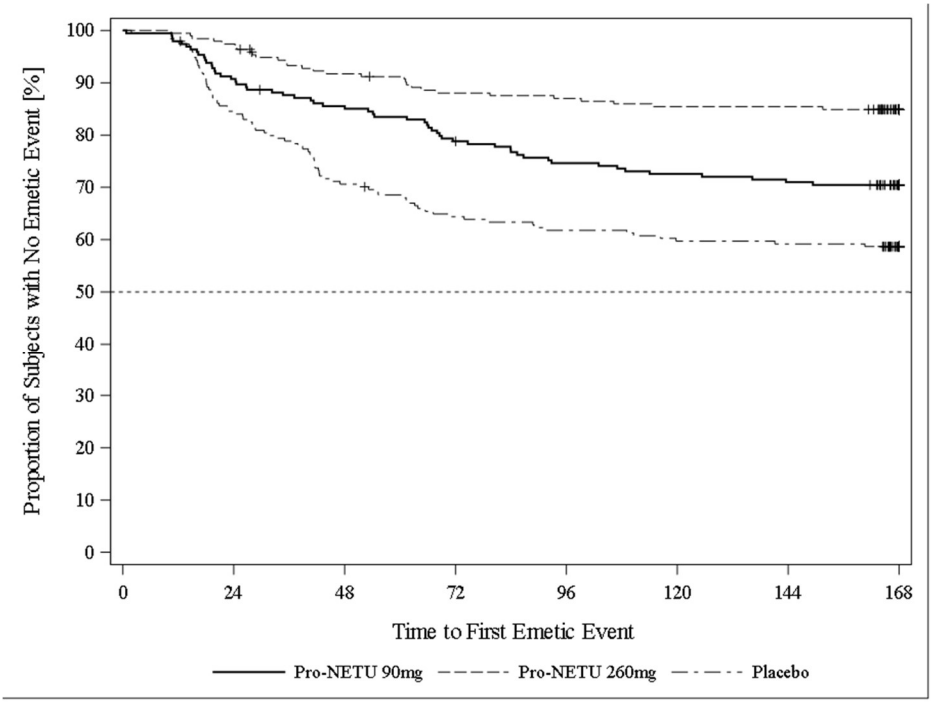
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 及び表 11.4.1.2.5-1

- 割付調整因子別［性別，年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）］の解析では，Pro-NETU 81 mg 群の CR 率は，いずれの時期でも性別を問わず 55 歳以上で，プラセボ群に比べて高かった．また，55 歳以上の男性，又は 55 歳以上の女性の組み合わせではいずれの時期でも，並びに 55 歳未満の女性の遅発期及び 24～168 時間で，Pro-NETU 81 mg 群の CR 率はプラセボ群に比べて高かった．一方，Pro-NETU 235 mg 群の CR 率は，性別ごと，55 歳未満／以上，又はその組み合わせのいずれでも急性期，遅発期，全期間，0～168 時間及び 24～168 時間でプラセボ群に比べて高かった．
- CP 率では，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群の CP 率は急性期，遅発期及び全期間でプラセボ群より高かった．
- TC 率では，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群の TC 率は急性期，遅発期及び全期間でプラセボ群より高かった．
- 嘔吐性事象なしの割合は，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群で，急性期，遅発期及び全期間でプラセボ群より高かった．
- 有意な悪心なしの割合は，Pro-NETU 81 mg 群では，急性期でプラセボ群より高かった．一方，Pro-NETU 235 mg 群では，急性期，遅発期及び全期間でプラセボ群より高かった．
- イベント発現時間解析（TTF，最初の嘔吐性事象発現までの時間，最初の制吐処置実施までの時間）は，Pro-NETU 235 mg 群でイベント発現までの時間が長い傾向にあった（図 2.7.6.19.2.4.2-1～図 2.7.6.19.2.4.2-3）．



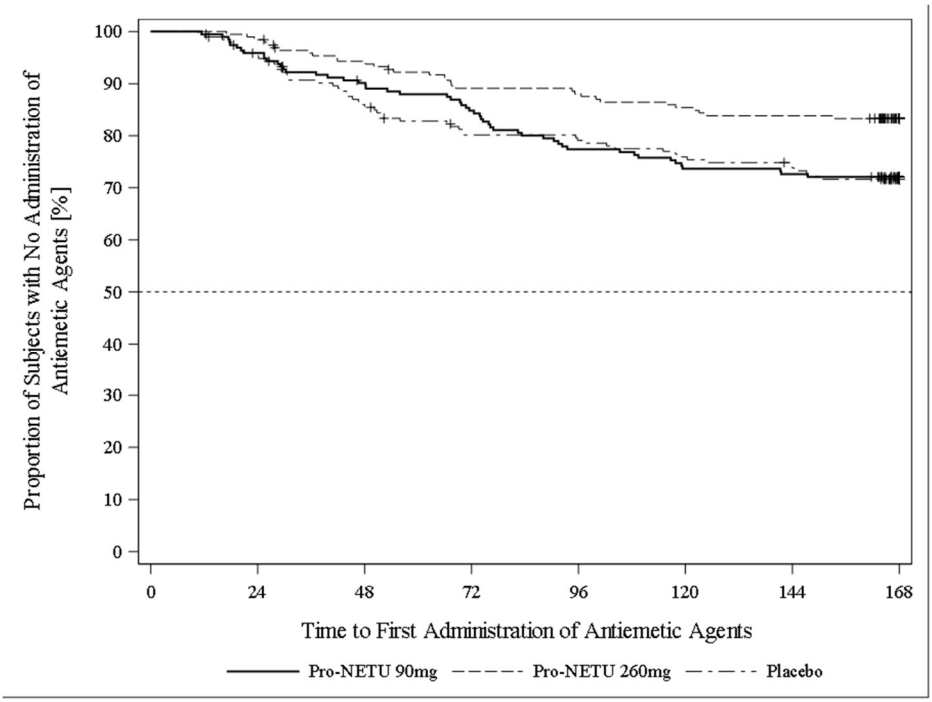
Analysis Set: Full Analysis Set
Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，
Pro-NETU 90 mg は Pro-NETU 81 mg，Pro-NETU 260 mg は Pro-NETU 235 mg と読み替える
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.1.2.10.1-1

図 2.7.6.19.2.4.2-1　イベント発現時間の解析（治療成功期間）（10057020）



Analysis Set: Full Analysis Set
Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，
Pro-NETU 90 mg は Pro-NETU 81 mg，Pro-NETU 260 mg は Pro-NETU 235 mg と読み替える
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.1.2.10.2-1

図 2.7.6.19.2.4.2-2　最初の嘔吐性事象発現までの時間（10057020）



Analysis Set: Full Analysis Set
Pro-NETU の用量が塩化物塩酸塩換算で記載されている箇所をフリー体換算に統一するため，
Pro-NETU 90 mg は Pro-NETU 81 mg，Pro-NETU 260 mg は Pro-NETU 235 mg と読み替える
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.1.2.10.3-1

図 2.7.6.19.2.4.2-3　最初の制吐処置実施までの時間（10057020）

・ QOL の評価では，Pro-NETU 235 mg 群では 144～168 時間を除いて，いずれの期間でも悪心ドメイン，嘔吐ドメイン及び全体ドメインのスコア（平均値）が全体的に低く，影響なしの割合が全体的に高かった．

2.7.6.19.2.4.3　総括報告書作成後の再解析：補遺（作成日：20■年■月■日）

本試験の実施施設 1 施設より有効性の評価項目の原資料を含む記録の一部を破棄したという医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守の報告を受けた．そのため，現時点でデータの再現性確保が困難であると判断し，当該施設の登録例（5 名）を除外した主要評価項目の再解析を探索的に行った．記録の一部が廃棄された患者を除外した集団を対象に，PALO 及びデキサメタゾンと併用し，本剤（81 及び 235 mg）を単回点滴静脈内投与した場合の全期間 CR 率は Pro-NETU 235 mg 群でプラセボに対する優越性を示し，主評価時と同様の結果であった．したがって，主評価時の結果及び考察に影響はないと判断した（第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 補遺．作成日：20■年■月■日）．

2.7.6.19.2.4.4　総括報告書作成後の再解析：補遺（作成日：20■年■月■日）

70 mg/m^2 以上の CDDP が投与されなかった患者 1 名が解析に含まれていたことが総括報告書作成後に判明したため，前述した 1 名を FAS から除外し，主要評価項目の再解析を探索的に行った．主評価時の有効性の解析対象集団から 70 mg/m^2 以上の CDDP が投与されなかった患者 1 名を除外した集団を対象に，PALO 及びデキサメタゾンと併用し，本剤（81 及び 235 mg）を単回点滴静脈内投与した場合の全期間 CR 率は Pro-NETU 235 mg 群でプラセボに対する優越性を示し，主評価時と同様の結果であった．したがって，主評価時の結果及び考察に影響はないと判断した（第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 補遺．作成日：20■年■月■日）．

2.7.6.19.2.4.5　総括報告書作成後の再解析：追加統計解析報告書（作成日：20■年■月■日）

FAS 及び PPS から第 2.7.6.19.2.4.3 項及び第 2.7.6.19.2.4.4 項で除外した 6 名を除いた集団に対して，主要評価項目及び副次評価項目の再解析を実施した．なお，この解析は，機構による審査の過程で必要と判断され実施した．

再解析した主要評価項目及び主な副次評価項目については，主評価時と同様の結果であった（第 5.3.5.1.1 項 追加統計解析報告書 2.0 版，作成日：20■年■月■日）．

表 2.7.6.19.2.4.5-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）［FAS（6 例除外）］（10057020）

Registration

Group	LS Mean (%) *	LS Mean Difference (%) Pro-NETU - Placebo	95%CI (%) Pro-NETU - Placebo	97.5%CI (%) † Pro-NETU - Placebo	P value	Statistical Significance #
Pro-NETU 81 mg	63.6	8.9	-0.7 - 18.5	-2.0 - 19.8	0.068	Not Significant
Pro-NETU 235 mg	77.0	22.3	13.2 - 31.3	11.9 - 32.6	p<0.001	Significant
Placebo	54.7	-	-			

Logistic model with Group (Pro-NETU81mg, Pro-NETU235mg, Placebo), gender (Male, Female), age category (>= 55, <55) as explanatory variables.
* LS Mean stands for CR rate adjusted by marginal standardization
† 97.5% CI is used in the case that alpha level of 0.025 is used
# Statistical significance was determined by Hochberg method. The procedure was in the following.
1. Each test is judged as statistical significant if the larger P value <= 0.05. Otherwise, the test with larger P value is judged as not statistical significant and the procedure moves to 2.
2. The test with the smaller P value is judged as statsistical significant if the smaller P value <= 0.025. Otherwise, the test with the smaller P value is judged as not statistical significant.

Analysis Set:FAS
第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）RT-1-1421-010T-FAS-M2

表 2.7.6.19.2.4.5-2　時期別の CR 率及び悪心なしの割合［FAS（6 例除外）］（10057020）

Period		時期別の CR 率 Pro-NETU 81 mg (N=194)	時期別の CR 率 Pro-NETU 235 mg (N=192)	時期別の CR 率 Placebo (N=192)	時期別の悪心なしの割合 Pro-NETU 81 mg (N=194)	時期別の悪心なしの割合 Pro-NETU 235 mg (N=192)	時期別の悪心なしの割合 Placebo (N=192)
Acute Phase	N (%)	173 (89.2)	186 (96.9)	161 (83.9)	143 (73.7)	153 (79.7)	137 (71.4)
	95%CI (%)	83.9 - 93.2	93.3 - 98.8	77.9 - 88.8	66.9 - 79.8	73.3 - 85.1	64.4 - 77.6
Delayed Phase	N (%)	129 (66.5)	149 (77.6)	107 (55.7)	79 (40.7)	108 (56.3)	79 (41.1)
	95%CI (%)	59.4 - 73.1	71.0 - 83.3	48.4 - 62.9	33.7 - 48.0	48.9 - 63.4	34.1 - 48.5
Overall Phase	N (%)	123 (63.4)	148 (77.1)	105 (54.7)	76 (39.2)	99 (51.6)	76 (39.6)
	95%CI (%)	56.2 - 70.2	70.5 - 82.8	47.4 - 61.9	32.3 - 46.4	44.3 - 58.8	32.6 - 46.9
0-24h	N (%)	173 (89.2)	186 (96.9)	161 (83.9)	143 (73.7)	153 (79.7)	137 (71.4)
	95%CI (%)	83.9 - 93.2	93.3 - 98.8	77.9 - 88.8	66.9 - 79.8	73.3 - 85.1	64.4 - 77.6
24-48h	N (%)	161 (83.0)	169 (88.0)	135 (70.3)	113 (58.2)	133 (69.3)	114 (59.4)
	95%CI (%)	76.9 - 88.0	82.6 - 92.3	63.3 – 76.7	51.0 - 65.3	62.2 - 75.7	52.1 - 66.4
48-72h	N (%)	154 (79.4)	161 (83.9)	135 (70.3)	108 (55.7)	124 (64.6)	104 (54.2)
	95%CI (%)	73.0 - 84.8	77.9 - 88.8	63.3 - 76.7	48.4 - 62.8	57.4 - 71.3	46.8 - 61.4
72-96h	N (%)	147 (75.8)	171 (89.1)	147 (76.6)	104 (53.6)	126 (65.6)	113 (58.9)
	95%CI (%)	69.1 - 81.6	83.8 - 93.1	69.9 - 82.4	46.3 - 60.8	58.4 - 72.3	51.5 - 65.9
96-120h	N (%)	153 (78.9)	171 (89.1)	147 (76.6)	113 (58.2)	128 (66.7)	113 (58.9)
	95%CI (%)	72.4 - 84.4	83.8 - 93.1	69.9 - 82.4	51.0 - 65.3	59.5 - 73.3	51.5 - 65.9
120-144h	N (%)	162 (83.5)	171 (89.1)	152 (79.2)	124 (63.9)	140 (72.9)	125 (65.1)
	95%CI (%)	77.5 - 88.4	83.8 - 93.1	72.7 - 84.7	56.7 - 70.7	66.0 - 79.1	57.9 - 71.8

表 2.7.6.19.2.4.5-2　時期別の CR 率及び悪心なしの割合［FAS（6 例除外）］（10057020）（続き）

		時期別の CR 率			時期別の悪心なしの割合		
Period		Pro-NETU 81 mg (N=194)	Pro-NETU 235 mg (N=192)	Placebo (N=192)	Pro-NETU 81 mg (N=194)	Pro-NETU 235 mg (N=192)	Placebo (N=192)
144-168h	N (%)	167 (86.1)	175 (91.1)	163 (84.9)	142 (73.2)	147 (76.6)	145 (75.5)
	95%CI (%)	80.4 - 90.6	86.2 - 94.8	79.0 - 89.6	66.4 - 79.3	69.9 - 82.4	68.8 - 81.4
0-168h	N (%)	116 (59.8)	144 (75.0)	100 (52.1)	74 (38.1)	93 (48.4)	73 (38.0)
	95%CI (%)	52.5 - 66.8	68.3 - 81.0	44.8 - 59.3	31.3 - 45.4	41.2 - 55.7	31.1 - 45.3
24-168h	N (%)	121 (62.4)	145 (75.5)	102 (53.1)	77 (39.7)	102 (53.1)	76 (39.6)
	95%CI (%)	55.1 - 69.2	68.8 - 81.4	45.8 - 60.3	32.8 - 46.9	45.8 - 60.3	32.6 - 46.9

Analysis Set:FAS
第 5.3.5.1.1 項 10057020 追加統計解析報告書 2.0 版（作成日：20■年■月■日）RT-1-1421-040T-FAS-M2 及び RT-1-1421-080T-M2 改変

2.7.6.19.2.5　　薬物動態の結果

薬物動態評価対象例は Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 17 名，10 名及び 20 名であった．薬物動態評価対象例の患者背景は投与群間で明らかな違いを認めなかった．

各投与群のホスネツピタント，NETU，M1，M2 及び M3 の治験薬投与後 168 時間までの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.19.2.5-1～図 2.7.6.19.2.5-5 に，各投与群のホスネツピタント，NETU，M1，M2 及び M3，パロノセトロン並びにデキサメタゾンの薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.19.2.5-1～表 2.7.6.19.2.5-4 に示した．また，NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の治験薬投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）比の要約統計量を表 2.7.6.19.2.5-5 に示した．

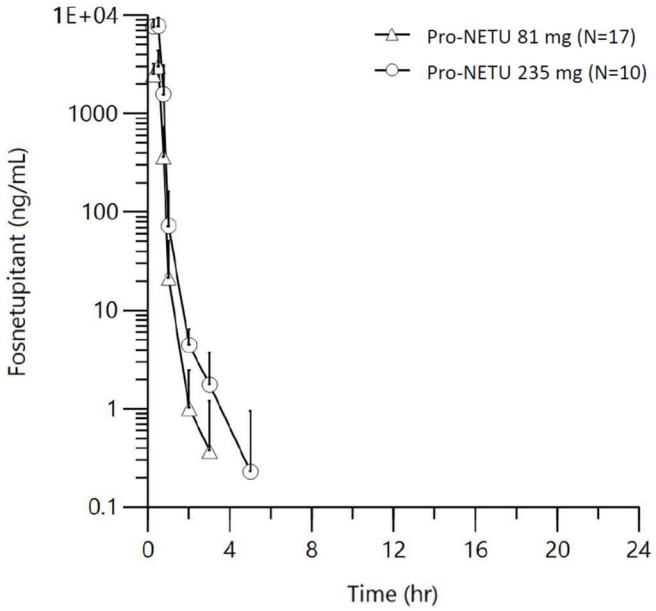
血漿中のホスネツピタントは点滴終了時に最高に達した後，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群で，それぞれ 0.51 及び 0.60 時間の $T_{1/2}$ で消失し，治験薬投与後 5 時間ではほぼ定量下限（2.00 ng/mL）未満となった．ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータは，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群の順で，C_{max} は 3244 及び 8448 ng/mL，AUC_{last} は 1466 及び 4283 ng•hr/mL，CL_{tot} は 54.3 及び 53.8 L/hr，定常状態の分布容積（V_{ss}）は 7.91 及び 8.88 L であった．ホスネツピタントの C_{max} 及び AUC_{last} に投与量に比例した曝露量の増加が認められた．

血漿中の NETU は点滴終了時に最高に達した後，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群で，それぞれ 82.7 及び 69.5 時間の $T_{1/2}$ で消失した．NETU の薬物速度論的パラメータは，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群の順で，C_{max} は 267 及び 1009 ng/mL，AUC_{last} は 3359 及び 15259 ng•hr/mL であった．NETU の C_{max} 及び AUC_{last} にホスネツピタントの用量比（2.9 倍）を上回る増加（それぞれ 3.8 倍及び 4.6 倍）が認められた．

ホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の AUC_{last} は NETU の AUC_{last} よりも低かった．NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の AUC_{last} 比は，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群の順で，ホスネツピタントで 0.39 及び 0.25，M1 で 0.20 及び 0.19，M2 で 0.31 及び 0.29，M3 で 0.23 及び 0.22 であった．

本剤を併用した場合のパロノセトロンの薬物動態は，Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群ともに，プラセボに対して薬物速度論的パラメータに有意な差はなかったことから，本剤はいずれの投与量でもパロノセトロンの薬物動態に影響しないことが示唆された．

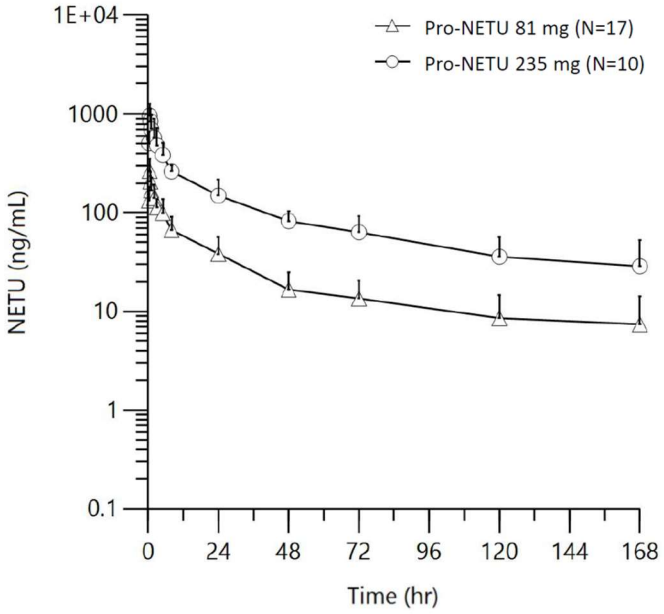
本剤を併用した場合のデキサメタゾンの薬物動態は，Day 1 では Pro-NETU 235 mg 群でプラセボ群に対して CL_{tot} が有意（0.56 倍）に低かったが，投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）に有意な差はなかった．Pro-NETU 81 mg 群及び Pro-NETU 235 mg 群のデキサメタゾンの投与量がプラセボ群の 0.75 倍に設定（Day 1 のみ）されていることが，CL_{tot} が有意であるにもかかわらず AUC_{0-24} が有意でないことの要因であると考えた．Day 4 では Pro-NETU 235 mg 群でプラセボ群に対して AUC_{0-24} が有意（1.61 倍）に高かった．これらの結果から本剤（投与量 235 mg）はデキサメタゾンの薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された．



解析対象集団：薬物動態評価対象例

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-1 a) 改変

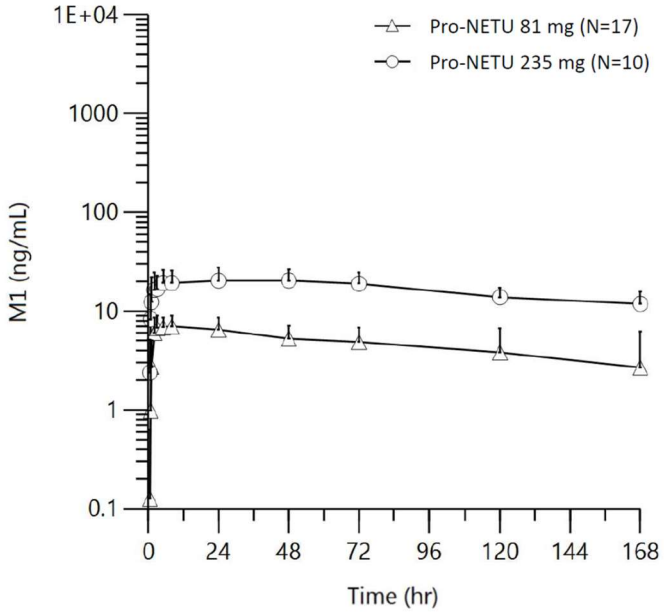
図 2.7.6.19.2.5-1　ホスネツピタントの平均血漿中濃度推移（10057020）



解析対象集団：薬物動態評価対象例

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-2 a) 改変

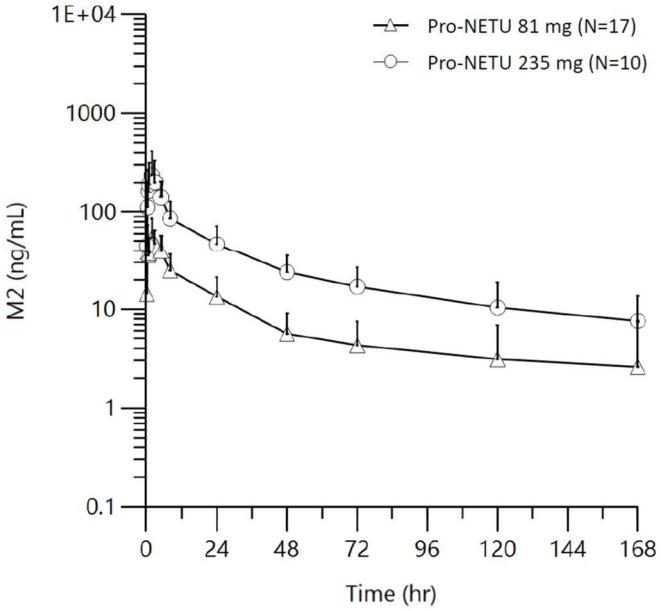
図 2.7.6.19.2.5-2　NETU の平均血漿中濃度推移（10057020）



解析対象集団：薬物動態評価対象例

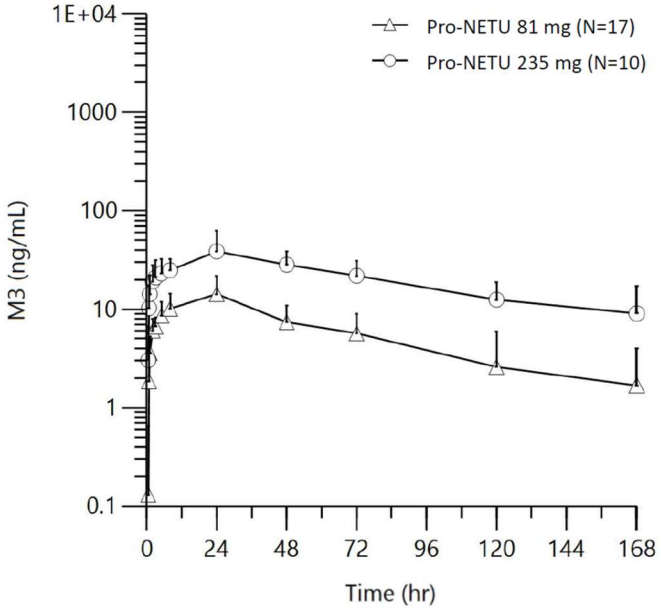
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-3 a) 改変

図 2.7.6.19.2.5-3　M1 の平均血漿中濃度推移（10057020）



解析対象集団：薬物動態評価対象例
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-4 a) 改変

図 2.7.6.19.2.5-4　M2 の平均血漿中濃度推移（10057020）



解析対象集団：薬物動態評価対象例
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 図 11.4.4.1-5 a) 改変

図 2.7.6.19.2.5-5　M3 の平均血漿中濃度推移（10057020）

表 2.7.6.19.2.5-1　ホスネツピタント及び NETU の薬物速度論的パラメータ（10057020）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例

AUC_{inf}: Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity ; SD: Standard deviation;

CV: Coefficient of variance; gMean: Geometric mean ; gCV: Geometric CV

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-1

表 2.7.6.19.2.5-2　M1，M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータ（10057020）

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

解析対象集団：薬物動態評価対象例

NC: Not calculable, AUC_{inf}: Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity ; SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variance; gMean: Geometric mean; gCV: Geometric CV

第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-2

表 2.7.6.19.2.5-3　パロノセトロンの薬物速度論的パラメータ（10057020）

Group		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_z (L)
Pro-NETU 81mg	n	16	16	15	14	16	14	14
	Mean	0.46	5.80	120.9	140.0	62.1	5.79	482
	SD	0.09	2.01	29.8	38.8	12.9	1.83	130
	CV (%)	19.8	34.6	24.7	27.7	20.8	31.6	27.0
	gMean	0.44	5.52	117.3	134.9	60.9	5.56	467
	gCV (%)	26.0	32.8	26.0	29.6	20.7	29.6	26.6
	Min	0.22	3.31	68.5	71.9	41.2	3.28	278
	Median	0.48	5.49	120.1	138.4	60.8	5.43	479
	Max	0.53	11.10	184.8	228.6	92.8	10.43	821
Pro-NETU 235mg	n	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	0.49	5.62	122.4	138.8	55.0	5.78	443
	SD	0.18	1.35	30.5	36.8	11.2	1.64	89
	CV (%)	37.2	23.9	24.9	26.5	20.4	28.3	20.1
	gMean	0.46	5.47	119.0	134.3	53.9	5.58	434
	gCV (%)	40.4	25.3	25.3	28.0	22.0	28.0	21.8
	Min	0.25	3.52	79.5	82.1	36.0	3.79	283
	Median	0.48	5.76	116.6	134.7	55.8	5.58	452
	Max	0.80	8.10	174.2	197.7	73.0	9.13	582
Pro-NETU Placebo	n	19	19	20	17	20	17	17
	Mean	0.42	5.75	110.3	113.6	57.2	6.97	493
	SD	0.15	1.99	30.6	26.2	19.7	1.83	73
	CV (%)	36.5	34.6	27.7	23.1	34.4	26.3	14.7
	gMean	0.39	5.42	106.6	110.7	54.7	6.78	488
	gCV (%)	39.9	37.6	27.2	24.4	30.2	24.4	15.6
	Min	0.20	2.72	56.8	59.8	29.2	4.43	361
	Median	0.47	5.59	101.4	110.2	52.7	6.81	508
	Max	0.80	9.78	196.0	169.5	122.9	12.54	628

解析対象集団：薬物動態評価対象例
PALO dose: 0.75 mg (as palonosetron amount)
AUC_{inf}: Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity ; SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variance; gMean: Geometric mean; gCV: Geometric CV
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-3

表 2.7.6.19.2.5-4　デキサメタゾンの薬物速度論的パラメータ（10057020）

Dosing day	Group		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_{tot} (L/hr)	V_{ss} (L)
Day 1	Pro-NETU 81mg	n	16	16	16	16	17	16	16
		Mean	0.65	205	1162	1223	5.59	8.49	54.9
		SD	0.14	39	231	265	1.07	1.98	8.6
		CV (%)	21.5	19.2	19.9	21.6	19.2	23.4	15.7
		gMean	0.63	202	1140	1195	5.50	8.29	54.3
		gCV (%)	23.5	19.5	21.0	22.9	18.5	22.9	16.0
		Min	0.42	142	789	809	4.30	5.81	37.4
		Median	0.72	206	1238	1340	5.62	7.39	52.2
		Max	0.82	296	1556	1704	8.23	12.24	70.5
	Pro-NETU 235mg	n	10	10	9	9	9	9	9
		Mean	0.70	208	1608	1773	6.99	5.98	51.4
		SD	0.12	22	424	505	0.95	1.58	8.6
		CV (%)	17.3	10.4	26.4	28.5	13.6	26.4	16.8
		gMean	0.69	207	1561	1712	6.93	5.78	50.8
		gCV (%)	20.0	10.6	26.0	28.3	13.7	28.3	17.6
		Min	0.47	170	1175	1250	5.41	3.85	37.2
		Median	0.74	207	1533	1765	6.86	5.61	48.9
		Max	0.80	239	2312	2569	8.60	7.92	61.4
	Pro-NETU Placebo	n	19	19	19	18	19	18	18
		Mean	0.57	285	1381	1349	4.70	11.31	50.9
		SD	0.13	46	458	394	1.99	6.56	7.5
		CV (%)	23.1	16.2	33.2	29.2	42.4	58.0	14.7
		gMean	0.56	281	1296	1275	4.41	10.35	50.4
		gCV (%)	21.8	16.8	41.2	39.7	36.6	39.7	14.3
		Min	0.43	200	367	366	1.88	6.70	40.5
		Median	0.50	292	1339	1337	4.25	9.87	48.7
		Max	0.82	364	2560	1970	11.84	36.06	65.5
Day 4	Pro-NETU 81mg	n	17	17	14	-	14	-	-
		Mean	0.17	207	871	-	4.98	-	-
		SD	0.02	61	324	-	0.90	-	-
		CV (%)	10.7	29.7	37.2	-	18.1	-	-
		gMean	0.17	197	819	-	4.91	-	-
		gCV (%)	10.9	34.3	37.9	-	18.0	-	-
		Min	0.13	73	402	-	3.70	-	-
		Median	0.17	201	850	-	4.84	-	-
		Max	0.20	353	1643	-	6.90	-	-
	Pro-NETU 235mg	n	10	10	9	-	10	-	-
		Mean	0.16	222	1107	-	5.94	-	-
		SD	0.01	43	267	-	0.78	-	-
		CV (%)	7.1	19.6	24.2	-	13.1	-	-
		gMean	0.16	218	1080	-	5.90	-	-
		gCV (%)	7.2	20.0	24.0	-	12.2	-	-
		Min	0.15	155	801	-	5.11	-	-
		Median	0.17	218	1018	-	5.80	-	-
		Max	0.18	301	1568	-	7.91	-	-
	Pro-NETU Placebo	n	20	20	20	-	20	-	-
		Mean	0.17	202	743	-	4.83	-	-
		SD	0.02	44	398	-	1.85	-	-
		CV (%)	9.4	21.8	53.6	-	38.4	-	-
		gMean	0.17	197	671	-	4.55	-	-
		gCV (%)	10.0	20.4	45.9	-	36.2	-	-
		Min	0.13	141	276	-	1.96	-	-
		Median	0.17	193	632	-	4.34	-	-
		Max	0.20	318	1828	-	10.91	-	-

解析対象集団：**薬物動態評価対象例**

Dexamethasone dose (infusion) on Day 1: 9.9 mg (Pro-NETU 81 mg and 235 mg groups) and 13.2 mg (Pro-NETU Placebo group)
Dexamethasone dose (bolus) on Day 4: 6.6 mg (all groups)
-: Not applicable
AUC_{inf}: Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity ; SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variance; gMean: Geometric mean; gCV: Geometric CV
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-4

表 2.7.6.19.2.5-5　NETU に対するホスネツピタント，M1，M2 及び M3 の薬物速度論的パラメータの比（10057020）

Group	Subject ID	AUC_{last} ratio to NETU			
		Fosnetupitant	M1	M2	M3
Pro-NETU 81mg	n	15	15	15	15
	Mean	0.39	0.20	0.31	0.23
	SD	0.13	0.04	0.11	0.06
	CV (%)	34.3	19.6	34.8	26.3
Pro-NETU 235mg	n	10	10	10	10
	Mean	0.25	0.19	0.29	0.22
	SD	0.06	0.05	0.09	0.06
	CV (%)	24.1	23.6	32.5	26.0

解析対象集団：薬物動態評価対象例
* Value excluded from descriptive statistics
SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variance
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 11.4.4.1-5 改変

2.7.6.19.2.6　安全性の結果

2.7.6.19.2.6.1　有害事象及び副作用

治験薬投与例を対象に，有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合を表 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，基本語（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．

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.

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Any Events	189 (95.9)	191 (97.9)	191 (97.9)	52 (26.4)	57 (29.2)	47 (24.1)
Infections and infestations	12 (6.1)	15 (7.7)	12 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angular cheilitis	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingivitis	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung abscess	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal vestibulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pericoronitis	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash pustular	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Septic shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin infection	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter site infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutropenic infection	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinea infection	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung infection	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device related infection	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lip infection	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumour pain	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumour associated fever	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung neoplasm malignant	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Blood and lymphatic system disorders	58 (29.4)	47 (24.1)	31 (15.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
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)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	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)
Thrombocytopenia	5 (2.5)	9 (4.6)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone marrow failure	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Anaphylactic reaction	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	92 (46.7)	87 (44.6)	89 (45.6)	11 (5.6)	11 (5.6)	2 (1.0)
Dehydration	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	5 (2.5)	10 (5.1)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	6 (3.0)	5 (2.6)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	4 (2.0)	5 (2.6)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypochloraemia	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	3 (1.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)
Hypophosphataemia	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Hypouricaemia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	78 (39.6)	71 (36.4)	78 (40.0)	6 (3.0)	8 (4.1)	2 (1.0)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	21 (10.7)	14 (7.2)	23 (11.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Anxiety	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Delirium	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hallucination	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	20 (10.2)	12 (6.2)	21 (10.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Panic disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnambulism	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Nervous system disorders	27 (13.7)	34 (17.4)	19 (9.7)	6 (3.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
Akathisia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Dizziness postural	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peroneal nerve palsy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presyncope	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnolence	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tension headache	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allodynia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vagus nerve disorder	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.5)	2 (1.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Auditory disorder	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinnitus	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Cardiac disorders	2 (1.0)	2 (1.0)	8 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Atrial fibrillation	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Ventricular arrhythmia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	17 (8.6)	10 (5.1)	22 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Flushing	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	6 (3.0)	3 (1.5)	8 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotension	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Phlebitis	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular pain	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vasculitis	6 (3.0)	1 (0.5)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Hot flush	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	72 (36.5)	87 (44.6)	68 (34.9)	14 (7.1)	11 (5.6)	10 (5.1)
Asthma	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysphonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Epistaxis	4 (2.0)	4 (2.1)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiccups	65 (33.0)	80 (41.0)	64 (32.8)	14 (7.1)	11 (5.6)	9 (4.6)
Pleural effusion	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonitis	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Productive cough	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysaesthesia pharynx	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laryngeal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	 Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	 Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	 Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	 Placebo (N=195) N (%)
Gastrointestinal disorders	155 (78.7)	151 (77.4)	145 (74.4)	34 (17.3)	33 (16.9)	29 (14.9)
Abdominal discomfort	5 (2.5)	6 (3.1)	8 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal distension	4 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Abdominal pain upper	13 (6.6)	10 (5.1)	5 (2.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal fissure	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	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)
Dental caries	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	19 (9.6)	20 (10.3)	10 (5.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Dyspepsia	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastric ulcer	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorder	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival swelling	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhoids	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	31 (15.7)	23 (11.8)	25 (12.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Oral discomfort	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctalgia	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctitis	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retching	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	11 (5.6)	13 (6.7)	8 (4.1)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tongue coated	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	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)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anorectal discomfort	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	3 (1.5)	10 (5.1)	6 (3.1)	2 (1.0)	5 (2.6)	3 (1.5)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	3 (1.5)	7 (3.6)	4 (2.1)	2 (1.0)	4 (2.1)	3 (1.5)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bile duct stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-induced liver injury	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (11.2)	18 (9.2)	17 (8.7)	3 (1.5)	7 (3.6)	3 (1.5)
Acne	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	5 (2.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis contact	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug eruption	2 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
Dry skin	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miliaria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	7 (3.6)	5 (2.6)	5 (2.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Rash papulosquamous	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin disorder	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (4.1)	9 (4.6)	6 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscular weakness	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Myositis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	18 (9.1)	12 (6.2)	9 (4.6)	4 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
Glycosuria	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proteinuria	9 (4.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Renal disorder	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary retention	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal impairment	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	3 (1.5)	5 (2.6)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
General disorders and administration site conditions	58 (29.4)	53 (27.2)	47 (24.1)	4 (2.0)	6 (3.1)	2 (1.0)
Chest pain	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chills	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	5 (2.5)	3 (1.5)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Generalised oedema	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza like illness	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	3 (1.5)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site extravasation	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site induration	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	14 (7.1)	11 (5.6)	8 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reaction	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site thrombosis	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Malaise	25 (12.7)	32 (16.4)	24 (12.3)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
Mucosal inflammation	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	5 (2.5)	3 (1.5)	7 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral swelling	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site discomfort	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Infusion site extravasation	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion site haemorrhage	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.19.2.6.1-1　有害事象及び副作用：項目ごとの発現割合（10057020）（続き）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Adverse Events Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Events Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Events Placebo (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Adverse Drug Reactions Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Adverse Drug Reactions Placebo (N=195) N (%)
Investigations	92 (46.7)	88 (45.1)	88 (45.1)	8 (4.1)	13 (6.7)	9 (4.6)
Alanine aminotransferase increased	11 (5.6)	11 (5.6)	8 (4.1)	5 (2.5)	8 (4.1)	3 (1.5)
Aspartate aminotransferase increased	7 (3.6)	9 (4.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	6 (3.1)	2 (1.0)
Blood bilirubin increased	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	15 (7.6)	6 (3.1)	10 (5.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
Blood urea increased	4 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
C-reactive protein increased	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Electrocardiogram ST segment depression	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (2.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
Glucose urine present	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Liver function test abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Lymphocyte count decreased	3 (1.5)	5 (2.6)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	56 (28.4)	56 (28.7)	59 (30.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Neutrophil count increased	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count decreased	18 (9.1)	16 (8.2)	17 (8.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Red blood cell count decreased	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	4 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight increased	0 (0.0)	2 (1.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	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)
White blood cell count increased	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antithrombin III decreased	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram P wave abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (2.0)	3 (1.5)	5 (2.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
Urine output decreased	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver function test increased	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (2.0)	2 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound complication	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedural pain	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 表 12.2.2-1

2.7.6.19.2.6.2　　注射部位反応

治験薬を末梢静脈から投与した患者を対象に有害事象としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.19.2.6.2-1 に，副作用としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.19.2.6.2-2 に示した．

注射部位反応に関連した 6 つの有害事象は，プラセボを含むいずれの投与群でも発現割合に差はなく，グレード 1 又はグレード 2 の事象であった．また，副作用として報告された注射部位血栓性静脈炎及び注射部位不快感についても，投与群間で発現割合に差はなかった．

表 2.7.6.19.2.6.2-1　有害事象：注射部位反応（non-Existing CVAD）（10057020）

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

解析対象集団：治験薬投与例
CVAD: Central venous access device
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.2.4-1

表 2.7.6.19.2.6.2-2　副作用：注射部位反応（non-Existing CVAD）（10057020）

Lowest Level Term　MedDRA (ver.20.1)		Pro-NETU 81 mg (N=194) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=191) N (%)	Placebo (N=193) N (%)
Any Events	Total	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)
Injection site thrombophlebitis		1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Injection site discomfort		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

解析対象集団：治験薬投与例
CVAD: Central venous access device
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR Errata 表 12.2.4-2

2.7.6.19.2.6.3　死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象

治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 2.7.6.28-1 参照）．

重篤な有害事象を表 2.7.6.19.2.6.3-1 に示した．

治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）であった．なお，観察期間中に好中球数減少を発現した 1 名の患者では，観察期間終了後も追跡

調査を継続していたところ，発熱性好中球減少症が発現し，重篤な有害事象として報告された．重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係ありと判断された重篤な副作用は，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．

治験期間内に有害事象のため治験を中止したのは Pro-NETU 81 mg 群の 1 名であり，中止理由はアナフィラキシー反応であった．

なお，死亡・重篤な有害事象の臨床経過の詳細を第 5.3.5.1.1 項 14.3.3 に示した．

表 2.7.6.19.2.6.3-1　重篤な有害事象（10057020）

System Organ Class Preferred Term　MedDRA (ver.20.1)	Pro-NETU 81 mg (N=197) N (%)	Pro-NETU 235 mg (N=195) N (%)	Placebo (N=195) 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)

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 表 12.3.1.2-1

2.7.6.19.2.6.4　臨床検査値

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．

2.7.6.19.2.6.5　バイタルサイン

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．

2.7.6.19.2.6.6　12 誘導心電図

12 誘導心電図異常の発現割合を表 2.7.6.19.2.6.6-1 に示した．

12 誘導心電図で異常を示した患者の割合は，Pro-NETU 81 mg 群，Pro-NETU 235 mg 群及びプラセボ群で同程度であった．また，12 誘導心電図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 2.7.6.19.2.6.6-1　12 誘導心電図異常の発現割合（10057020）

		Number of	Abnormal Expression		
Group	Visit	Subjects	N	(%)	95%CI(%)
Pro-NETU 81 mg	Baseline	197	1	0.5	0.0 - 2.8
	Day1	196	0	0.0	0.0 - 1.9
	Day8	194	1	0.5	0.0 - 2.8
	End of study	194	0	0.0	0.0 - 1.9
	In case of study discontinuation	3	0	0.0	0.0 - 70.8
Pro-NETU 235 mg	Baseline	195	2	1.0	0.1 - 3.7
	Day1	195	2	1.0	0.1 - 3.7
	Day8	195	3	1.5	0.3 - 4.4
	End of study	195	3	1.5	0.3 - 4.4
	In case of study discontinuation	0	0	-	-
Placebo	Baseline	195	4	2.1	0.6 - 5.2
	Day1	195	4	2.1	0.6 - 5.2
	Day8	193	6	3.1	1.1 - 6.6
	End of study	193	5	2.6	0.8 - 5.9
	In case of study discontinuation	2	0	0.0	0.0 - 84.2

解析対象集団：治験薬投与例
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.5.1-1

2.7.6.19.2.7　結論

高度催吐性抗悪性腫瘍投与患者を対象に PALO 及びデキサメタゾンと併用し，本剤（81 mg 及び 235 mg）を単回点滴静脈内投与した場合の全期間の CR 率は Pro-NETU 235 mg 群でプラセボに対する優越性を示した．本剤 81 mg，235 mg 及びプラセボで有害事象及び副作用の発現状況に差異はみられず，良好な安全性を示した．

2.7.6.20　10057030 試験

2.7.6.20.1　試験方法の概略

表題	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（CONSOLE 試験）
実施地域	日本
実施施設	82 施設（84 診療科）
実施期間	2019 年 2 月[redacted]日（最初の患者の同意取得日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 3 相試験
目的	**【単回投与パート】** 主目的 Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）のホスアプレピタントに対する全期間嘔吐完全抑制［Complete response（CR：嘔吐性事象なし，制吐処置なし）］率の非劣性を検証する．非劣性が検証された場合，優越性の検証も実施する 副次目的 本剤及びホスアプレピタントの遅発期悪心抑制率，その他の有効性及び安全性を検討する **【繰り返し投与パート】** 主目的 本剤の安全性（有害事象及び副作用の発現割合）を検討する 副次目的 本剤のその他の安全性及び有効性をコースごとに検討する
試験方法	**【単回投与パート】** 中央登録，多施設共同，二重盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間比較試験 割付調整因子を性別，年齢区分（55 歳未満，55 歳以上），施設とし，Pro-NETU 群又はホスアプレピタント群のいずれかに 1：1 の割合で患者を割り付けた． **【繰り返し投与パート】** 中央登録，多施設共同，非盲検，非対照 単回投与パートを終了した一部の患者を対象に，単回投与パートでの投与群に関わらず，本剤を化学療法のコースごとに最大 3 コース（単回投与パートを含めると最大 4 コース）実施した．
患者数	**【単回投与パート】** 計画時：790 名［Full analysis set（FAS）として各群 375 名，計 750 名］ 解析時：

解析対象集団	Pro-NETU	ホスアプレピタント
登録例（795 名）	397 名	398 名
治験薬投与例（785 名）	392 名	393 名
FAS（785 名）	392 名	393 名
Per protocol set（PPS）（776 名）	388 名	388 名

<table>
<tr><td></td><td>

【繰り返し投与パート】

計画時：120 名（治験薬投与例-R として計 114 名）

解析時：

<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>Pro-NETU</td></tr>
<tr><td>登録例-R</td><td>129 名</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例-R</td><td>126 名
（1 コース：126 名，2 コース 101 名，3 コース 83 名）</td></tr>
<tr><td>FAS-R</td><td>126 名
（1 コース：126 名，2 コース 101 名，3 コース 83 名）</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>

単回投与パート登録時に，以下の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた．

(1) 本試験への参加について文書により同意した

(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上

(3) 悪性腫瘍と診断され，化学療法未施行例又は「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度 ＜30%）に分類されている薬剤が投与された
ただし，内分泌療法によるホルモン剤の使用，がん治療目的以外の抗悪性腫瘍薬の使用及び膀胱癌に対する膀胱内注入療法は化学療法とみなさない

(4) 高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）［シスプラチン（CDDP）≥ 70 mg/m^2)］を含む化学療法が計画されている

(5) Performance status（PS：Eastern Cooperative Oncology Group scale）が 0～1 である

(6) 妊娠可能な女性は登録前 7 日以内の妊娠検査（尿又は血清）で陰性である（妊娠の可能性がない女性とは，子宮摘出，両側卵管切除，又は両側卵巣摘出術を受けた女性，若しくは他の医学的原因がなく 12 ヶ月間にわたり月経のない女性と定義する）

(7) 登録前 7 日以内の臨床検査で下記の基準を満たしている

- 好中球数 ≥ 1500 /mm^3
- 血小板数 ≥ 100000 /mm^3
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） ＜ 施設基準値上限 ×2.5
  （肝転移が画像上確認されている場合は ＜ 施設基準値上限 ×5.0）
- 総ビリルビン ≤ 施設基準値上限 ×1.5
- クレアチニンクリアランス ≥60 mL/min（実測値又は計算値）

(8) 本試験で規定された来院スケジュールと試験手順を遵守する意思があり，遵守が可能である

</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>

単回投与パート登録時に，以下の除外基準のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外した．

(1) 症候性の脳転移を有する，又は脳転移若しくは頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する

(2) 薬物治療を要するてんかん発作を有する
ただし，症状が安定しており，予防的に抗痙攣薬を投与している患者は除く

(3) 登録前 14 日以内に腹水，胸水又は心嚢液に対して治療的穿刺を実施した，又は治療的穿刺を要する腹水，胸水又は心嚢液が貯留している

</td></tr>
</table>

	(4) 消化管閉塞を有する (5) 嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 7 日以内に認められる (6) 登録前 3 ヶ月以内に以下のような疾患と診断された又は臨床症状を有する a) 心筋梗塞 b) 重度の心伝導障害（完全房室ブロック，左脚ブロック等） c) 治療を要する又は重度の心臓弁膜症 d) 心膜疾患 e) 心室性不整脈（心室性期外収縮，心室性頻拍，心室細動等） f) 心不全［New York Heart Association（NYHA）クラス III 又は IV］ g) コントロール困難な高血圧 h) 脳血管障害（ただし，無症状で患者の安全性に影響がないと判断される疾患を除く） i) 間質性肺炎又は肺線維症 j) 消化管の活動性潰瘍 k) 腸管麻痺 (7) Torsades de pointes（多形性心室頻拍）の既往歴又はこの危険因子［Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）グレード 3 以上の低カリウム血症の合併等］を有する (8) 治験実施計画書で規定されたデキサメタゾン（DEX）の投与が困難と判断される感染症，糖尿病等を合併している (9) 登録前 7 日以内の 12 誘導心電図（ECG）で，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF） ＞480 msec である，又は異常所見が認められ，新たに治療を要する (10) 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬又は DEX に起因するアレルギー反応の既往歴を有する (11) 過去に Neurokinin 1（NK$_1$）受容体拮抗薬の投与を受けた (12) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）の公表について（平成 26 年 7 月 8 日）」に記載されたシトクロム P450（CYP）3A4 を阻害又は誘導する薬剤を以下の期間に投与した ・ 強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬：登録前 7 日以内 ・ 強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬：登録前 28 日以内 (13) 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬を登録前 7 日以内に投与した (14) 以下の制吐作用を有する薬剤を登録前 2 日以内に投与した．ただし，局所作用を目的とした使用は除く ・ ドパミン受容体拮抗薬 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間型作働薬の頓用を除く） ・ フェノチアジン系薬剤 ・ ブチロフェノン系薬剤 ・ セロトニン・ドパミン遮断薬 ・ 第 1 世代抗ヒスタミン薬

	・ その他（スコポラミン，オランザピン，ミルタザピン，オクトレオチド，モサプリド） (15) 副腎皮質ステロイドを登録前 3 日以内に投与した ただし，副腎皮質ステロイドの局所作用を目的とした使用は除く (16) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を登録前 2 日以内に投与した (17) 麻薬製剤を登録前 7 日以内に投与した，又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロールが不良である ただし，登録前 8 日以前から用法・用量を変更せずに継続して使用している場合を除く (18) 登録前 7 日以内に手術又は腹部（横隔膜以下）・骨盤への放射線療法を受けた (19) 他の治験薬の投与を登録前 28 日以内に受けた (20) 妊婦，授乳婦及び生殖能力のある女性で，試験期間中及び治験薬の最終投与から 1 ヶ月後までの期間に適切に避妊することに同意しない (21) 本試験の手順（治験日記の記載など）に関して協力する能力又は意思がない (22) 本試験の患者として不適当であると治験担当医師が判断した
繰り返し投与パート移行基準	繰り返し投与パート登録時に，以下の基準をすべて満たす患者を繰り返し投与パートに組み入れた． (1) 単回投与パートの検査・観察を終了した患者が繰り返し投与パートへの参加について文書により同意している (2) 単回投与パートで規定する「組み入れ基準（4），(5)，(7)，(8)」を満たしているなお，組み入れ基準（7）については，単回投与パート終了から繰り返し投与パート登録までの臨床検査値にて判断する (3) 単回投与パートで規定する「除外基準（8），(10)」に該当しない (4) 単回投与パートの Day 8 に規定する検査・観察までにグレード 3 以上の高度な副作用の発現などがなく，治験担当医師が継続治療を行う上で問題ないと判断している (5) レジメンごとに規定された次コース開始予定日から 7 日以内（同一曜日は可能）に繰り返し投与パートの治験薬が投与可能である
用法・用量 ロット番号	**用法・用量** 治験薬は末梢静脈から投与した． **【単回投与パート】** 割り付けられた投与群に従い，治験薬の投与開始時刻を起点として，以下のように投与した． <u>Pro-NETU 群：</u> 治験薬投与日（Day 1）に，本剤 235 mg，パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.75 mg 及び DEX 9.9 mg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．更に，盲検性保持のため，PALO 及び DEX の代わりに，生理食塩液を本剤投与開始 30 分前，又は本剤投与終了後から 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．なお，生理食塩液の投与時期は実施医療機関ごとにホスアプレピタント群の PALO の投与時期と合わせることとした．本剤投与終了 30 分（± 5 分）後から CDDP の投与を開始した．ただし，生理食塩液を本

	剤投与終了後に投与する場合は，生理食塩液の投与終了後から CDDP の投与を開始した． 更に，治験薬投与 2～4 日目（Day 2～4）に，DEX 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した． ホスアプレピタント群： Day 1 に，ホスアプレピタント 150 mg を 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．PALO 0.75 mg 及び DEX 9.9 mg をホスアプレピタント投与開始 30 分前，又はホスアプレピタント投与終了後から 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．ホスアプレピタント投与終了 30 分（± 5 分）後から CDDP の投与を開始した．ただし，PALO 及び DEX をホスアプレピタント投与終了後に投与する場合は，PALO 及び DEX の投与終了後から CDDP の投与を開始した． 更に，Day 2～4 に，DEX 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与した． **【繰り返し投与パート】** 本剤の投与開始時刻を起点として，以下のように投与した． Day 1 に，本剤 235 mg，PALO 0.75 mg 及び DEX 9.9 mg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．本剤投与終了 30 分（± 5 分）後から CDDP の投与を開始した． 更に，Day 2～4 に，DEX 6.6 mg を静脈内投与又は点滴静脈内投与，又は DEX 8 mg を経口投与した． 本試験で使用した単回投与パート用治験薬（本剤及びホスアプレピタント）は識別可能であるため，治験薬を封緘した状態の小箱の識別不能性を確認し，いずれも外観上識別不能であった．なお，治験薬調製者は非盲検下で治験薬の調製を行い，調製後は盲検化した治験薬を治験担当医師又は治験協力者に払い出した． **ロット番号** 本剤 235 mg（単回投与パート）：18J84 本剤 235 mg（繰り返し投与パート）：18J84A ホスアプレピタント 150 mg：750FA
治療期間	4 日間／各コース
評価基準	**有効性の評価：** 有効性観察期間は各コース Day 1 の CDDP 投与開始から 168 時間後までとした． 有効性評価項目の定義 ・ CR：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない．悪心の程度は問わない． ・ Complete Protection（CP：嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない，かつ悪心がない又は程度が軽度である ・ Total Control（TC：嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない，かつ悪心がない

	・　嘔吐性事象なし：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない ・　悪心なし：規定の期間中に悪心がない ・　有意な悪心なし：規定の期間中に悪心がない又は軽度である ・　制吐処置なし：規定の期間中に制吐処置がない ・　治療成功期間（TTF： 初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）： 各コース Day 1 の CDDP 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施のいずれか早い時間 ・　初回嘔吐性事象発現までの時間：各コース Day 1 の CDDP 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間 ・　初回制吐処置実施までの時間：各コース Day 1 の CDDP 投与開始時刻を起点として，制吐処置を実施するまでの時間 ・　悪心の程度（悪心なし，軽度，中等度，高度） **安全性の評価：** 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），注射部位反応，バイタルサイン，ECG 所見及び身体所見を評価した．有害事象の重症度は CTCAE version 5.0 を用いて評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり **有効性及び安全性の評価項目：** **【単回投与パート】** 【主要評価項目】全期間（CDDP 投与開始後 0～120 時間）CR 率 【主な副次評価項目】 ・　全期間，急性期（CDDP 投与開始後 0～24 時間）及び遅発期（CDDP 投与開始後 24～120 時間）の悪心なしの患者の割合 ・　急性期及び遅発期の CR 率 ・　全期間，急性期及び遅発期の CP 率 ・　全期間，急性期及び遅発期の TC 率 ・　全期間，急性期及び遅発期の嘔吐性事象なしの患者の割合 ・　全期間，急性期及び遅発期の制吐処置なしの患者の割合 ・　TTF ・　初回嘔吐性事象発現までの時間 ・　初回制吐処置実施までの時間 ・　有害事象及び副作用 ・　注射部位反応 **【繰り返し投与パート】** 【主要評価項目】有害事象及び副作用の発現割合 【主な副次評価項目】 ・　注射部位反応

<table>
<tr><td></td><td>
・　全期間，急性期及び遅発期の CR 率
・　全期間，急性期及び遅発期の CP 率
・　全期間，急性期及び遅発期の TC 率
・　全期間，急性期及び遅発期の悪心なしの患者の割合
・　全期間，急性期及び遅発期の嘔吐性事象なしの患者の割合
・　全期間，急性期及び遅発期の制吐処置なしの患者の割合
・　TTF
・　初回嘔吐性事象発現までの時間
・　初回制吐処置実施までの時間
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした.
【単回投与パート】
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験の単回投与パートに登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，単回投与パートにおいて治験薬が投与されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>治験薬投与例のうち，Day 1 に PALO，DEX 及び CDDP が投与された患者の集団</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>FAS のうち，以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
・　有効性評価に影響を与える組み入れ基準又は除外基準に抵触することが判明した
・　嘔吐性事象，制吐処置及び悪心の評価のうち，いずれか一つでも欠測している（CDDP 投与開始後 0～120 時間まで）*
・　治験薬，PALO 及び DEX が治験実施計画書に規定した投与手順（投与量，投与方法）で投与されなかった
・　制吐処置を除く併用禁止薬又は併用禁止療法（手術又は腹部・骨盤への放射線療法）が実施された（CDDP 投与開始後 0～120 時間まで）*
・　その他，患者の安全性又は有効性評価に著しく影響を与える治験実施計画書からの逸脱があった*
* 記載した事例が発生する以前に有効性評価に関するイベント（嘔吐性事象又は制吐処置）が発生した患者は当該条件を除く.</td></tr>
</table>
【繰り返し投与パート】
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例-R</td><td>本試験の繰り返し投与パートに登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例-R</td><td>登録例-R のうち，繰り返し投与パートにおいて治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者の集団</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

FAS-R	治験薬投与例-R のうち，PALO 及び DEX がセットで治験薬と共に 1 回以上投与され，かつ投与されたコースの Day 1 に CDDP が投与された患者の集団

主要評価項目の解析

【単回投与パート】

FAS を対象に全期間 CR 率を解析した．CR 率とは各評価時点すべてで有効性評価項目の CR の条件に当てはまった患者の割合を指し，欠測した評価時点では条件に当てはまらなかったものとみなした．

(1)　主解析

Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分：55 歳未満／55 歳以上，性別：男性／女性）で層別したホスアプレピタントに対する Pro-NETU の全期間 CR 率の差及び Newcombe の方法にて両側 95%信頼区間（CI）を算出した．信頼下限が−10%（非劣性マージン）を上回った場合に非劣性が検証できたと判断し，0%を上回った場合は優越性も検証できたと判定することとした．

(2)　主解析の感度分析

PPS を対象に（1）を解析した．また，FAS を対象に CR の評価の欠測値を Last observation carried forward（LOCF）にて補完して（1）を解析し，Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の全期間 CR 率とその 95% CI を算出した．更に，FAS を対象に，症例報告書（CRF）に入力された割付調整因子の情報を用いて，（1）を解析した．

【繰り返し投与パート】

治験薬投与例-R を対象に以下の安全性を解析した．

(1)　有害事象

- 有害事象の発現例数及び発現割合を示した．
- 各患者の有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現例数及び発現割合を示した．
- 治験薬投与開始から有害事象の追跡終了までに生じたすべての有害事象の種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰を一覧表に示した．

(2)　副作用

有害事象と同様に解析した（一覧表を除く）．

主な副次評価項目の解析

【単回投与パート】

有効性の解析：

FAS を対象として，主に以下を解析した．

なお，各期間の CR の評価の有無及び CR 率の定義は主要評価項目の解析と同様の取り扱いとした．また，CP，TC，嘔吐性事象なし，悪心なし，有意な悪心なし及び制吐処置なしも同様の取り扱いとした．

(1) Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の遅発期における悪心なしの患者の割合の差を Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分：55 歳未満／55 歳以上，性別：男性／女性）で層別して算出し，正規分布を仮定した検定を行った．

(2) 急性期及び遅発期の CR 率を投与群別に算出し，その 95% CI を推定した．

(3) （2）の解析について，欠測値を LOCF にて補完した解析を実施した．

(4) CP 率を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(5) TC 率を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(6) 嘔吐性事象なしの患者の割合を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(7) 悪心なしの患者の割合を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(8) 有意な悪心なしの患者の割合を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(9) 制吐処置なしの患者の割合を（2），（3）と同様に解析した．また，全期間も解析した．

(10) 悪心の各程度の患者割合を評価時点ごとに解析した．

(11) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

(12) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

(13) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回制吐処置実施までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

安全性の解析：

治験薬投与例を対象として，投与群ごとに以下の安全性を解析した．

(1) 有害事象

- 有害事象の発現例数及び発現割合を示した．
- 各患者の有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現例数及び発現割合を示した．
- 治験薬投与開始から追跡期間終了までに生じたすべての有害事象の種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰を一覧表に示した．

(2) 副作用

有害事象と同様の解析を行った（一覧表を除く）．

(3) 臨床検査値

- 各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した．
- CTCAE グレードのベースラインからの変化を要約した．
- 主な臨床検査項目の各患者の推移図を作成した．

(4) 注射部位反応

	発現割合を算出し，Fisher の直接確率検定を実施した．また，それぞれの注射部位反応を最高グレード別に集計した． **【繰り返し投与パート】** **有効性の解析：** FAS-R を対象に単回投与パートと同様の解析をコースごとに行った［(1) の解析及び LOCF による解析は除く］． **安全性の解析：** 治験薬投与例-R を対象に単回投与パートと同様の解析を行い，単回投与パートとの差異を評価した．

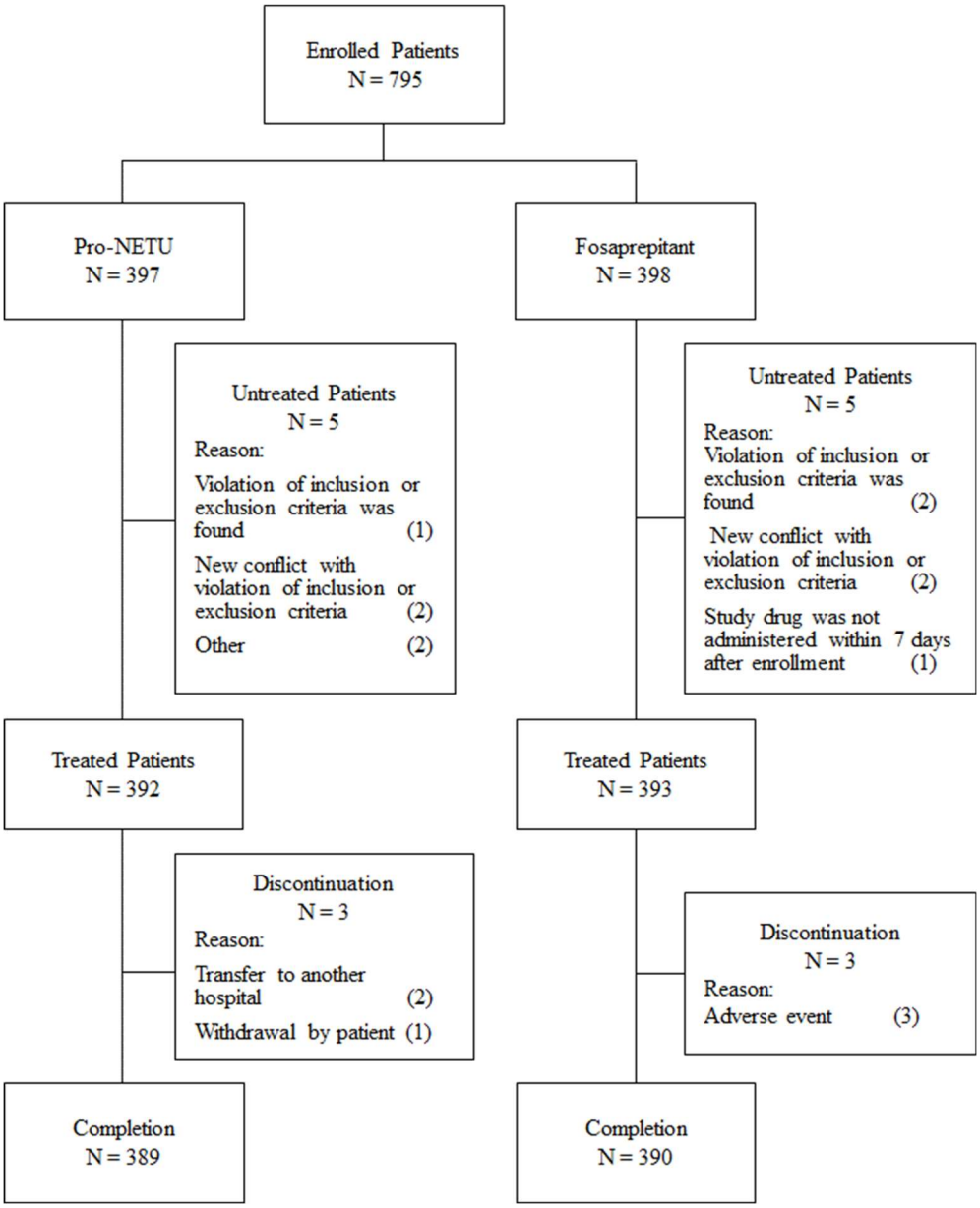
2.7.6.20.2　結果の概要

2.7.6.20.2.1　試験対象被験者

2.7.6.20.2.1.1　単回投与パート

患者の内訳を図 2.7.6.20.2.1.1-1 に示した．

登録された患者 795 名は，Pro-NETU 群に 397 名，ホスアプレピタント群に 398 名が 1：1 の割合でランダムに割り付けられ，各群 5 名の計 10 名の治験薬未投与例を除き，Pro-NETU 群の 392 名，ホスアプレピタント群の 393 名の計 785 名が治験薬を投与された．そのうち，Pro-NETU 群の 389 名，ホスアプレピタント群の 390 名の計 779 名が単回投与パートを完遂した．



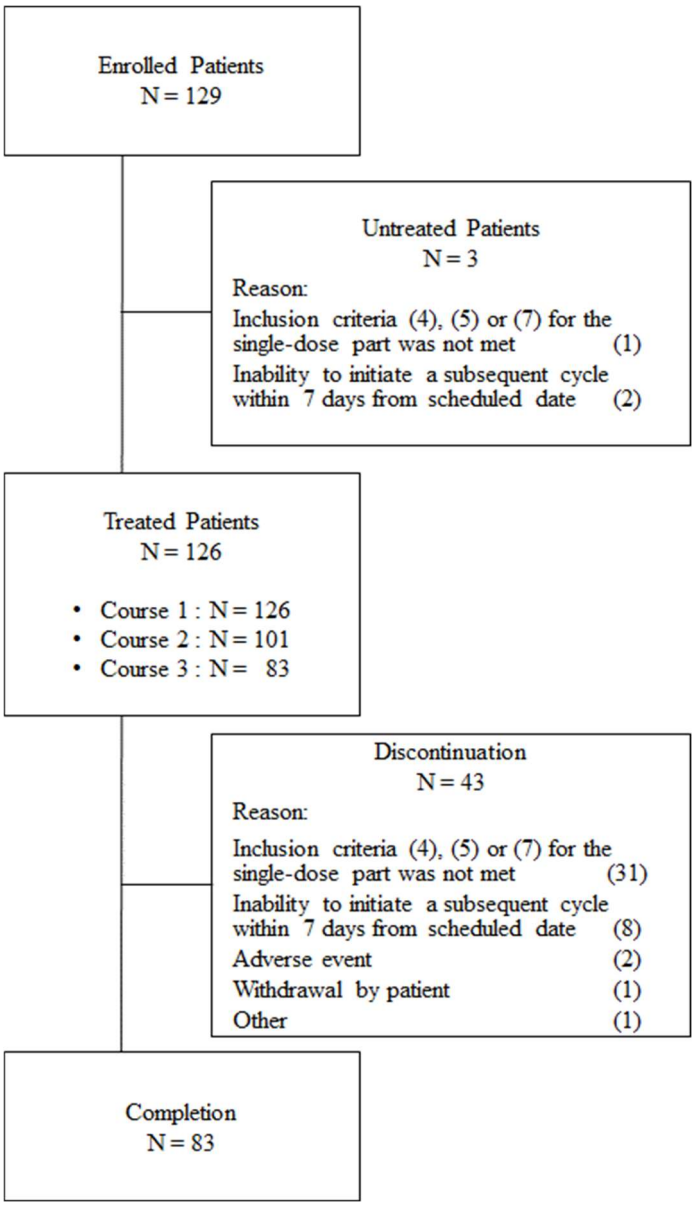
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 図 10.1.1-1

図 2.7.6.20.2.1.1-1　患者の内訳：単回投与パート（10057030）

2.7.6.20.2.1.2　　繰り返し投与パート

患者の内訳を図 2.7.6.20.2.1.2-1 に示した.

単回投与パートを終了した患者のうち，繰り返し投与パートへ移行し登録された患者は 129 名であった．そのうち，治験薬未投与例の 3 名を除く，126 名が本剤を投与され，83 名が繰り返し投与パートの 3 コース（最大規定コース）を完遂した.



第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 図 10.1.2-1

図 2.7.6.20.2.1.2-1　患者の内訳：繰り返し投与パート（10057030）

2.7.6.20.2.2　人口統計学的及び他の基準の特性

2.7.6.20.2.2.1　単回投与パート

FAS での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.6.20.2.2.1-1 に，患者背景（疾患特性）を表 2.7.6.20.2.2.1-2 に示した．

FAS の患者背景は，いずれの投与群でも男性が 76.8%の割合を占め，最も多い癌腫は肺癌であった（Pro-NETU 群：90.1%，ホスアプレピタント群：86.8%）．CDDP の投与量区分で CDDP 80 mg/m^2 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，性別，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，CRF では女性として入力された．

表 2.7.6.20.2.2.1-1　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) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Total (N=785) 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:Full Analysis Set
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-1

表 2.7.6.20.2.2.1-2　患者背景（疾患特性）：単回投与パート（10057030）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Total (N=785) N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	58 (14.8)	54 (13.7)	112 (14.3)
	Yes	21 (5.4)	27 (6.9)	48 (6.1)
	NA	313 (79.8)	312 (79.4)	625 (79.6)
Motion Sickness	No	357 (91.1)	360 (91.6)	717 (91.3)
	Yes	35 (8.9)	33 (8.4)	68 (8.7)
Drinking History	No	141 (36.0)	128 (32.6)	269 (34.3)
	Rarely (once per month)	40 (10.2)	41 (10.4)	81 (10.3)
	Occasionally (once per week)	37 (9.4)	43 (10.9)	80 (10.2)
	Regularly (once per day)	174 (44.4)	181 (46.1)	355 (45.2)
Smoking History	Non-smoker	62 (15.8)	72 (18.3)	134 (17.1)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	167 (42.6)	166 (42.2)	333 (42.4)
	Stop smoking within 180days before Registration	136 (34.7)	128 (32.6)	264 (33.6)
	Smoker	27 (6.9)	27 (6.9)	54 (6.9)
Performance Status(PS)	0	255 (65.1)	260 (66.2)	515 (65.6)
	1	137 (34.9)	133 (33.8)	270 (34.4)
Malignant Tumour	Lung	353 (90.1)	341 (86.8)	694 (88.4)
	Esophagus	21 (5.4)	24 (6.1)	45 (5.7)
	Head and Neck	7 (1.8)	10 (2.5)	17 (2.2)
	Other	11 (2.8)	18 (4.6)	29 (3.7)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	368 (93.9)	359 (91.3)	727 (92.6)
	Yes	24 (6.1)	34 (8.7)	58 (7.4)
Surgery	No	222 (56.6)	225 (57.3)	447 (56.9)
	Yes	170 (43.4)	168 (42.7)	338 (43.1)
Radiotherapy	No	354 (90.3)	352 (89.6)	706 (89.9)
	Yes	38 (9.7)	41 (10.4)	79 (10.1)
Dose of CDDP (mg/m$^{2)}$	<70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70<=, <80	144 (36.7)	165 (42.0)	309 (39.4)
	80<=, <90	243 (62.0)	221 (56.2)	464 (59.1)
	90<=	5 (1.3)	7 (1.8)	12 (1.5)

Analysis Set:Full Analysis Set
Drinking History : Drinking History within 180days before Registration
Smoking History : Smoking History within 180days before Registration
Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.1-2

2.7.6.20.2.2.2　繰り返し投与パート

FAS-R での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.6.20.2.2.2-1 に，患者背景（疾患特性）をコース別で表 2.7.6.20.2.2.2-2～表 2.7.6.20.2.2.2-4 に示した.

FAS-R の患者背景は，男性が 76.2%の割合を占め，最も多い癌腫は肺癌であった（1 コース：96.0%，2 コース：96.0%，3 コース：98.8%）．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 2.7.6.20.2.2.2-1　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:Full Analysis Set-R
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-1

表 2.7.6.20.2.2.2-2　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:Full Analysis Set-R
Drinking History : Drinking History within 180days before Registration
Smoking History : Smoking History within 180days before Registration
Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer
*：単回投与パートの CR 率を集計した.
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.2.2-2 改変

表 2.7.6.20.2.2.2-3　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:Full Analysis Set-R
Drinking History : Drinking History within 180days before Registration
Smoking History : Smoking History within 180days before Registration
Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer
*：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 表 11.2.2-3 改変

表 2.7.6.20.2.2.2-4　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:Full Analysis Set-R
Drinking History : Drinking History within 180days before Registration
Smoking History : Smoking History within 180days before Registration
Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer
*：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 表 11.2.2-4 改変

2.7.6.20.2.3　投与状況

2.7.6.20.2.3.1　単回投与パート

FAS での治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況の要約を表 2.7.6.20.2.3.1-1 に示した．

投与規定を遵守し投与された患者の割合は，いずれの投与群も 95%以上であり，治験薬，PALO，DEX 及び CDDP の投与の遵守状況に問題は認められなかった．

また，Pro-NETU 群の 1 名で投薬過誤（単回投与パート終了後に，誤って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治験薬を投与）が発生した．当該患者は単回投与パートのすべての解析対象に含め，繰り返し投与パートには登録されていないことから繰り返し投与パートの解析対象には含めないこととした．

表 2.7.6.20.2.3.1-1　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 (N=392) N (%)	Pro-NETU (N=392) Patients achieved treatment compliance (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	Fosaprepitant (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]	-
	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

2.7.6.20.2.3.2　　繰り返し投与パート

治験薬投与例-R での治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況の要約をコース別で表 2.7.6.20.2.3.2-1 に示した.

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 2.7.6.20.2.3.2-1　治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（10057030）

Course1

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126) N (%)	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=126) 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]	-

表 2.7.6.20.2.3.2-1　治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

Course2

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=101) N (%)	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=101) 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]	-

表 2.7.6.20.2.3.2-1　治験薬，PALO，DEX，CDDP 投与状況：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

Course3

Day	Administration / Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=83) N (%)	Pro-NETU (Repeated-Dose) (N=83) 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

2.7.6.20.2.4　有効性の結果

2.7.6.20.2.4.1　単回投与パート

2.7.6.20.2.4.1.1　主解析

FAS を対象に，Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分：55 歳未満/55 歳以上，性別：男性/女性）で層別した全期間 CR 率の群間差，及び Newcombe の方法にて両側 95% CI を算出し，Pro-NETU 群のホスアプレピタント群に対する非劣性を検討した結果を表 2.7.6.20.2.4.1.1-1 に示した．なお，主解析の割付調整因子は，割り付け時に Interactive web response system（IWRS）に入力された情報を用いた．

調整した全期間 CR 率は，Pro-NETU 群で 75.2%，ホスアプレピタント群で 71.0%であった．Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の全期間 CR 率の群間差（95% CI）は 4.1%（−2.1%-10.3%）であり，群間差の 95% CI の下限値が非劣性マージン（−10%）を上回ったことから，ホ

スアプレピタント群に対する Pro-NETU 群の非劣性が検証された．また，非劣性が検証されたため，閉検定手順に従い優越性の検定を行った結果，全期間 CR 率は Pro-NETU 群の方がホスアプレピタント群に比べ高かったが，群間差の 95% CI の下限値が 0%を上回らなかったため，優越性は検証されなかった．

表 2.7.6.20.2.4.1.1-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析）：単回投与パート（10057030）

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

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

2.7.6.20.2.4.1.2　主解析の感度分析

PPS を対象に，主解析と同様に解析した結果を表 2.7.6.20.2.4.1.2-1 に示した．

調整した全期間 CR 率は，Pro-NETU 群で 75.2%，ホスアプレピタント群で 71.2%であった．Pro-NETU 群とホスアプレピタント群の全期間 CR 率の群間差（95% CI）は 3.9%（−2.3%-10.1%）であり，群間差の 95% CI の下限値が−10%を上回ったことから，PPS を対象とした解析結果は主解析の結果を支持するものであった．

表 2.7.6.20.2.4.1.2-1　全期間 CR 率の群間比較（主解析の感度分析）：単回投与パート（10057030）

Period	Pro-NETU (N=388)	Fosaprepitant (N=388)
Adjusted CR rate (%)	75.2	71.2
MH common risk difference (%)	3.9	
95% CI (%)*1	-2.3-10.1	

Analysis Set:Per Protocol Set
*1:95% confidence interval was calculated by the Newcombe method.
Stratification factors are gender (IWRS) and age (< 55, 55 <=) (IWRS). Non-inferiority margin -10%
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1.1-1

また，FAS を対象に CRF の割付調整因子の情報に基づき調整した全期間 CR 率についても，CR 率の群間差の 95% CI の下限値は−10%を上回っており，主解析と同様の結果であった．

以上より，主解析と PPS などを対象としたすべての感度分析の結果に矛盾はなく，主解析の頑健性が確認された．

2.7.6.20.2.4.1.3　副次解析

(1)　遅発期悪心なしの割合

調整した遅発期悪心なしの割合は，Pro-NETU 群で 53.3%，ホスアプレピタント群で 50.2%であり，有意な差ではないものの，Pro-NETU 群で若干高かった（表 2.7.6.20.2.4.1.3-1）.

表 2.7.6.20.2.4.1.3-1　遅発期悪心なしの割合：単回投与パート（10057030）

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

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

(2)　時期別 CR 率

時期別 CR 率は，Pro-NETU 群，ホスアプレピタント群の順に，全期間で 75.3%，71.0%，急性期で 93.9%，92.6%，遅発期で 76.8%，72.8%であった．また，CDDP 投与開始後 168 時間までのいずれの評価時期においても，ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群の方が一貫して高かった（表 2.7.6.20.2.4.1.3-2）.

表 2.7.6.20.2.4.1.3-2　時期別 CR 率の割合：単回投与パート（10057030）

Period		Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)	Prior to Fosaprepitant* (N=137)	Posterior to Fosaprepitant* (N=256)
Acute Phase	N (%)	368 (93.9)	364 (92.6)	132 (96.4)	232 (90.6)
	95% CI (%)	91.0-96.0	89.6-95.0		
Delayed Phase	N (%)	301 (76.8)	286 (72.8)	101 (73.7)	185 (72.3)
	95% CI (%)	72.3-80.9	68.1-77.1		
Overall Phase	N (%)	295 (75.3)	279 (71.0)	101 (73.7)	178 (69.5)
	95% CI (%)	70.7-79.4	66.2-75.4		
0-168h	N (%)	287 (73.2)	263 (66.9)	96 (70.1)	167 (65.2)
	95% CI (%)	68.5-77.5	62.0-71.6		
24-168h	N (%)	292 (74.5)	269 (68.4)	96 (70.1)	173 (67.6)
	95% CI (%)	69.9-78.7	63.6-73.0		
120-168h	N (%)	339 (86.5)	320 (81.4)	118 (86.1)	202 (78.9)
	95% CI (%)	82.7-89.7	77.2-85.1		

Analysis Set:Full Analysis Set
*Timing of PALO / DEX administration
This percentage is the unadjusted CR rate.
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.2.1.2.1-1 改変

(3)　その他の副次評価項目

・　CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，悪心なしの割合，有意な悪心なしの割合及び制吐処置なしの割合は，全期間，遅発期及び CDDP 投与開始後 168 時間までの評価でホスアプレ

ピタント群と比べ Pro-NETU 群の方が一貫して高かった．更に，24 時間ごとの評価では，特に，CDDP 投与開始後 72～144 時間までの評価時点で両群間の差が大きくなった．

- イベント発現時間の解析で，TTF は 96 時間付近で分岐し始め，その後，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群よりも高い治療成功確率のまま上方で推移し，その差は広がる傾向にあった．また，初回嘔吐性事象発現までの時間は両群間で TTF 曲線と同様の傾向を示し，初回制吐処置実施までの時間は両群でおおむね同様の推移を示した．
- ホスアプレピタント群での PALO 及び DEX の投与タイミング別の全期間 CR 率は，ホスアプレピタント投与前の患者で 73.7%（101/137 名），ホスアプレピタント投与後の患者で 69.5%（178/256 名）であり，PALO 及び DEX の投与タイミング別でのホスアプレピタント群の全期間 CR 率は類似していた（表 2.7.6.20.2.4.1.3-2）．

2.7.6.20.2.4.2　繰り返し投与パート

2.7.6.20.2.4.2.1　副次解析

- 全期間 CR 率は，1 コースで 81.7%，2 コースで 80.2%，3 コースで 84.3%であり，いずれのコースにおいても単回投与パート（75.3%）とおおむね同程度であった．
- 遅発期悪心なしの割合は 1 コースで 59.5%，2 コースで 61.4%，3 コースで 66.3%であり，その他の有効性評価項目についても，168 時間まで含めた評価期間において単回投与パートとおおむね同程度であった．
- イベント発現時間（TTF，初回嘔吐性事象発現までの時間，初回制吐処置実施までの時間）の解析では，単回投与パートとおおむね同様の推移を示した．

2.7.6.20.2.5　安全性の結果

2.7.6.20.2.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.20.2.5.1.1　単回投与パート

(1)　有害事象の要約

単回投与パートの有害事象の要約を表 2.7.6.20.2.5.1.1-1 に示した．

有害事象は，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）（以下同順），副作用は 22.2%（87/392 名），25.4%（100/393 名）に発現した．また，グレード 3 以上の有害事象は 64.8%（254/392 名），58.8%（231/393 名），そのうち，副作用は 2.6%（10/392 名），3.1%（12/393 名）に発現した．

死亡に至った有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象は Pro-NETU 群で 11.7%（46/392 名，48 件），ホスアプレピタント群で 9.4%（37/393 名，44 件）に発現した．そのうち，副作用と判断された事象は，ホスアプレピタント群の 2 件（2 名）であった．なお，Pro-NETU 群では重篤な副作用は認められなかった．

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では 0.8%（3/393 名，4 件）に発現したが，いずれの事象も因果関係が否定された．

表 2.7.6.20.2.5.1.1-1　有害事象の要約：単回投与パート（10057030）

	Pro-NETU (N=392) N (%)	Fosaprepitant (N=393) N (%)	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

(2)　有害事象及び副作用の発現割合

単回投与パートの有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.20.2.5.1.1-2 に示した．

有害事象及び副作用の発現割合は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 10%以上であった有害事象は，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及び注射部位疼痛の 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．

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，便秘［11.2%（44/392 名），13.7%（54/393 名）］，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，発現した主な副作用は NK_1 受容体拮抗薬で報告されている事象であり，本剤で特徴的に発現している事象は認められなかった．また，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．

過敏症に関連した有害事象［Standardised MedDRA Query（SMQ）：過敏症（narrow）］のうち副作用は，Pro-NETU 群で 0.8%（3/392 名），ホスアプレピタント群で 1.8%（7/393 名）に発現し，その内訳は Pro-NETU 群で湿疹 2 名及び薬疹 1 名，ホスアプレピタント群で皮疹 4 名，斑状丘疹状皮疹 1 名，多形紅斑 1 名及び注射部位血管炎 1 名であった．Pro-NETU 群で発現した事象はいずれもグレード 1 又は 2 で非重篤と判断され，試験中止には至らなかった．また，薬疹の 1 名を除き，試験期間中に回復した．なお，薬疹の 1 名は適切な処置により次コースの抗悪性腫瘍薬が投与可能となったため，未回復のまま安全性の追跡は打ち切りとなった．

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）］のうち副作用は，Pro-NETU 群で 2.8%（11/392 名），ホスアプレピタント群で 3.3%（13/393 名）に発現し，

その内訳は Pro-NETU 群で ALT 増加 5 名，血中ビリルビン増加，肝障害各 2 名，AST 増加，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）増加，肝機能異常各 1 名，ホスアプレピタント群で ALT 増加 7 名，AST 増加 6 名，γ-GTP 増加 5 名，血中ビリルビン増加 2 名及び肝酵素上昇 1 名であった．Pro-NETU 群で発現した事象はいずれも非重篤と判断され，試験期間中に回復又は軽快し，試験中止には至らなかった.

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	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	57 (14.5)	[11.2 , 18.4]	53 (13.5)	[10.3 , 17.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Bone marrow failure	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	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]
Pancytopenia	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cardiac disorders	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Acute myocardial infarction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Angina pectoris	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Atrial fibrillation	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Atrioventricular block first degree	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Bundle branch block right	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Conduction disorder	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Palpitations	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pericarditis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Supraventricular extrasystoles	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Ear and labyrinth disorders	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Ear pain	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypoacusis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Inner ear disorder	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tinnitus	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Vertigo	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Endocrine disorders	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Eye disorders	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Conjunctival haemorrhage	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dry eye	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Gastrointestinal disorders	317 (80.9)	[76.6 , 84.6]	312 (79.4)	[75.0 , 83.3]	53 (13.5)	[10.3 , 17.3]	58 (14.8)	[11.4 , 18.7]
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]
Abdominal distension	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Abdominal pain	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Abdominal pain upper	17 (4.3)	[2.5 , 6.9]	19 (4.8)	[2.9 , 7.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Anal fissure haemorrhage	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Anal haemorrhage	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Angular cheilitis	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cheilitis	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Chronic gastritis	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Colitis ischaemic	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
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]
Dental caries	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dental cyst	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Dry mouth	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Duodenal ulcer	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site erythema	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]	19 (4.8)	[2.9 , 7.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Injection site extravasation	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site induration	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
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]
Injection site phlebitis	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site swelling	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site thrombosis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site vasculitis	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Localised oedema	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Mucosal inflammation	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Non-cardiac chest pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Oedema	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Oedema peripheral	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pain	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Peripheral swelling	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Puncture site swelling	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pyrexia	19 (4.8)	[2.9 , 7.5]	16 (4.1)	[2.3 , 6.5]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Swelling	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Thirst	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hepatobiliary disorders	16 (4.1)	[2.4 , 6.5]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Biliary colic	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Drug-induced liver injury	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hepatic function abnormal	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperbilirubinaemia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Liver disorder	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Immune system disorders	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Allergy to chemicals	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Anaphylactic reaction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypersensitivity	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infections and infestations	28 (7.1)	[4.8 , 10.2]	40 (10.2)	[7.4 , 13.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Appendicitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Bronchitis	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Candida infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cellulitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Chronic sinusitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Conjunctivitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cystitis	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Device related infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Eyelid infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Folliculitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Gingivitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Herpes virus infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Herpes zoster	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Lip infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Lymph gland infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nasopharyngitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Oral candidiasis	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Oral herpes	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Paronychia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Periodontitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pharyngitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pleural infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pneumonia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Respiratory tract infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Rhinitis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Sepsis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Sinusitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Skin candida	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tinea infection	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tinea pedis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Upper respiratory tract infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Urinary tract infection	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injury, poisoning and procedural complications	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]	31 (7.9)	[5.4 , 11.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Contusion	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Fall	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infusion related reaction	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Ligament sprain	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Procedural pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Radiation oesophagitis	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Radiation skin injury	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Rib fracture	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Skin abrasion	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tracheal haemorrhage	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Investigations	273 (69.6)	[64.8 , 74.2]	268 (68.2)	[63.3 , 72.8]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]	18 (4.6)	[2.7 , 7.1]
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]
Aspartate aminotransferase increased	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Blood alkaline phosphatase increased	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood bilirubin increased	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Blood cholesterol increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Blood glucose increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood pressure decreased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood pressure increased	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood urea increased	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood uric acid increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
C-reactive protein increased	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Electrocardiogram T wave inversion	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Electrocardiogram abnormal	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]
Glucose urine present	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Liver function test increased	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	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]
Monocyte count decreased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Monocyte percentage increased	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	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]
Neutrophil count increased	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Protein urine present	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Renal function test abnormal	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Weight decreased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Weight increased	15 (3.8)	[2.2 , 6.2]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	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]
White blood cell count increased	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Metabolism and nutrition disorders	173 (44.1)	[39.2 , 49.2]	204 (51.9)	[46.8 , 56.9]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]
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]
Dehydration	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Diabetes mellitus	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Electrolyte imbalance	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Fluid retention	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Glucose tolerance impaired	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperglycaemia	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperkalaemia	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Hypermagnesaemia	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperphosphataemia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypertriglyceridaemia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperuricaemia	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Hypoalbuminaemia	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypocalcaemia	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypochloraemia	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Hypoglycaemia	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Hypokalaemia	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyponatraemia	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]
Hypophosphataemia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (7.4)	[5.0 , 10.5]	22 (5.6)	[3.5 , 8.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Arthralgia	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Arthritis	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Back pain	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Bone pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Flank pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Muscle tightness	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Muscular weakness	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Musculoskeletal chest pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Musculoskeletal pain	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Musculoskeletal stiffness	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Myalgia	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Neck pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pain in extremity	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cancer pain	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Lymphangiosis carcinomatosa	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tumour pain	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nervous system disorders	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]	43 (10.9)	[8.0 , 14.5]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Altered state of consciousness	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cerebellar haemorrhage	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cerebral infarction	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dizziness	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Dizziness postural	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Head discomfort	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	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]
Hypertonia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypoaesthesia	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Intercostal neuralgia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Neuropathy peripheral	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Paralysis recurrent laryngeal nerve	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Peripheral motor neuropathy	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Presyncope	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Syncope	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Taste disorder	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tremor	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Vagus nerve disorder	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Psychiatric disorders	39 (9.9)	[7.2 , 13.3]	30 (7.6)	[5.2 , 10.7]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Delirium	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Somatic symptom disorder	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Renal and urinary disorders	28 (7.1)	[4.8 , 10.2]	30 (7.6)	[5.2 , 10.7]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Acute kidney injury	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dysuria	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Glycosuria	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Haematuria	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nephrolithiasis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nephropathy toxic	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pollakiuria	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Prerenal failure	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Proteinuria	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Renal disorder	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Renal impairment	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Urinary retention	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Scrotal erythema	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Vulvar erosion	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	155 (39.5)	[34.7 , 44.6]	167 (42.5)	[37.6 , 47.5]	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]	28 (7.1)	[4.8 , 10.1]
Asthma	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Atelectasis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Cough	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dysaesthesia pharynx	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dysphonia	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dyspnoea	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Epistaxis	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Haemoptysis	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
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]
Hypoxia	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Interstitial lung disease	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Laryngeal discomfort	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Laryngeal pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nasal congestion	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nasal dryness	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Oropharyngeal pain	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pharyngeal inflammation	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pleural effusion	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pleuritic pain	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pneumonitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pneumothorax	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Productive cough	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Rhinorrhoea	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Skin and subcutaneous tissue disorders	76 (19.4)	[15.6 , 23.7]	70 (17.8)	[14.2 , 22.0]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
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]

表 2.7.6.20.2.5.1.1-2　有害事象及び副作用の項目ごとの発現割合：単回投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events				Treatment-Related Adverse Events			
System Organ Class	Pro-NETU		Fosaprepitant		Pro-NETU		Fosaprepitant	
Preferred Term	(N=392)		(N=393)		(N=392)		(N=393)	
MedDRA (ver.23.0)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Blister	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dermatitis	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dermatitis acneiform	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	5 (1.3)	[0.4 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dermatitis diaper	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Drug eruption	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Dry skin	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]	10 (2.5)	[1.2 , 4.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Eczema	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Eczema asteatotic	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Erythema	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Erythema multiforme	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Haemorrhage subcutaneous	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hyperkeratosis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Leukoderma	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Miliaria	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Nail discolouration	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Palmar erythema	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pigmentation disorder	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Pruritus	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Purpura	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Rash	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Rash maculo-papular	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Rash pruritic	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Skin disorder	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Skin exfoliation	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Toxic skin eruption	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Urticaria	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Vascular disorders	34 (8.7)	[6.1 , 11.9]	23 (5.9)	[3.7 , 8.7]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Deep vein thrombosis	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Flushing	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Haematoma	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hot flush	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypertension	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Hypotension	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Internal haemorrhage	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Phlebitis	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Vascular pain	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Vasculitis	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]

Analysis Set:As-Treated Population
第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 12.2.2.1-1

2.7.6.20.2.5.1.2　繰り返し投与パート

(1)　有害事象の要約

繰り返し投与パートの有害事象の要約を表 2.7.6.20.2.5.1.2-1 に示した.

有害事象はコース全体で 96.8%（122/126 名）に発現し，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）であった．副作用

はコース全体で 19.0%（24/126 名）に発現し，コース別では 14.3%（18/126 名），13.9%（14/101 名），9.6%（8/83 名）であった．

グレード 3 以上の有害事象はコース全体で 61.1%（77/126 名）に発現し，コース別では 47.6%（60/126 名），44.6%（45/101 名），39.8%（33/83 名）であった．そのうち，副作用はコース全体で 0.8%（1/126 名），コース別では 0.0%（0/126 名），1.0%（1/101 名），0.0%（0/83 名）であった．

死亡に至った有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象は 10.3%（13/126 名，14 件）に発現したが，重篤な副作用は認められなかった．

試験中止に至った有害事象は 1.6%（2/126 名，3 件）に発現したが，いずれの事象も因果関係が否定された．

表 2.7.6.20.2.5.1.2-1　有害事象の要約：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)　有害事象及び副作用の発現割合

繰り返し投与パートの有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 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．

各コースの有害事象及び副作用の発現割合は同程度であり，いずれも単回投与パートの発現割合より低く，本剤の繰り返し投与によって発現割合が増加する傾向は認められなかった．

いずれかのコースで発現割合が 10%以上であった有害事象は，好中球数減少［1 コース：48.4%（61/126 名），2 コース：44.6%（45/101 名），3 コース：47.0%（39/83 名）］（以下同順），白血球数減少［34.1%（43/126 名），27.7%（28/101 名），26.5%（22/83 名）］，食欲減退［22.2%（28/126 名），22.8%（23/101 名），15.7%（13/83 名）］，しゃっくり［23.8%（30/126 名），16.8%

（17/101 名），15.7%（13/83 名）］，便秘［18.3%（23/126 名），9.9%（10/101 名），8.4%（7/83 名）］，貧血［10.3%（13/126 名），10.9%（11/101 名），10.8%（9/83 名）］，倦怠感［16.7%（21/126 名），9.9%（10/101 名），8.4%（7/83 名）］及び血小板数減少［11.1%（14/126 名），7.9%（8/101 名），6.0%（5/83 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，食欲減退，悪心，脱毛症，血小板数減少，頭痛，味覚不全，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，浮動性めまい，高血糖及び尿蛋白の 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，本剤の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．

いずれかのコースで発現割合が 5%以上であった副作用は，しゃっくり［4.0%（5/126 名），5.9%（6/101 名），2.4%（2/83 名）］であり，各コース同程度であった．発現した主な副作用は NK_1 受容体拮抗薬で報告されている事象であり，本剤で特徴的に発現している事象は認められなかった．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，本剤の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．

過敏症に関連した有害事象［SMQ：過敏症（narrow）］のうち副作用は，1 コース 0.8%（1/126 名）及び 2 コース 2.0%（2/101 名）に発現し，その内訳は蕁麻疹 1 名に 2 件（1・2 コース）及び皮膚炎 1 名に 1 件（2 コース）であった．いずれの事象もグレード 1 又は 2 で非重篤と判断され，試験期間中に回復し，試験中止には至らなかった．

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）］のうち副作用は，1 コース 0.8%（1/126 名）及び 3 コース 1.2%（1/83 名）に発現し，その内訳は AST 増加，肝胆道系疾患各 1 名であったが，いずれの事象もグレード 1 又は 2 で非重篤と判断され，試験中止に至った事象は認められなかった．なお，AST 増加が発現した 1 名は適切な処置により次コースの抗悪性腫瘍薬が投与可能となったため，未回復のまま安全性の追跡は打ち切りとなった．また，肝胆道系疾患が発現した 1 名は回復又は軽快に至らなかったが，グレード 1 の事象で治療を要さず，症状が安定している状態又はこれ以上の回復が見込めないと判断され，安全性の追跡が終了された．

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Any Events	118 (93.7)	[87.9 , 97.2]	87 (86.1)	[77.8 , 92.2]	72 (86.7)	[77.5 , 93.2]	122 (96.8)	[92.1 , 99.1]	449 (99.1)	[97.8 , 99.8]	390 (99.5)	[98.2 , 99.9]
Blood and lymphatic system disorders	20 (15.9)	[10.0 , 23.4]	14 (13.9)	[7.8 , 22.2]	13 (15.7)	[8.6 , 25.3]	40 (31.7)	[23.7 , 40.6]	92 (20.3)	[16.7 , 24.3]	57 (14.5)	[11.2 , 18.4]
Anaemia	13 (10.3)	[5.6 , 17.0]	11 (10.9)	[5.6 , 18.7]	9 (10.8)	[5.1 , 19.6]	31 (24.6)	[17.4 , 33.1]	52 (11.5)	[8.7 , 14.8]	23 (5.9)	[3.8 , 8.7]
Bone marrow failure	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	9 (2.0)	[0.9 , 3.7]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Febrile neutropenia	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	11 (8.7)	[4.4 , 15.1]	41 (9.1)	[6.6 , 12.1]	32 (8.2)	[5.7 , 11.3]
Cardiac disorders	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	13 (2.9)	[1.5 , 4.9]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]
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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Atrioventricular block	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]
Atrioventricular block first degree	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]
Palpitations	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]
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]
Supraventricular extrasystoles	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	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]
Ventricular extrasystoles	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]
Ear and labyrinth disorders	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	18 (4.0)	[2.4 , 6.2]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Deafness neurosensory	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]
Ear pain	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]
Hypoacusis	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]
Inner ear disorder	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]
Tinnitus	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Vertigo	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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Endocrine 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]
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	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]
Eye 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]	7 (1.5)	[0.6 , 3.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Cataract	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]
Chalazion	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]
Conjunctival haemorrhage	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]
Dry eye	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]
Vision blurred	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]
Vitreous floaters	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]
Gastrointestinal disorders	54 (42.9)	[34.1 , 52.0]	27 (26.7)	[18.4 , 36.5]	17 (20.5)	[12.4 , 30.8]	68 (54.0)	[44.9 , 62.9]	356 (78.6)	[74.5 , 82.3]	317 (80.9)	[76.6 , 84.6]
Abdominal discomfort	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	15 (3.3)	[1.9 , 5.4]	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]
Abdominal distension	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]
Abdominal pain	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]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
Abdominal pain upper	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	21 (4.6)	[2.9 , 7.0]	17 (4.3)	[2.5 , 6.9]
Anal fissure haemorrhage	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]
Anal haemorrhage	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]
Angular cheilitis	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]
Cheilitis	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Chronic gastritis	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]
Constipation	23 (18.3)	[11.9 , 26.1]	10 (9.9)	[4.9 , 17.5]	7 (8.4)	[3.5 , 16.6]	31 (24.6)	[17.4 , 33.1]	276 (60.9)	[56.3 , 65.4]	255 (65.1)	[60.1 , 69.8]
Dental caries	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]
Diarrhoea	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	5 (5.0)	[1.6 , 11.2]	3 (3.6)	[0.8 , 10.2]	12 (9.5)	[5.0 , 16.0]	48 (10.6)	[7.9 , 13.8]	38 (9.7)	[7.0 , 13.1]
Dry mouth	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]
Duodenitis	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]
Dyspepsia	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]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Dysphagia	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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Enterocolitis	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]
Epigastric discomfort	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]
Faeces soft	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]
Gastritis	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]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]
Gastrointestinal inflammation	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]
Gastrooesophageal reflux disease	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]	7 (1.5)	[0.6 , 3.2]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Gingival pain	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]
Gingival swelling	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]
Haematochezia	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]
Haemorrhoidal haemorrhage	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]
Haemorrhoids	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Hypoaesthesia oral	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]
Irritable bowel syndrome	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]
Melaena	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	11 (8.7)	[4.4 , 15.1]	6 (5.9)	[2.2 , 12.5]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	15 (11.9)	[6.8 , 18.9]	72 (15.9)	[12.6 , 19.6]	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]
Odynophagia	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]
Oesophageal pain	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]
Oesophagitis	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	16 (3.5)	[2.0 , 5.7]	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]
Oral discomfort	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]
Oral dysaesthesia	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]
Oral pain	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]
Periodontal disease	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]
Proctalgia	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]
Stomatitis	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	5 (6.0)	[2.0 , 13.5]	11 (8.7)	[4.4 , 15.1]	41 (9.1)	[6.6 , 12.1]	30 (7.7)	[5.2 , 10.7]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Toothache	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]
Vomiting	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]	10 (2.2)	[1.1 , 4.0]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
General disorders and administration site conditions	44 (34.9)	[26.6 , 43.9]	26 (25.7)	[17.6 , 35.4]	21 (25.3)	[16.4 , 36.0]	62 (49.2)	[40.2 , 58.3]	194 (42.8)	[38.2 , 47.5]	149 (38.0)	[33.2 , 43.0]
Asthenia	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]
Chest pain	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Chills	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]
Fatigue	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]	7 (1.5)	[0.6 , 3.2]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Influenza like illness	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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Infusion site extravasation	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	15 (3.3)	[1.9 , 5.4]	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]
Infusion site phlebitis	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	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 extravasation	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Injection site induration	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	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	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]
Injection site reaction	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	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	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	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]
Localised oedema	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]
Malaise	21 (16.7)	[10.6 , 24.3]	10 (9.9)	[4.9 , 17.5]	7 (8.4)	[3.5 , 16.6]	29 (23.0)	[16.0 , 31.4]	104 (23.0)	[19.2 , 27.1]	78 (19.9)	[16.1 , 24.2]
Mucosal inflammation	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]
Non-cardiac chest pain	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]
Oedema	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	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]
Oedema peripheral	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Pain	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]
Peripheral swelling	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]
Pyrexia	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	24 (5.3)	[3.4 , 7.8]	19 (4.8)	[2.9 , 7.5]
Thirst	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]
Hepatobiliary disorders	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]	18 (4.0)	[2.4 , 6.2]	16 (4.1)	[2.4 , 6.5]
Hepatic function abnormal	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]
Hepatobiliary disease	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]
Hyperbilirubinaemia	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]
Liver disorder	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Allergy to chemicals	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]
Infections and infestations	10 (7.9)	[3.9 , 14.1]	6 (5.9)	[2.2 , 12.5]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	15 (11.9)	[6.8 , 18.9]	41 (9.1)	[6.6 , 12.1]	28 (7.1)	[4.8 , 10.2]
Appendicitis	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]
Bronchitis	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	7 (1.5)	[0.6 , 3.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Candida infection	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Conjunctivitis	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]
Cystitis	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]
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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Gingivitis	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]
Herpes zoster	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]
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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Localised 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]
Nasopharyngitis	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Oral candidiasis	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Oral herpes	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]
Paronychia	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 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Periodontitis	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]
Pharyngitis	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]
Pleural 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]
Pneumonia	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Respiratory 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]
Rhinitis	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]
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]
Tinea pedis	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]
Upper respiratory 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]
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]
Injury, poisoning and procedural complications	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	29 (6.4)	[4.3 , 9.1]	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]
Arthropod sting	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]
Contusion	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]
Fall	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]
Infusion related reaction	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]
Procedural pain	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]
Radiation oesophagitis	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]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]
Radiation skin injury	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	14 (3.1)	[1.7 , 5.1]	11 (2.8)	[1.4 , 5.0]
Wound complication	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]
Investigations	81 (64.3)	[55.3 , 72.6]	53 (52.5)	[42.3 , 62.5]	48 (57.8)	[46.5 , 68.6]	98 (77.8)	[69.5 , 84.7]	332 (73.3)	[69.0 , 77.3]	273 (69.6)	[64.8 , 74.2]
Alanine aminotransferase increased	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	29 (6.4)	[4.3 , 9.1]	25 (6.4)	[4.2 , 9.3]
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	12 (2.6)	[1.4 , 4.6]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Blood alkaline phosphatase increased	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]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Blood bilirubin increased	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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Blood cholesterol 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]
Blood creatinine increased	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	5 (6.0)	[2.0 , 13.5]	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	42 (9.3)	[6.8 , 12.3]	33 (8.4)	[5.9 , 11.6]
Blood glucose 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]
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Blood pressure 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]
Blood pressure increased	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]
Blood urea increased	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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Blood uric acid 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]
Blood urine present	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]
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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Electrocardiogram T wave abnormal	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]
Electrocardiogram T wave inversion	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]
Gamma-glutamyltransferase increased	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]	9 (2.0)	[0.9 , 3.7]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
Glucose urine present	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Liver function test 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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Lymphocyte count decreased	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	23 (5.1)	[3.2 , 7.5]	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]
Monocyte 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]
Neutrophil count decreased	61 (48.4)	[39.4 , 57.5]	45 (44.6)	[34.7 , 54.8]	39 (47.0)	[35.9 , 58.3]	77 (61.1)	[52.0 , 69.7]	251 (55.4)	[50.7 , 60.0]	205 (52.3)	[47.2 , 57.3]
Platelet count decreased	14 (11.1)	[6.2 , 17.9]	8 (7.9)	[3.5 , 15.0]	5 (6.0)	[2.0 , 13.5]	19 (15.1)	[9.3 , 22.5]	74 (16.3)	[13.1 , 20.1]	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]
Protein urine present	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]
Renal function test abnormal	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]
Weight 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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Weight increased	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	17 (3.8)	[2.2 , 5.9]	15 (3.8)	[2.2 , 6.2]
White blood cell count decreased	43 (34.1)	[25.9 , 43.1]	28 (27.7)	[19.3 , 37.5]	22 (26.5)	[17.4 , 37.3]	55 (43.7)	[34.8 , 52.8]	203 (44.8)	[40.2 , 49.5]	170 (43.4)	[38.4 , 48.4]
White blood cell count increased	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Metabolism and nutrition disorders	34 (27.0)	[19.5 , 35.6]	25 (24.8)	[16.7 , 34.3]	18 (21.7)	[13.4 , 32.1]	47 (37.3)	[28.9 , 46.4]	207 (45.7)	[41.0 , 50.4]	173 (44.1)	[39.2 , 49.2]
Decreased appetite	28 (22.2)	[15.3 , 30.5]	23 (22.8)	[15.0 , 32.2]	13 (15.7)	[8.6 , 25.3]	41 (32.5)	[24.5 , 41.5]	166 (36.6)	[32.2 , 41.3]	137 (34.9)	[30.2 , 39.9]
Dehydration	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]	15 (3.3)	[1.9 , 5.4]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]
Diabetes mellitus	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]
Electrolyte imbalance	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]
Hyperglycaemia	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	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]
Hyperkalaemia	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	4 (4.8)	[1.3 , 11.9]	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	14 (3.1)	[1.7 , 5.1]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]
Hyperphosphataemia	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]
Hypertriglyceridaemia	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]
Hyperuricaemia	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]
Hypoalbuminaemia	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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Hypocalcaemia	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]
Hypochloraemia	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]
Hypoglycaemia	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]
Hypokalaemia	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]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]
Hyponatraemia	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	33 (7.3)	[5.1 , 10.1]	31 (7.9)	[5.4 , 11.0]
Hypophosphataemia	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]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	12 (9.5)	[5.0 , 16.0]	38 (8.4)	[6.0 , 11.3]	29 (7.4)	[5.0 , 10.5]
Arthritis	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]
Back pain	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]	15 (3.3)	[1.9 , 5.4]	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]
Bone pain	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]
Flank pain	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]
Haemarthrosis	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]
Limb discomfort	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]
Lumbar spinal stenosis	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]
Muscle tightness	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]
Muscular weakness	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]
Musculoskeletal chest pain	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]
Musculoskeletal pain	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Myalgia	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]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Neck pain	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]
Pain in extremity	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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Nervous system disorders	23 (18.3)	[11.9 , 26.1]	18 (17.8)	[10.9 , 26.7]	7 (8.4)	[3.5 , 16.6]	39 (31.0)	[23.0 , 39.8]	94 (20.8)	[17.1 , 24.8]	60 (15.3)	[11.9 , 19.3]
Altered state of consciousness	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]
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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Dizziness	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	10 (2.2)	[1.1 , 4.0]	6 (1.5)	[0.6 , 3.3]
Dizziness postural	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]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Dysgeusia	11 (8.7)	[4.4 , 15.1]	6 (5.9)	[2.2 , 12.5]	3 (3.6)	[0.8 , 10.2]	17 (13.5)	[8.1 , 20.7]	39 (8.6)	[6.2 , 11.6]	25 (6.4)	[4.2 , 9.3]
Headache	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	11 (8.7)	[4.4 , 15.1]	33 (7.3)	[5.1 , 10.1]	23 (5.9)	[3.8 , 8.7]
Hypertonia	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]
Intercostal neuralgia	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]
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]
Neuropathy peripheral	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]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Peripheral motor neuropathy	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]
Peripheral sensory neuropathy	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	8 (1.8)	[0.8 , 3.4]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Presyncope	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]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Somnolence	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]
Syncope	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]
Taste disorder	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]
Tremor	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]
Psychiatric disorders	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	46 (10.2)	[7.5 , 13.3]	39 (9.9)	[7.2 , 13.3]
Defiant behaviour	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]
Delirium	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]
Insomnia	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	43 (9.5)	[7.0 , 12.6]	36 (9.2)	[6.5 , 12.5]
Somatic symptom disorder	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]
Renal and urinary disorders	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	36 (7.9)	[5.6 , 10.8]	28 (7.1)	[4.8 , 10.2]
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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Glycosuria	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Haematuria	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 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Nephrolithiasis	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]
Pollakiuria	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]
Proteinuria	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	18 (4.0)	[2.4 , 6.2]	12 (3.1)	[1.6 , 5.3]
Renal impairment	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]	10 (2.2)	[1.1 , 4.0]	9 (2.3)	[1.1 , 4.3]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (30.2)	[22.3 , 39.0]	19 (18.8)	[11.7 , 27.8]	14 (16.9)	[9.5 , 26.7]	45 (35.7)	[27.4 , 44.7]	184 (40.6)	[36.1 , 45.3]	155 (39.5)	[34.7 , 44.6]
Aspiration	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]
Atelectasis	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]
Chronic obstructive pulmonary disease	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]
Cough	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Dysaesthesia pharynx	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	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]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Dysphonia	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Dyspnoea	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]
Epistaxis	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	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]	3 (0.7)	[0.1 , 1.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Hiccups	30 (23.8)	[16.7 , 32.2]	17 (16.8)	[10.1 , 25.6]	13 (15.7)	[8.6 , 25.3]	36 (28.6)	[20.9 , 37.3]	159 (35.1)	[30.7 , 39.7]	137 (34.9)	[30.2 , 39.9]
Hypoxia	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]
Laryngeal discomfort	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]
Laryngeal pain	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]
Nasal congestion	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]
Nasal dryness	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]
Oropharyngeal pain	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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Pharyngeal inflammation	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]
Pleural effusion	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	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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Productive cough	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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (16.7)	[10.6 , 24.3]	10 (9.9)	[4.9 , 17.5]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	27 (21.4)	[14.6 , 29.6]	97 (21.4)	[17.7 , 25.5]	76 (19.4)	[15.6 , 23.7]
Alopecia	9 (7.1)	[3.3 , 13.1]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	10 (7.9)	[3.9 , 14.1]	34 (7.5)	[5.3 , 10.3]	24 (6.1)	[4.0 , 9.0]
Blister	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]
Dermatitis	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dermatitis acneiform	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dermatitis bullous	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]
Drug eruption	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]
Dry skin	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	13 (2.9)	[1.5 , 4.9]	10 (2.6)	[1.2 , 4.6]
Eczema	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	10 (2.2)	[1.1 , 4.0]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
Erythema	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]
Hyperkeratosis	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]
Nail discolouration	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]
Palmar erythema	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]
Pruritus	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	9 (2.0)	[0.9 , 3.7]	7 (1.8)	[0.7 , 3.6]
Rash	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	18 (4.0)	[2.4 , 6.2]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]
Rash maculo-papular	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]
Rash pruritic	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]
Skin erosion	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]
Skin exfoliation	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]
Urticaria	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Xeroderma	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]
Vascular disorders	8 (6.3)	[2.8 , 12.1]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	12 (9.5)	[5.0 , 16.0]	46 (10.2)	[7.5 , 13.3]	34 (8.7)	[6.1 , 11.9]
Deep vein thrombosis	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]
Flushing	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	4 (1.0)	[0.3 , 2.6]
Haematoma	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]
Hot flush	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 2.7.6.20.2.5.1.2-2　有害事象の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Hypertension	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	17 (3.8)	[2.2 , 5.9]	13 (3.3)	[1.8 , 5.6]
Hypotension	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Internal haemorrhage	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]
Phlebitis	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	7 (1.5)	[0.6 , 3.2]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Vascular pain	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]
Vasculitis	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	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]

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 12.2.2.2-1 改変

表 2.7.6.20.2.5.1.2-3　副作用の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）

	Treatment-Related Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Any Treatment-Related Adverse Events	18 (14.3)	[8.7 , 21.6]	14 (13.9)	[7.8 , 22.2]	8 (9.6)	[4.3 , 18.1]	24 (19.0)	[12.6 , 27.0]	106 (23.4)	[19.6 , 27.6]	87 (22.2)	[18.2 , 26.6]
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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
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]
Ventricular extrasystoles	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]
Ear and labyrinth 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]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Tinnitus	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]
Gastrointestinal disorders	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	4 (4.0)	[1.1 , 9.8]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	10 (7.9)	[3.9 , 14.1]	62 (13.7)	[10.7 , 17.2]	53 (13.5)	[10.3 , 17.3]
Abdominal distension	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]
Abdominal pain	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]
Abdominal pain upper	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]
Cheilitis	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]
Constipation	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	3 (3.0)	[0.6 , 8.4]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	6 (4.8)	[1.8 , 10.1]	49 (10.8)	[8.1 , 14.0]	44 (11.2)	[8.3 , 14.8]
Diarrhoea	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dry mouth	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]
Faeces soft	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]
Gastritis	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]
Gastrooesophageal reflux disease	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]
Oral pain	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]
Stomatitis	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	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	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]
Fatigue	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]
Infusion site extravasation	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 pain	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]

表 2.7.6.20.2.5.1.2-3　副作用の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Treatment-Related Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and Repeated-Dose)		(Single-Dose)	
System Organ Class												
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 (%)
Malaise	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]
Hepatobiliary 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]
Hepatic function abnormal	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]
Hepatobiliary disease	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]
Liver disorder	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]
Investigations	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	17 (3.8)	[2.2 , 5.9]	14 (3.6)	[2.0 , 5.9]
Alanine aminotransferase 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]	5 (1.1)	[0.4 , 2.6]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Aspartate aminotransferase increased	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]
Blood alkaline phosphatase 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]
Blood bilirubin 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]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
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]
Electrocardiogram QT prolonged	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]
Gamma-glutamyltransferase 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]
Glucose urine present	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]
Protein urine present	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]
Weight 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]
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	1 (1.0)	[0.0 , 5.4]	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]
Decreased appetite	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]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dehydration	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]
Electrolyte imbalance	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 2.7.6.20.2.5.1.2-3　副作用の項目ごとの発現割合：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

	Treatment-Related Adverse Events											
	Pro-NETU(Repeated-Dose)								Total		Pro-NETU	
	Course 1		Course 2		Course 3		Total		(Single-Dose and		(Single-Dose)	
System Organ Class									Repeated-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 (%)
Hyperglycaemia	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]
Hypertriglyceridaemia	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]
Hypoalbuminaemia	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]
Hypokalaemia	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]
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	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	1 (1.2)	[0.0 , 6.5]	4 (3.2)	[0.9 , 7.9]	11 (2.4)	[1.2 , 4.3]	8 (2.0)	[0.9 , 4.0]
Dizziness	0 (0.0)	[0.0 , 2.9]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	4 (0.9)	[0.2 , 2.2]	2 (0.5)	[0.1 , 1.8]
Dysgeusia	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	0 (0.0)	[0.0 , 3.6]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (0.4)	[0.1 , 1.6]	1 (0.3)	[0.0 , 1.4]
Headache	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]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	5 (1.3)	[0.4 , 3.0]
Renal and urinary 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]	1 (0.2)	[0.0 , 1.2]	0 (0.0)	[0.0 , 0.9]
Proteinuria	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]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	6 (5.9)	[2.2 , 12.5]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	27 (6.0)	[4.0 , 8.6]	20 (5.1)	[3.1 , 7.8]
Hiccups	5 (4.0)	[1.3 , 9.0]	6 (5.9)	[2.2 , 12.5]	2 (2.4)	[0.3 , 8.4]	7 (5.6)	[2.3 , 11.1]	26 (5.7)	[3.8 , 8.3]	19 (4.8)	[2.9 , 7.5]
Oropharyngeal pain	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]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.6)	[0.2 , 5.6]	2 (2.0)	[0.2 , 7.0]	0 (0.0)	[0.0 , 4.3]	3 (2.4)	[0.5 , 6.8]	6 (1.3)	[0.5 , 2.9]	3 (0.8)	[0.2 , 2.2]
Dermatitis	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]
Drug eruption	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]
Dry skin	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]
Eczema	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]
Urticaria	1 (0.8)	[0.0 , 4.3]	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]
Vascular 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]
Flushing	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]
Hypertension	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]
Vasculitis	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]

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 12.2.2.2-1 改変

2.7.6.20.2.5.1.3　最大 4 コースまでの繰り返し投与

(1)　有害事象の要約

最大 4 コースまで本剤を繰り返し投与した場合の有害事象の要約を表 2.7.6.20.2.5.1.2-1 に示した.

最大 4 コースまで本剤を繰り返し投与された患者（453 名：単回投与パートの Pro-NETU 群で本剤を投与された 392 名，及び単回投与パートのホスアプレピタント群でホスアプレピタントを投与され，繰り返し投与パートで本剤を投与された 61 名）の有害事象の発現割合は 99.1%（449/453 名）であり，副作用の発現割合は 23.4%（106/453 名）であった.

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 65.8%（298/453 名）であり，グレード 3 以上の副作用の発現割合は 2.4%（11/453 名）であった.

重篤な有害事象は 12.8%（58/453 名，62 件）に発現したが，重篤な副作用は認められなかった.

試験中止に至った有害事象は 0.4%（2/453 名，3 件）に認められたが，いずれの事象も因果関係が否定された.

(2)　有害事象及び副作用の発現割合

最大 4 コースまで本剤を繰り返し投与した場合の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.20.2.5.1.2-2 に示した.

発現割合が 10%以上であった有害事象は，便秘［60.9%（276/453 名）］，好中球数減少［55.4%（251/453 名）］，白血球数減少［44.8%（203/453 名）］，食欲減退［36.6%（166/453 名）］，しゃっくり［35.1%（159/453 名）］，倦怠感［23.0%（104/453 名）］，血小板数減少［16.3%（74/453 名）］，悪心［15.9%（72/453 名）］，貧血［11.5%（52/453 名）］，下痢［10.6%（48/453 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.

発現割合が 5%以上であった副作用は便秘［10.8%（49/453 名）］及びしゃっくり［5.7%（26/453 名）］であり，発現した主な副作用は NK_1 受容体拮抗薬で報告されている事象であり，本剤で特徴的に発現している事象は認められなかった．本剤を最大 4 コース繰り返し投与しても，臨床的に問題となる副作用は認められなかった.

過敏症に関連した有害事象［SMQ：過敏症（narrow）］のうち副作用は，1.1%（5/453 名）に発現し，その内訳は湿疹 2 名，蕁麻疹，薬疹及び皮膚炎各 1 名であった．いずれもグレード 1 又は 2 で非重篤と判断され，試験中止には至らなかった．また，薬疹の 1 名を除き，試験期間中に回復した．薬疹の 1 名は適切な処置により次コースの抗悪性腫瘍薬が投与可能となったため，未回復のまま安全性の追跡は打ち切りとなった.

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）］のうち副作用は，2.9%（13/453 名）に発現し，その内訳は ALT 増加 5 名，AST 増加，血中ビリルビン増加及び肝障害各 2 名，γ-GTP 増加，肝機能異常及び肝胆道系疾患各 1 名であった．いずれもグレード 1 又は 2（非重篤）と判断され，AST 増加及び肝胆道系疾患各 1 名を除き，試験期間中に回復又は軽快し，試験中止には至らなかった．なお，AST 増加の 1 名は次コースの抗悪性腫瘍薬が投与されたため，安全性の追跡が未回復のまま打ち切りとなった．AST 増加は適切な処置により，次コースの抗悪性腫瘍薬を投与することが可能であった．また，肝胆道系疾患の 1 名は回復又は軽快に至っていないが，症状が安定している状態又はこれ以上の回復が見込めないと判断され，安全性の追跡が終了された．肝胆道系疾患はグレード 1 の事象であり，治療を要さなかった.

2.7.6.20.2.5.2　注射部位反応

2.7.6.20.2.5.2.1　単回投与パート

有害事象としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.20.2.5.2.1-1 に，副作用としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.20.2.5.2.1-2 に示した．なお，注射部位反応は，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て集計した．

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），副作用の発現割合は Pro-NETU 群の 0.3%（1/392 名）に対しホスアプレピタント群では 3.6%（14/393 名）であり，因果関係に関わらずホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群の発現割合は有意に低かった（p < .001）．また，発現割合が最も高かった注射部位反応に関連した有害事象は，両群ともに注射部位疼痛であり，ホスアプレピタント群に比べ Pro-NETU 群で有意に低かった［Pro-NETU 群：5.6%（22/392 名），ホスアプレピタント群：13.2%（52/393 名），p < .001］.

表 2.7.6.20.2.5.2.1-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：単回投与パート（10057030）

		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	P Value *
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

表 2.7.6.20.2.5.2.1-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：単回投与パート（10057030）（続き）

		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	P Value *
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 2.7.6.20.2.5.2.1-2　副作用の重症度別集計（注射部位反応）：単回投与パート（10057030）

		Pro-NETU (N=392)		Fosaprepitant (N=393)		
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		N (%)	95% CI (%)	N (%)	95% CI (%)	P Value *
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

2.7.6.20.2.5.2.2　繰り返し投与パート

有害事象としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.20.2.5.2.2-1 に，副作用としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.20.2.5.2.2-2 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，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 13.3%（11/83 名）であり，副作用の発現割合は 3 コースの 1.2%（1/83 名）のみであった．各コースの注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合は，同程度であった．また，単回投与パートとも同程度であり，本剤の繰り返し投与によって注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった．

表 2.7.6.20.2.5.2.2-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：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		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		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]
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]

表 2.7.6.20.2.5.2.2-1　有害事象の重症度別集計（注射部位反応）：繰り返し投与パート（10057030）（続き）

		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 (%)
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 2.7.6.20.2.5.2.2-2　副作用の重症度別集計（注射部位反応）：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		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

2.7.6.20.2.5.2.3　最大 4 コースまでの繰り返し投与

最大 4 コースまで本剤を繰り返し投与した場合の注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.20.2.5.2.2-1 及び表 2.7.6.20.2.5.2.2-2 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 15.7%（71/453 名）であり，副作用の発現割合は 0.4%（2/453 名）であった．本剤を最大 4 コース繰り返し投与しても，注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった.

2.7.6.20.2.5.3　死亡・重篤な有害事象及び重要な有害事象

重篤な有害事象の臨床経過の詳細は第 5.3.5.1.2 項 14.3.3 に示した.

2.7.6.20.2.5.3.1　単回投与パート

死亡に至った有害事象は認められなかった.

重篤な有害事象は，Pro-NETU 群で 11.7%（46/392 名，48 件），ホスアプレピタント群で 9.4%（37/393 名，44 件）に認められた．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，ホスアプレピタント群の 2 名に 2 件（虚血性大腸炎及び多形紅斑）であった.

試験中止に至った有害事象は，ホスアプレピタント群で 0.8%（3/393 名，4 件）に認められたが，いずれの事象も因果関係が否定された.

2.7.6.20.2.5.3.2　繰り返し投与パート

死亡に至った有害事象は認められなかった.

重篤な有害事象は，1 コースで 6.3%（8/126 名），2 コースで 3.0%（3/101 名），3 コースで 2.4%（2/83 名）に認められ，発現割合が高い重篤な有害事象（3%以上）は発熱性好中球減少症（1 コース）であった．重篤な副作用は認められなかった．各コースの重篤な有害事象の発現割合は同程度であり，本剤の繰り返し投与によって重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった.

試験中止に至った有害事象は，1 コースで 0.8%（1/126 名，悪心及び嘔吐），2 コースで 1.0%（1/101 名，肺炎）に認められたが，いずれの事象も因果関係が否定された．各コースの試験中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった.

2.7.6.20.2.5.3.3　最大 4 コースまでの繰り返し投与

重篤な有害事象は 12.8%（58/453 名）に認められたが，死亡に至った有害事象，重篤な副作用は認められなかった.

試験中止に至った有害事象は 0.4%（2/453 名）に認められたが，試験中止に至った副作用は認められなかった.

2.7.6.20.2.5.4　臨床検査値

2.7.6.20.2.5.4.1　単回投与パート

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）に該当した患者は両群でみられず，薬剤性肝障害を示唆する臨床的に問題となる異常所見は認められなかった.

治験薬投与後にグレード 3 以上となった臨床検査値異常（発現割合 1%以上）は，Pro-NETU 群で好中球数減少（53.8%），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%）カリウム低下（1.3%）及びヘモグロビン減少（1.0%）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あった．ベースラインと比べて臨床的に問題となる変動は認められなかった．

2.7.6.20.2.5.4.2　　繰り返し投与パート

Potential Hy's Law の基準に該当した患者はみられず，本剤の繰り返し投与によって薬剤性肝障害を示唆する臨床的に問題となる異常所見は認められなかった．

治験薬投与後にグレード 3 以上となった臨床検査値異常（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かった．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あり，本剤の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．ベースラインと比べて臨床的に問題となる変動は認められなかった．

2.7.6.20.2.5.5　　バイタルサイン

単回投与パート及び繰り返し投与パートの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認められなかった．

2.7.6.20.2.5.6　　12 誘導心電図

2.7.6.20.2.5.6.1　　単回投与パート

治験担当医師により臨床的に問題があると判断された ECG 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，このうち，心房細動 1 名及び QT 延長 1 名が副作用と判断された．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，このうち，QT 延長 2 名及び心房細動 2 名が副作用と判断された．両群で認められた ECG 異常所見は，グレード 1 又は 2 で非重篤であり，いずれも回復し，試験中止に至らなかった．

2.7.6.20.2.5.6.2　　繰り返し投与パート

治験担当医師により臨床的に問題があると判断された ECG 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，このうち 2 コースに発現した 1 名が副作用と判断された．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．

2.7.6.20.2.6　　結論

HEC 投与患者を対象に PALO 及び DEX 併用下で本剤を単回点滴静脈内投与した結果，主要評価項目である全期間 CR 率のホスアプレピタントに対する本剤の非劣性が検証された．遅発期悪心を含めたその他の有効性評価項目は，NK_1 受容体拮抗薬の寄与が大きい遅発期及び全期間で，

ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群の方が一貫して高い傾向が認められた．更に，本剤を繰り返し点滴静脈内投与しても，有効性は減弱することなく維持されていると考えた．

また，本剤を単回及び繰り返し点滴静脈内投与したときの安全性は良好であった．注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合は，単回点滴静脈内投与時ではホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で有意に低く，本剤の繰り返し点滴静脈内投与によって発現割合が増加する傾向も認められなかったことから，本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いと考えた．

2.7.6.21　10057040 試験

2.7.6.21.1　試験方法概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>高度催吐性抗悪性腫瘍薬（ドキソルビシン／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（CONSOLE-BC 試験）</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>5 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2019 年 4 月[redacted]日（最初の患者の同意取得日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 3 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）の安全性（副作用の発現割合）を検討する
<u>副次目的</u>
本剤のその他の安全性及び有効性を検討する</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>中央登録，多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行群間試験
割付調整因子を年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）及び施設とし，Pro-NETU 群又はホスアプレピタント群のいずれかに 1：1 の割合で患者を割り付けた．
なお，ホスアプレピタント群は参考群として設定した．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：100 名（治験薬投与例として各群 48 名，計 96 名）
解析時：
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>Pro-NETU</td><td>ホスアプレピタント</td></tr>
<tr><td>登録例（102 名）</td><td>52 名</td><td>50 名</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例（102 名）</td><td>52 名</td><td>50 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）（100 名）</td><td>51 名</td><td>49 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>以下の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた．
(1)　本試験への参加について文書により同意した
(2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上
(3)　悪性腫瘍と診断され，化学療法未施行例又は「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度 ＜30%）に分類されている薬剤が投与された
ただし，内分泌療法によるホルモン剤の使用，がん治療目的以外の抗悪性腫瘍薬の使用は化学療法とみなさない
(4)　下記の高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）を含む化学療法が計画され，実施することが適切と治験担当医師に判断されている
・　ドキソルビシン ＋ シクロホスファミド（AC）
・　エピルビシン ＋ シクロホスファミド（EC）
(5)　Performance status（PS：Eastern Cooperative Oncology Group scale）が 0～1 である
(6)　妊娠可能な女性は登録前 7 日以内の妊娠検査（尿又は血清）で陰性である（妊娠の可能性がない女性とは，子宮摘出，両側卵管切除，又は両側卵巣摘出術を受けた女</td></tr>
</table>

	性，若しくは他の医学的原因がなく 12 ヶ月間にわたり月経のない女性と定義する） (7) 登録前 7 日以内の臨床検査で下記の基準を満たしている ・ 好中球数 ≥1500 /mm^3 ・ 血小板数 ≥100000 /mm^3 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） < 施設基準値上限 ×2.5 （肝転移が画像上確認されている場合は < 施設基準値上限 ×5.0） ・ 総ビリルビン ≤ 施設基準値上限 ×1.5 ・ 血清クレアチニン ≤ 施設基準値上限 ×1.5 (8) 本試験で規定された来院スケジュールと試験手順を遵守する意思があり，遵守が可能である
除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外した. (1) 症候性の脳転移を有する，又は脳転移若しくは頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する (2) 薬物治療を要するてんかん発作を有する ただし，症状が安定しており，予防的に抗痙攣薬を投与している患者は除く (3) 登録前 14 日以内に腹水，胸水又は心嚢液に対して治療的穿刺を実施した，又は治療的穿刺を要する腹水，胸水又は心嚢液が貯留している (4) 消化管狭窄（食道狭窄，噴門部狭窄，幽門部狭窄，腸管閉塞等）を有する (5) 嘔吐性事象（嘔吐，空嘔吐）又は悪心が登録前 1 日以内に認められる (6) 登録前 3 ヶ月以内に以下のような疾患と診断された又は臨床症状を有する l) 重度の心伝導障害（完全房室ブロック，左脚ブロック等） m) 治療を要する又は重度の心臓弁膜症 n) 心膜疾患 o) 心室性不整脈（心室性期外収縮，心室性頻拍，心室細動等） p) コントロール困難な高血圧 q) 脳血管障害（ただし，無症状で患者の安全性に影響がないと判断される疾患を除く） r) 間質性肺炎又は肺線維症 s) 消化管の活動性潰瘍 t) 腸管麻痺 (7) 以下のような疾患と診断されたことがある a) 心筋梗塞 b) 心不全［New York Heart Association（NYHA）クラスは問わない］ (8) Torsades de pointes（多形性心室頻拍）の既往歴又はこの危険因子［Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）グレード 3 以上の低カリウム血症の合併等］を有する (9) 治験実施計画書で規定されたデキサメタゾン（DEX）の投与が困難と判断される感染症，糖尿病等を合併している

	(10) 登録前 7 日以内の 12 誘導心電図（ECG）において，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF） ＞480 msec である，又は異常所見が認められ，新たに治療を要する (11) 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬又は DEX に起因するアレルギー反応の既往歴を有する (12) 過去に Neurokinin 1（NK$_1$）受容体拮抗薬の投与を受けた (13) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）の公表について（平成 26 年 7 月 8 日）」に記載されたシトクロム P450（CYP）3A4 を阻害又は誘導する薬剤を以下の期間に投与した ・ 強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬：登録前 7 日以内 ・ 強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬：登録前 28 日以内 (14) 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬を登録前 7 日以内に投与した (15) 以下の制吐作用を有する薬剤を登録前 2 日以内に投与した．ただし，局所作用を目的とした使用は除く ・ ドパミン受容体拮抗薬 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤（ただし，不眠に対する超短時間型作働薬の頓用を除く） ・ フェノチアジン系薬剤 ・ ブチロフェノン系薬剤 ・ セロトニン・ドパミン遮断薬 ・ 第 1 世代抗ヒスタミン薬 ・ その他（スコポラミン，オランザピン，ミルタザピン，オクトレオチド，モサプリド） (16) 副腎皮質ステロイドを登録前 3 日以内に投与した．ただし，副腎皮質ステロイドの局所作用を目的とした使用は除く (17) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を登録前 2 日以内に投与した (18) 麻薬製剤を登録前 7 日以内に投与した，又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロールが不良である．ただし，登録前 8 日以前から用法・用量を変更せずに継続して使用している場合を除く． (19) 手術又は放射線療法を登録前 7 日以内に実施した，又は観察期間中に実施する予定がある．ただし，四肢に対する放射線照射を除く． (20) 他の治験薬の投与を登録前 28 日以内に受けた (21) 妊婦，授乳婦及び生殖能力のある女性で，試験期間中及び治験薬の最終投与から 1 ヶ月後までの期間に適切に避妊することに同意しない (22) 本試験の手順（治験日記の記載など）に関して協力する能力又は意思がない (23) 本試験の患者として不適当であると治験担当医師が判断した
用法・用量 ロット番号	**用法・用量** 割り付けられた投与群に従い，治験薬の投与開始時刻を起点として，以下のように投与した．なお，治験薬は末梢静脈から投与した． 【Pro-NETU 群】

	治験薬投与日（Day 1）に，ホスアプレピタントのプラセボを 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．続けて，本剤 235 mg，パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.75 mg 及び DEX 9.9 mg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．本剤 235 mg 投与開始 30 分（± 5 分）後（本剤 235 mg 投与終了以降）に AC/EC の投与を開始した． 【ホスアプレピタント群】 治験薬投与日（Day 1）に，ホスアプレピタント 150 mg を 30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．続けて，本剤のプラセボ，PALO 0.75 mg 及び DEX 9.9 mg を混合し，30 分（± 5 分）かけて点滴静脈内投与した．本剤のプラセボ投与開始 30 分（± 5 分）後（本剤のプラセボ投与終了以降）に AC/EC の投与を開始した． 本試験で使用した治験薬（本剤及びホスアプレピタント）は識別可能であるため，治験薬を封緘した状態の中箱の識別不能性を確認し，いずれも外観上識別不能であった．なお，治験薬調製者は非盲検下で治験薬の調製を行い，調製後は盲検化した治験薬を治験担当医師又は治験協力者に払い出した． **ロット番号** 本剤 235 mg：18J84 本剤のプラセボ：18J74 ホスアプレピタント 150 mg：750FA ホスアプレピタントのプラセボ：18J741
治療期間	1 日間
評価基準	**安全性の評価：** 【主要評価項目】副作用の発現割合 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），注射部位反応，バイタルサイン，ECG 所見及び身体所見を評価した．有害事象の重症度は CTCAE version 5.0 を用いて評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり **有効性の評価：** 有効性観察期間は AC/EC 投与開始から 120 時間後までとした． 有効性評価項目の定義 ・ 嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していない．悪心の程度は問わない． ・ Complete Protection（CP：嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していないかつ悪心がない又は程度が軽度である ・ Total Control（TC：嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし）：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がなく，制吐処置を実施していないかつ悪心がない

<table>
<tr><td></td><td>
・　嘔吐性事象なし：規定の期間中に嘔吐性事象の発現がない
・　悪心なし：規定の期間中に悪心がない
・　有意な悪心なし：規定の期間中に悪心がない又は軽度である
・　制吐処置なし：規定の期間中に制吐処置がない
・　治療成功期間（TTF：初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）：Day 1 の AC/EC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象の発現又は制吐処置の実施のいずれか早い時間
・　初回嘔吐性事象発現までの時間：Day 1 の AC/EC 投与開始時刻を起点として，最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間
・　初回制吐処置実施までの時間：Day 1 の AC/EC 投与開始時刻を起点として，制吐処置を実施するまでの時間
・　悪心の程度（悪心なし，軽度，中等度，高度）

【主な副次評価項目】
・　全期間（AC/EC 投与開始後 0～120 時間），急性期（AC/EC 投与開始後 0～24 時間）及び遅発期（AC/EC 投与開始後 24～120 時間）の CR 率
・　全期間，急性期及び遅発期の CP 率
・　全期間，急性期及び遅発期の TC 率
・　全期間，急性期及び遅発期の嘔吐性事象なしの患者の割合
・　全期間，急性期及び遅発期の悪心なしの患者の割合
・　全期間，急性期及び遅発期の制吐処置なしの患者の割合
・　TTF
・　初回嘔吐性事象発現までの時間
・　初回制吐処置実施までの時間
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬を投与されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>治験薬投与例のうち，Day 1 に PALO，DEX 及び AC/EC が投与された患者の集団</td></tr>
</table>
安全性の解析：
治験薬投与例を対象として，投与群ごとに以下の安全性を解析した．
【主要評価項目】
・　副作用の発現例数及び発現割合を示した．
・　各患者の副作用項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現例数及び発現割合を示した．
【主な副次評価項目】
(1)　有害事象
</td></tr>
</table>

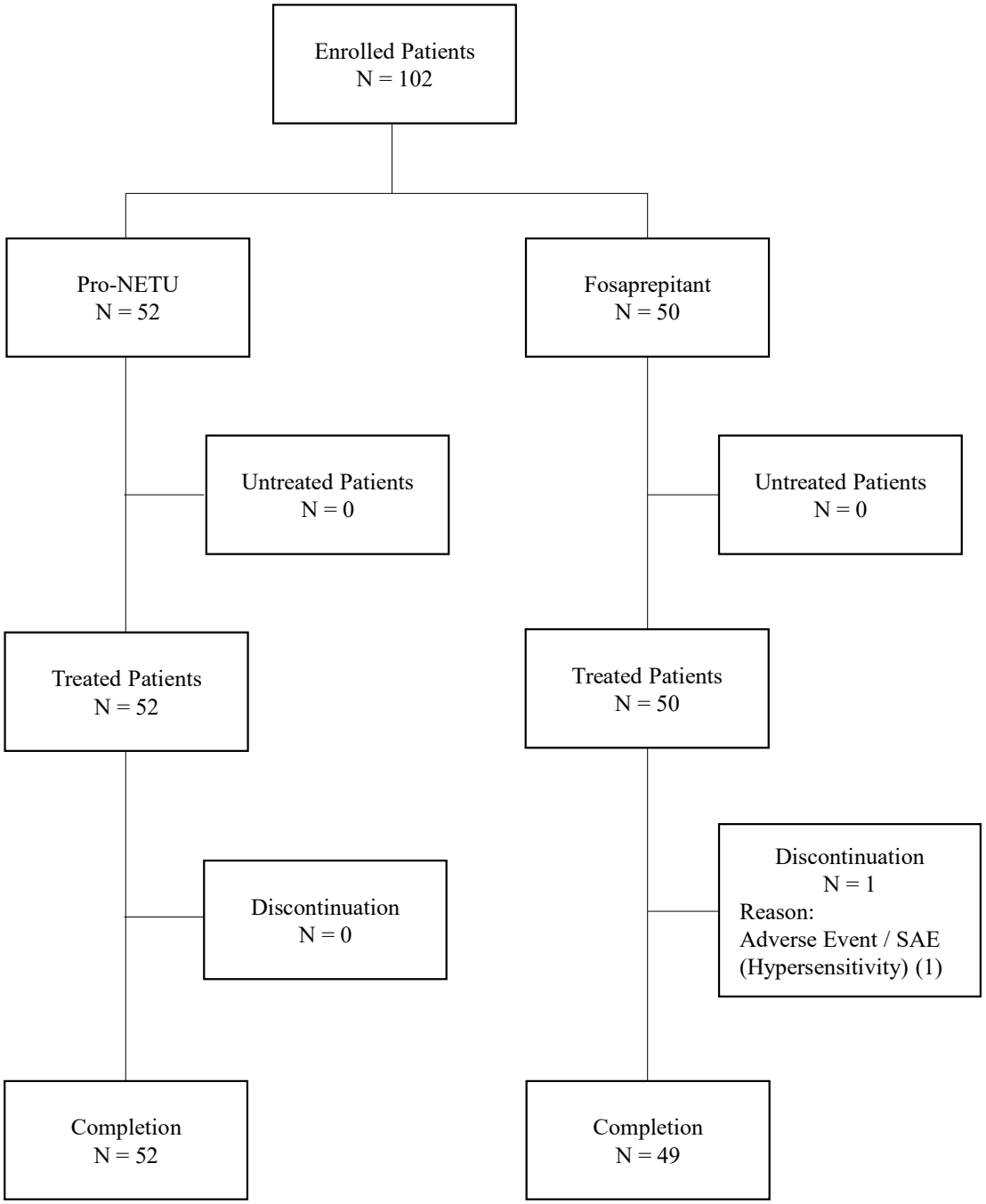
	・ 投与群ごとに主要評価項目の解析と同様の解析を行った． ・ 治験薬投与開始から有害事象の追跡終了までに生じたすべての有害事象について，種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰の一覧表を作成した． (2) 臨床検査値 ・ 投与群ごとに各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した． ・ 投与群ごとに CTCAE グレードのベースラインからの変化を要約した． ・ 投与群ごとに主な臨床検査項目の各患者の推移図を作成した． (3) 注射部位反応 注射部位反応について，投与群ごとに発現割合を算出した．また，それぞれの注射部位反応について，最高グレード別の集計を行った． **有効性の解析：** FAS を対象として，主に以下を解析した． なお，CR 率，CP 率，TC 率は各評価時点すべてで有効性評価項目の各条件に当てはまった患者の割合を指し，欠測した評価時点では条件に当てはまらなかったものとみなすこととした． (1) 年齢で標準化した AC/EC 投与開始後急性期，遅発期及び全期間の CR 率を投与群別に算出し，その 95% CI を推定した． (2) （1）の解析について，欠測値を Last observation carried forward（LOCF）にて補完した解析を実施した． (3) （1）の解析について，年齢で標準化しなかった場合も同様に実施した．また欠測値を LOCF にて補完した解析を実施した． (4) CP 率について，（3）と同様に解析した． (5) TC 率について，（3）と同様に解析した． (6) 嘔吐性事象なしの患者の割合について，（3）と同様に解析した． (7) 悪心なしの患者の割合について，（3）と同様に解析した． (8) 有意な悪心なしの患者の割合について，（3）と同様に解析した． (9) 制吐処置なしの患者の割合について，（3）と同様に解析した． (10) 悪心の程度について，各程度の患者割合を評価時点ごとに解析した． (11) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した． (12) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回嘔吐性事象発現までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した． (13) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて初回制吐処置実施までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

2.7.6.21.2 結果の概要

2.7.6.21.2.1 試験対象被験者

患者の内訳を図 2.7.6.21.2.1-1 に示した．

登録された患者 102 名は，Pro-NETU 群に 52 名，ホスアプレピタント群に 50 名が 1：1 の割合でランダムに割り付けられ，治験薬を投与された．そのうち，Pro-NETU 群の 52 名，ホスアプレピタント群の 49 名の計 101 名が試験を完遂した．



第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 図 10.1-1

図 2.7.6.21.2.1-1　患者の内訳（10057040）

2.7.6.21.2.2　　人口統計学的及び他の基準の特性

FAS での患者背景（人口統計学的基準値）を表 2.7.6.21.2.2-1 に，患者背景（疾患特性）を表 2.7.6.21.2.2-2 に示した．

FAS の患者背景は，すべて女性の乳癌患者であり，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は，いずれの投与群でも同程度であった．投与群間に差が認められた項目は，化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）に関

連するリスク因子である乗り物酔い及び喫煙歴，並びに手術歴の有無であり，乗り物酔いありの患者，非喫煙者，手術歴ありの患者それぞれで Pro-NETU 群が高かった．なお，治験薬投与例の患者背景も同様の傾向であった．

表 2.7.6.21.2.2-1　患者背景（人口統計学的基準値）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51) N (%)	Fosaprepitant (N=49) N (%)	Total (N=100) N (%)
Gender	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
Race	Asian	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic Group	Japanese	50 (98.0)	49 (100.0)	99 (99.0)
	Non Japanese	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Age(CRF) (years)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	55.7 (10.0)	54.7 (11.6)	55.2 (10.8)
	Median	55.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 63.0]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.5]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(CRF) (years)	<55	24 (47.1)	21 (42.9)	45 (45.0)
	55<=	27 (52.9)	28 (57.1)	55 (55.0)
Age(IWRS) (years)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	55.7 (10.0)	54.7 (11.6)	55.2 (10.8)
	Median	55.0	56.0	56.0
	IQR [Q1 , Q3]	[47.0 , 63.0]	[45.0 , 65.0]	[47.0 , 63.5]
	Range [Min , Max]	[34 , 79]	[30 , 77]	[30 , 79]
Age Category(IWRS) (years)	<55	24 (47.1)	21 (42.9)	45 (45.0)
	55<=	27 (52.9)	28 (57.1)	55 (55.0)
Height (cm)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	155.50 (4.29)	157.86 (6.49)	156.66 (5.58)
	Median	154.70	157.50	156.25
	IQR [Q1 , Q3]	[152.50 , 158.80]	[153.50 , 160.60]	[153.15 , 159.30]
	Range [Min , Max]	[145.5 , 165.2]	[142.7 , 174.4]	[142.7 , 174.4]
Weight (kg)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	58.61 (10.94)	58.96 (11.12)	58.78 (10.98)
	Median	57.10	55.90	56.00
	IQR [Q1 , Q3]	[50.30 , 68.50]	[50.10 , 66.10]	[50.20 , 67.50]
	Range [Min , Max]	[36.2 , 83.8]	[42.8 , 87.1]	[36.2 , 87.1]
BMI (kg/m^2)	N	51	49	100
	Mean (S.D.)	24.30 (4.81)	23.70 (4.51)	24.01 (4.65)
	Median	23.70	22.60	23.00
	IQR [Q1 , Q3]	[20.90 , 27.20]	[20.40 , 26.10]	[20.70 , 26.85]
	Range [Min , Max]	[15.2 , 39.1]	[17.3 , 35.9]	[15.2 , 39.1]

Analysis Set:Full Analysis Set
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.2-1

表 2.7.6.21.2.2-2　患者背景（疾患特性）（10057040）

Parameter	Categories and Statistics	Pro-NETU (N=51) N (%)	Fosaprepitant (N=49) N (%)	Total (N=100) N (%)
Pregnancy-related Vomiting	No	16 (31.4)	12 (24.5)	28 (28.0)
	Yes	30 (58.8)	30 (61.2)	60 (60.0)
	NA	5 (9.8)	7 (14.3)	12 (12.0)
Motion Sickness	No	23 (45.1)	27 (55.1)	50 (50.0)
	Yes	28 (54.9)	22 (44.9)	50 (50.0)
Drinking History	No	32 (62.7)	31 (63.3)	63 (63.0)
	Rarely (once per month)	9 (17.6)	12 (24.5)	21 (21.0)
	Occasionally (once per week)	3 (5.9)	3 (6.1)	6 (6.0)
	Regularly (once per day)	7 (13.7)	3 (6.1)	10 (10.0)
Smoking History	Non-smoker	40 (78.4)	31 (63.3)	71 (71.0)
	Stop smoking prior to 180days before Registration	4 (7.8)	9 (18.4)	13 (13.0)
	Stop smoking within 180days before Registration	1 (2.0)	5 (10.2)	6 (6.0)
	Smoker	6 (11.8)	4 (8.2)	10 (10.0)
Malignant Tumour	Breast	51 (100.0)	49 (100.0)	100 (100.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior Systemic Anti-cancer Therapies	No	44 (86.3)	44 (89.8)	88 (88.0)
	Yes	7 (13.7)	5 (10.2)	12 (12.0)
Surgery	No	23 (45.1)	27 (55.1)	50 (50.0)
	Yes	28 (54.9)	22 (44.9)	50 (50.0)
Radiotherapy	No	44 (86.3)	47 (95.9)	91 (91.0)
	Yes	7 (13.7)	2 (4.1)	9 (9.0)
Concomitant Antitumor Therapy	AC	22 (43.1)	21 (42.9)	43 (43.0)
	EC	29 (56.9)	28 (57.1)	57 (57.0)

Analysis Set:Full Analysis Set
Drinking History : Drinking History within 180 days before Registration
Smoking History : Smoking History within 180 days before Registration
Prior Systemic Anti-cancer Therapies : Prior Systemic Drug Therapies for Cancer
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.2-2

2.7.6.21.2.3　投与状況

治験薬投与例での治験薬，PALO，DEX，AC/EC 投与状況の要約を表 2.7.6.21.2.3-1 に示した.

表 2.7.6.21.2.3-1　治験薬，PALO，DEX，AC/EC 投与状況（10057040）

		Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
Administration / Parameter	Categories and Statistics	N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)	N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)
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]	-
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 2.7.6.21.2.3-1　治験薬，PALO，DEX，AC/EC 投与状況（10057040）（続き）

		Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
Administration / Parameter	Categories and Statistics	N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)	N (%)	Patients achieved treatment compliance (%)
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

2.7.6.21.2.4　安全性の結果

2.7.6.21.2.4.1　有害事象及び副作用

(1)　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.21.2.4.1-1 に示した.

有害事象は Pro-NETU 群で 100%（52/52 名），ホスアプレピタント群で 98.0%（49/50 名）（以下同順），副作用は 21.2%（11/52 名），22.0%（11/50 名）に発現した．また，グレード 3 以上の有害事象は 82.7%（43/52 名），72.0%（36/50 名），そのうち，副作用は 9.6%（5/52 名），0.0%（0/50 名）に発現した.

死亡に至った有害事象は認められなかった.

重篤な有害事象は Pro-NETU 群で 3.8%（2/52 名，2 件）に認められ，そのうちの 1 名 1 件で副作用と判断された．なお，ホスアプレピタント群では重篤な有害事象の発現は認められなかった.

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で 2.0%（1/50 名，1 件）に認められ，副作用と判断された.

表 2.7.6.21.2.4.1-1　有害事象の要約（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

(2)　有害事象の発現割合

有害事象の発現割合を表 2.7.6.21.2.4.1-2 に示した.

有害事象の発現割合（95% CI）は，Pro-NETU 群で100%（93.2%-100%，52/52 名），ホスアプレピタント群で98.0%（89.4%-99.9%，49/50 名）であった.

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の基本語（PT）別では，好中球数減少［Pro-NETU 群：82.7%（69.7%-91.8%，43/52 名），ホスアプレピタント群：80.0%（66.3%-90.0%，40/50 名）］（以下同順），白血球数減少［67.3%（52.9%-79.7%，35/52 名），72.0%（57.5%-83.8%，36/50 名）］，脱毛症［57.7%（43.2%-71.3%，30/52 名），60.0%（45.2%-73.6%，30/50 名）］，便秘［55.8%（41.3%-69.5%，29/52 名），60.0%（45.2%-73.6%，30/50 名）］，倦怠感［55.8%（41.3%-69.5%，29/52 名），44.0%（30.0%-58.7%，22/50 名）］，食欲減退［36.5%（23.6%-51.0%，19/52 名），44.0%（30.0%-58.7%，22/50 名）］，リンパ球数減少［30.8%（18.7%-45.1%，16/52 名），16.0%（7.2%-29.1%，8/50 名）］，悪心［28.8%（17.1%-43.1%，15/52 名），

26.0%（14.6%-40.3%，13/50 名）］，口内炎［23.1%（12.5%-36.8%，12/52 名），24.0%（13.1%-38.2%，12/50 名）］，頭痛［23.1%（12.5%-36.8%，12/52 名），14.0%（5.8%-26.7%，7/50 名）］，下痢［19.2%（9.6%-32.5%，10/52 名），12.0%（4.5%-24.3%，6/50 名）］，貧血［17.3%（8.2%-30.3%，9/52 名），12.0%（4.5%-24.3%，6/50 名）］，血小板数減少［13.5%（5.6%-25.8%，7/52 名），18.0%（8.6%-31.4%，9/50 名）］，味覚不全［11.5%（4.4%-23.4%，6/52 名），24.0%（13.1%-38.2%，12/50 名）］，発熱［9.6%（3.2%-21.0%，5/52 名），14.0%（5.8%-26.7%，7/50 名）］，注射部位疼痛［1.9%（0.0%-10.3%，1/52 名），16.0%（7.2%-29.1%，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．

表 2.7.6.21.2.4.1-2　有害事象の項目ごとの発現割合（10057040）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Any Adverse Events	52 (100.0)	[93.2 , 100.0]	49 (98.0)	[89.4 , 99.9]
Blood and lymphatic system disorders	12 (23.1)	[12.5 , 36.8]	8 (16.0)	[7.2 , 29.1]
Anaemia	9 (17.3)	[8.2 , 30.3]	6 (12.0)	[4.5 , 24.3]
Febrile neutropenia	4 (7.7)	[2.1 , 18.5]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Cardiac disorders	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Palpitations	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
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	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vertigo	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Gastrointestinal disorders	45 (86.5)	[74.2 , 94.4]	38 (76.0)	[61.8 , 86.9]
Abdominal discomfort	5 (9.6)	[3.2 , 21.0]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Abdominal pain	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Abdominal pain upper	4 (7.7)	[2.1 , 18.5]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Anal haemorrhage	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Constipation	29 (55.8)	[41.3 , 69.5]	30 (60.0)	[45.2 , 73.6]
Diarrhoea	10 (19.2)	[9.6 , 32.5]	6 (12.0)	[4.5 , 24.3]
Dry mouth	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Dyspepsia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Gastritis	4 (7.7)	[2.1 , 18.5]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Nausea	15 (28.8)	[17.1 , 43.1]	13 (26.0)	[14.6 , 40.3]
Proctalgia	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Stomatitis	12 (23.1)	[12.5 , 36.8]	12 (24.0)	[13.1 , 38.2]
Toothache	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Vomiting	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
General disorders and administration site conditions	31 (59.6)	[45.1 , 73.0]	34 (68.0)	[53.3 , 80.5]
Chest discomfort	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Chills	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Fatigue	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Feeling hot	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Infusion site extravasation	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]

表 2.7.6.21.2.4.1-2　有害事象の項目ごとの発現割合（10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Injection site erythema	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site extravasation	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site induration	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site pain	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	8 (16.0)	[7.2 , 29.1]
Injection site phlebitis	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injection site swelling	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Injection site vasculitis	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
Malaise	29 (55.8)	[41.3 , 69.5]	22 (44.0)	[30.0 , 58.7]
Oedema	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Pyrexia	5 (9.6)	[3.2 , 21.0]	7 (14.0)	[5.8 , 26.7]
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]
Infections and infestations	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Cystitis	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Gingivitis	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Oral herpes	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Upper respiratory tract infection	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Injury, poisoning and procedural complications	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Contusion	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Radiation skin injury	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Investigations	49 (94.2)	[84.1 , 98.8]	43 (86.0)	[73.3 , 94.2]
Alanine aminotransferase increased	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	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	16 (30.8)	[18.7 , 45.1]	8 (16.0)	[7.2 , 29.1]
Neutrophil count decreased	43 (82.7)	[69.7 , 91.8]	40 (80.0)	[66.3 , 90.0]
Platelet count decreased	7 (13.5)	[5.6 , 25.8]	9 (18.0)	[8.6 , 31.4]
White blood cell count decreased	35 (67.3)	[52.9 , 79.7]	36 (72.0)	[57.5 , 83.8]
White blood cells urine positive	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Metabolism and nutrition disorders	19 (36.5)	[23.6 , 51.0]	22 (44.0)	[30.0 , 58.7]
Decreased appetite	19 (36.5)	[23.6 , 51.0]	22 (44.0)	[30.0 , 58.7]
Hypoalbuminaemia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Hyponatraemia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (13.5)	[5.6 , 25.8]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
Arthralgia	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Back pain	4 (7.7)	[2.1 , 18.5]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Muscle spasms	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Myalgia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Nervous system disorders	20 (38.5)	[25.3 , 53.0]	18 (36.0)	[22.9 , 50.8]
Dizziness	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Dizziness postural	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Dysgeusia	6 (11.5)	[4.4 , 23.4]	12 (24.0)	[13.1 , 38.2]
Headache	12 (23.1)	[12.5 , 36.8]	7 (14.0)	[5.8 , 26.7]
Neuropathy peripheral	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Peripheral sensory neuropathy	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Presyncope	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Somnolence	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Taste disorder	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Psychiatric disorders	4 (7.7)	[2.1 , 18.5]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]

表 2.7.6.21.2.4.1-2　有害事象の項目ごとの発現割合（10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
Depressed mood	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Insomnia	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Renal and urinary disorders	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	4 (8.0)	[2.2 , 19.2]
Cystitis noninfective	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Dysuria	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Pollakiuria	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Proteinuria	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Metrorrhagia	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (9.6)	[3.2 , 21.0]	6 (12.0)	[4.5 , 24.3]
Cough	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Dysphonia	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Dyspnoea	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Hiccups	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Oropharyngeal pain	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
Rhinorrhoea	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (59.6)	[45.1 , 73.0]	31 (62.0)	[47.2 , 75.3]
Alopecia	30 (57.7)	[43.2 , 71.3]	30 (60.0)	[45.2 , 73.6]
Dermatitis contact	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Dry skin	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Eczema	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]
Erythema	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Nail discolouration	2 (3.8)	[0.5 , 13.2]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Urticaria	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vascular disorders	3 (5.8)	[1.2 , 15.9]	3 (6.0)	[1.3 , 16.5]
Hot flush	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	1 (2.0)	[0.1 , 10.6]
Hypertension	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vascular pain	1 (1.9)	[0.0 , 10.3]	0 (0.0)	[0.0 , 7.1]
Vasculitis	0 (0.0)	[0.0 , 6.8]	2 (4.0)	[0.5 , 13.7]

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

(3)　副作用の発現割合

副作用の発現割合を表 2.7.6.21.2.4.1-3 に示した.

主要評価項目である副作用の発現割合（95% CI）は，Pro-NETU 群で 21.2%（11.1%-34.7%, 11/52 名），ホスアプレピタント群で 22.0%（11.5%-36.0%，11/50 名）であった.

いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった副作用（PT 別）は，下痢［Pro-NETU 群：5.8%（1.2%-15.9%，3/52 名），ホスアプレピタント群：4.0%（0.5%-13.7%，2/50 名)］（以下同順），倦怠感・食欲減退・頭痛・蕁麻疹［いずれも 5.8%（1.2%-15.9%，3/52 名），0.0%（0.0%-7.1%，0/50 名)］，便秘［3.8%（0.5%-13.2%，2/52 名），6.0%（1.3%-16.5%，3/50 名)］，過敏症［3.8%（0.5%-13.2%，2/52 名），2.0%（0.1%-10.6%，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［いずれも 3.8%（0.5%-13.2%，2/52 名），0.0%（0.0%-7.1%，0/50 名)］，注射部位疼痛［0.0%（0.0%-6.8%，0/52 名），8.0%（2.2%-19.2%，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.

表 2.7.6.21.2.4.1-3　副作用の項目ごとの発現割合（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]

表 2.7.6.21.2.4.1-3　副作用の項目ごとの発現割合（10057040）（続き）

System Organ Class Preferred Term MedDRA (ver.23.0)	Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
	N (%)	95%CI (%)	N (%)	95%CI (%)
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

2.7.6.21.2.4.2　注射部位反応

有害事象としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.21.2.4.2-1 に，副作用としての注射部位反応の重症度別集計を表 2.7.6.21.2.4.2-2 に示した．なお，注射部位反応は，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て集計した．

注射部位反応に関連した有害事象の発現割合（95% CI）は，Pro-NETU 群で 5.8%（1.2%-15.9%，3/52 名），ホスアプレピタント群で 26.0%（14.6%-40.3%，13/50 名）であった．

PT 別の有害事象は，Pro-NETU 群では注射部位紅斑，注射部位疼痛，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，注射部位腫脹であった．そのうち，Pro-NETU 群では副作用と判断されたものはなく，ホスアプレピタント群では注射部位疼痛（4 件），注射部位血管炎（1 件）の計 5 件［10.0%（3.3%-21.8%），5/50 名］が副作用と判断された．

表 2.7.6.21.2.4.2-1　有害事象としての注射部位反応（重症度別集計）（10057040）

		Pro-NETU (N=52)		Fosaprepitant (N=50)	
Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		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]

表 2.7.6.21.2.4.2-1　有害事象としての注射部位反応（重症度別集計）（10057040）（続き）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=52) N (%)	Pro-NETU (N=52) 95%CI (%)	Fosaprepitant (N=50) N (%)	Fosaprepitant (N=50) 95%CI (%)
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 2.7.6.21.2.4.2-2　副作用としての注射部位反応（重症度別集計）（10057040）

Preferred Term MedDRA (ver.23.0)		Pro-NETU (N=52) N (%)	Pro-NETU (N=52) 95%CI (%)	Fosaprepitant (N=50) N (%)	Fosaprepitant (N=50) 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

2.7.6.21.2.4.3　死亡・重篤な有害事象及び重要な有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった.

重篤な有害事象は，Pro-NETU 群の 2 名に 2 件（悪心，蕁麻疹）認められた．蕁麻疹は治験担当医師により副作用と判断され，治療により事象発現から 6 日後に回復した.

試験中止に至った有害事象は，ホスアプレピタント群の 1 名に 1 件（過敏症）認められ，治験担当医師により副作用と判断された.

なお，重篤な有害事象の臨床経過の詳細を第 5.3.5.1.3 項 14.3.3 に示した.

2.7.6.21.2.4.4　臨床検査値

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みられず，薬剤性肝障害を示唆する臨床的に問題となる異常所見は認められなかった.

治験薬投与後にグレード 3 以上となった臨床検査値異常は，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あった．ベースラインと比べて臨床的に問題となる変動はなかった.

2.7.6.21.2.4.5　バイタルサイン

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はなかった.

2.7.6.21.2.4.6　　12 誘導心電図

臨床的に問題があると判断された ECG 所見は，Pro-NETU 群では QT 延長（1 名），心房細動（1 名，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（1 名），上室性期外収縮（1 名）であった．このうち，QT 延長，心室性期外収縮，上室性期外収縮が副作用と判断された．

2.7.6.21.2.5　　有効性の結果

- 年齢で標準化した全期間 CR 率（95% CI）は，Pro-NETU 群で 45.9%（23/51 名，33.2%-58.6%），ホスアプレピタント群で 51.3%（25/49 名，37.3%-65.2%）（以下同順）であった（表 2.7.6.21.2.4.6-1）．
- 遅発期悪心なしの割合（95% CI）は，29.4%（15/51 名，17.5%-43.8%），28.6%（14/49 名，16.6%-43.3%）であった（表 2.7.6.21.2.4.6-1）．

表 2.7.6.21.2.4.6-1　時期別 CR 率及び悪心なしの割合（10057040）

		時期別 CR 率		時期別悪心なしの割合	
Period		Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)	Pro-NETU (N=51)	Fosaprepitant (N=49)
Acute Phase	N (%)	36 (71.2)	40 (81.1)	22(43.1)	27(55.1)
	95%CI(%)	59.6-82.8	70.6-91.6	29.3-57.8	40.2-69.3
Delayed Phase	N (%)	26 (51.7)	27 (55.5)	15(29.4)	14(28.6)
	95%CI(%)	38.7-64.6	41.9-69.2	17.5-43.8	16.6-43.3
Overall Phase	N (%)	23 (45.9)	25 (51.3)	14(27.5)	13(26.5)
	95%CI(%)	33.2-58.6	37.3-65.2	15.9-41.7	14.9-41.1

Analysis Set:Full Analysis Set
時期別 CR 率は年齢で標準化したものを示す．
第 5.3.5.1.3 項 10057040 CSR 表 11.4.1.1.1-1 及び表 11.4.1.5-1 改変

- 年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）別の時期別 CR 率は，Pro-NETU 群ではいずれの期間も 55 歳以上の患者で高く，ホスアプレピタント群では急性期で 55 歳以上，遅発期及び全期間で 55 歳未満の患者が高かった．
- CP 率，TC 率，嘔吐性事象なしの割合，有意な悪心なしの割合でも Pro-NETU 群の CINV に対する抑制効果が示唆された．
- 時期別悪心の程度は，いずれの投与群でも全期間で中等度の割合が最も高かった．
- イベント発現時間解析（TTF，初回嘔吐性事象発現までの時間，初回制吐処置実施までの時間）の解析では，Pro-NETU 群はホスアプレピタント群と比べて下方で推移したが，24 時間以降においては両群でおおむね同様に推移した．
- 参考群としたホスアプレピタント群と探索的に比較するためには症例数が十分ではなかったと考えられ，更に，CINV に関連するリスク因子とされる乗り物酔いありの患者に偏りがみられたことが，一定の影響を及ぼした可能性があると考えた．
- 本剤の CINV 抑制効果が示唆され，探索的に有効性を比較した結果，参考群と大きな差異はないと考えた．

2.7.6.21.2.6　　結論

AC/EC 投与患者を対象に PALO 及び DEX と併用し，本剤を単回静脈内投与したときの安全性は良好であり，注射部位反応に関連する有害事象の発現リスクは極めて低く，副作用は認められなかった．有効性は本剤の CINV 抑制効果が示唆され，本剤及びホスアプレピタントで大きな差はないと考えた．

2.7.6.22　10052020 試験

2.7.6.22.1　試験方法及び結果の概略

表題	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした NETU 臨床第 2 相用量反応性試験
実施地域	日本
実施施設	36 施設（37 診療科）
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 2 相試験
目的	主目的 高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）投与患者を対象にパロノセトロン塩酸塩（PALO）及びデキサメタゾンとの併用において，ネツピタント（NETU）（30 mg，100 mg，300 mg）を単回経口投与した際の嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］率について，用量反応性を検討する． 副次目的 ・ HEC 投与患者を対象に NETU（30 mg，100 mg，300 mg）を単回経口投与した際の有効性を検討する． ・ HEC 投与患者を対象に NETU（30 mg，100 mg，300 mg）を単回経口投与した際の安全性を検討する． ・ 薬物動態評価対象患者に NETU（30 mg，100 mg，300 mg）を単回経口投与した際の NETU 未変化体，NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］及び併用するパロノセトロンの血漿中薬物動態を検討する．
試験方法	中央登録，多施設共同，二重盲検，ランダム化並行群間比較試験 適格であることが確認された患者を，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群のいずれかに割り付けた． 割付調整因子は，性別（男性，女性），年齢（55 歳未満，55 歳以上），抗悪性腫瘍薬［シスプラチン（CDDP），ドキソルビシン + シクロホスファミド（AC）／エピルビシン + シクロホスファミド（EC）］とした．
患者数	計画時：400 名［Full analysis set（FAS）として各群 126 名，計 378 名］ 解析時：

	NETU 30 mg	NETU 100 mg	NETU 300 mg
登録例（404 名）	134 名	136 名	134 名
治験薬投与例（402 名）	134 名	135 名	133 名
FAS（402 名）	134 名	135 名	133 名
Per protocol set（PPS）（382 名）	127 名	126 名	129 名
薬物動態評価対象例（49 名）	14 名	23 名	12 名

診断及び主要な組み入れ基準	同意取得時の年齢が 20 歳以上，組織学的，細胞学的又は画像等により悪性腫瘍と診断され，化学療法未施行例又は制吐薬適正使用ガイドライン（2010 年 5 月第 1 版）で「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度 ＜30%）に分類されている催吐性抗悪性腫瘍薬の既治療例で，治験担当

	医師が HEC の CDDP，AC／EC を含む化学療法を計画し，実施することが適切と判断した患者.
用法・用量 ロット番号	治験薬は，NETU 30 mg，100 mg 又は 300 mg 含有製剤，及びそのプラセボであった．各患者には NETU（30 mg，100 mg 又は 300 mg）及びそのプラセボ 2 錠の計 3 錠を投与した．NETU とそのプラセボは，いずれも外観上識別不能であった. NETU（30 mg，100 mg 又は 300 mg） 各投与群 Day 1 の HEC 投与開始 60 分前（±10 分）に NETU 及びプラセボ 2 錠の計 3 錠を経口投与した. PALO 0.75 mg 各投与群 Day 1 の HEC 投与開始 30 分前から直前までに，30 秒以上かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与した. デキサメタゾン（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを含む） 各投与群 Day 1 の HEC 投与開始 30 分前から直前までに，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 12 mg（デキサメタゾンとして 9.9 mg）を静脈内投与又は点滴静脈内投与した. Day 2 の HEC 投与開始 24～26 時間後にデキサメタゾン 8 mg を経口投与した. Day 3～4 では，午前中にデキサメタゾン 8 mg を経口投与した. ただし，嘔吐性事象や悪心等の発現により経口投与が困難な場合に限り，経口投与の代わりにデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 8 mg（デキサメタゾンとして 6.6 mg）を静脈内投与又は点滴静脈内投与することとした. NETU のロット番号：SH1300A
治療期間	1 日間
評価基準	**有効性の評価：** ・　嘔吐性事象 嘔吐性事象［嘔吐（vomiting）又は空嘔吐（retching)］の発現回数を評価した．嘔吐性事象の回数は，1 エピソード*を 1 回とした. *「1 エピソード」とは，1 回嘔吐したことを指すのではなく，嘔吐発作の一連の経過のことであり，短時間に連続して 2，3 回の嘔吐があったとしても，それは「1 エピソード」としてカウントした. ・　悪心 悪心の程度を 4 段階［Likert Scale：0.悪心なし，1.軽度（食物，水分ともに摂取可能），2.中等度（水分のみ摂取可能），3.高度（食物，水分ともに摂取不能)］で評価した. ・　制吐処理（レスキュー） 制吐処置（嘔吐性事象又は悪心を治療する目的で医師が処方した薬剤による処置）の有無等を評価した. 【主要評価項目】 HEC 投与開始後 120 時間（全期間）の CR が認められた患者の割合（CR 率） 【副次評価項目】

<table>
<tr><td></td><td>
・ HEC 投与開始後 24 時間（急性期）の CR 率及び HEC 投与開始後 24～120 時間（遅発期）の CR 率
・ 全期間・遅発期・急性期の Complete protection［嘔吐なし，制吐処置なし，有意な悪心なし（悪心の程度が軽度以下)］（CP）が認められた患者の割合（CP 率）
・ 全期間・遅発期・急性期の Total control（嘔吐なし，制吐処置なし，悪心なし）（TC）が認められた患者の割合（TC 率）
・ 治療成功期間（初回嘔吐発現又は初回制吐処置までの時間）（TTF）
・ 初回嘔吐発現までの時間
・ 初回制吐処置までの時間
・ 嘔吐なしの患者の割合
・ 有意な悪心なしの患者の割合
・ 悪心なしの患者の割合
・ 悪心の程度（悪心なし，軽度，中等度，高度）

安全性の評価：
・ 有害事象（種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰）
・ 副作用
・ 臨床検査値の推移
有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0 で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 5 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～5 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり

薬物動態の評価：
・ 血漿中薬物濃度推移［NETU，代謝物（M1，M2，M3），パロノセトロン］
・ 薬物速度論的パラメータ
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬が 1 錠でも投与された患者の集団</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>登録例のうち，以下に該当する患者の集団
(1) 治験薬が 3 錠すべて投与された
(2) PALO 及びデキサメタゾンが投与された
(3) Day 1 に`治験実施計画書で規定された種類，用量の HEC（CDDP が 50 mg/m^2 以上，AC 又は EC）が投与された</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>FAS のうち，以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
(1) 組み入れ基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した
(2) 主要エンドポイントの測定値がすべて又は一部欠測している
(3) PALO 及びデキサメタゾンが治験実施計画書に規定した用法用量で投与されなかった
(4) 有効性観察期間中に制吐処置を除く併用禁止薬又は併用禁止療法が実施された</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

有効性の解析：

【主要評価項目】

全期間の CR 率について，以下の解析を行った．

(1) 主解析

FAS を対象に NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを−2，1，1 と想定し，割付調整因子［性別，年齢（55 歳未満，55 歳以上），抗悪性腫瘍薬（CDDP，AC／EC）］で調整した Mantel の拡張検定により 3 群の用量反応関係を有意水準片側 2.5%で検討した．

(2) 主解析の感度分析

- PPS を対象に，（1）に規定した解析を実施した．
- FAS を対象に，割付調整因子を考慮せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群の用量反応関係を有意水準片側 2.5%で検討した．

(3) 主要評価項目の副次解析

- 3 群のデータを NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群 ＋NETU 300 mg 群又は NETU 30 mg 群 ＋NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の 2 群に併合分割し，CR 率を Fisher の exact 検定を用いて比較した．
- 割付調整因子の部分集団別に用量反応関係を評価した．

【副次評価項目】

FAS を対象として，主に以下の解析を行った．

(1) 全期間，急性期，遅発期，HEC 投与開始後 0～48 時間，0～72 時間及び 0～96 時間，並びに 24 時間ごとの CR 率について，投与群別に 95%信頼区間（CI）を推定した．

(2) HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの CR 率について，各投与群の推移を示した．

(3) CP 率，TC 率，嘔吐なしの患者の割合，悪心なしの患者の割合，有意な悪心なしの患者の割合について，CR 率と同様に（1），（2）の解析を行った．

(4) HEC 投与開始後 120 時間までの 24 時間ごとの悪心の程度について，投与群別に頻度集計した．

(5) 投与群別に，Kaplan-Meier 法を用いて TTF 曲線，初回嘔吐発現までの時間の曲線，及び制吐処置実施までの時間の曲線を作成し，Median 及び 95% CI を推定した．

安全性の解析：

治験薬投与例を対象として，主に以下の解析を行った．

有害事象

投与群ごとに以下の解析を行った．

- 有害事象の発現割合及び 95% CI を算出した．
- 有害事象項目ごとに程度別，因果関係別，重篤の有無別の発現割合を算出した．

	・ 治験薬投与開始から観察期間終了日までに生じたすべての有害事象について，種類，発現時期，回復時期，最悪グレード，因果関係，処置，転帰，コメントの一覧表を作成した． 副作用 有害事象と同様の解析を行った． 臨床検査値 投与群ごとに以下の解析を行った． ・ 各臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を算出した． ・ 各臨床検査項目の各患者の推移図を作成した． **薬物動態の解析：** 薬物動態の解析は，薬物動態評価対象例として登録された患者で治験薬が投与され薬物動態の評価に必要な採血ポイントを満たす患者を対象として開鍵後に実施した． 血漿中 NETU 及び代謝物（M1，M2，M3）及びパロノセトロンの濃度測定値を用いて，主に以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した． NETU 及び代謝物 M1，M2，M3 ・ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） ・ 最高血漿中濃度（C_{max}） ・ 血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC） ・ 消失半減期（$T_{1/2}$） ・ 見かけの全身クリアランス（CL_{tot}/F）（未変化体のみ算出） ・ 消失相における見かけの分布容積（V_z/F）（未変化体のみ算出） パロノセトロン ・ T_{max} ・ C_{max} ・ AUC ・ $T_{1/2}$ ・ 全身クリアランス（CL_{tot}） ・ 消失相における分布容積（V_z） 血漿中薬物濃度は，投与量ごとに各測定時点の平均値及び標準偏差を算出した．また，各薬物速度論的パラメータに関しても投与量ごとに平均値及び標準偏差を算出し，これらの要約の一覧表を作成した．また，NETU 及び代謝物（M1，M2，M3）においては用量比例性についても検討した．
結果	**有効性：** **1. 主解析** FAS 402 名を対象として投与群（NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群）ごとに主要評価項目である全期間の CR 率を算出した．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群の CR 率（95% CI）はそれぞれ 64.2%（55.4%～72.3%），60.0%（51.2%～68.3%）及び 54.9%（46.0%～63.5%）であった．

NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1）と想定し，割付調整因子で調整した Mantel の拡張検定により 3 群間の用量反応関係を有意水準片側 2.5%で検証した結果，用量反応性を認めなかった（p = 0.9146）．割付調整因子を考慮せず Cochran-Armitage 傾向性検定により用量反応関係を検討した結果でも，同様に用量反応性を認めなかった（p = 0.9022）．

PPS を対象とした解析では NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群の CR 率（95% CI）はそれぞれ 62.2%（53.2%～70.7%），58.7%（49.6%～67.4%），及び 56.6%（47.6%～65.3%）であり，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の CR 率の差は小さかった．FAS の場合と同様に用量反応関係を検討した結果，用量反応性を認めなかった（p = 0.8145）．

2.　副次解析

(1)　主要評価項目

用量反応変化点の検討

FAS を対象として 3 群のデータを NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群 ＋NETU 300 mg 群又は NETU 30 mg 群 ＋NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の 2 群に併合分割し CR 率を算出し，2 群間の CR 率の比較を Fisher の exact 検定により検討した．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群 ＋NETU 300 mg 群の CR 率はそれぞれ 64.2%，57.5%であった（p = 0.2354）．NETU 30 mg 群 ＋NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の CR 率はそれぞれ 62.1%，54.9%であった（p = 0.1947）．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群 ＋NETU 300 mg 群及び NETU 30 mg 群 ＋NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群のいずれも用量反応の変化点を認めなかった．

(2)　副次評価項目

CR 率

FAS を対象として用量群ごとに急性期及び遅発期の CR 率を算出した．急性期の CR 率は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 85.8%，77.0%及び 72.2%であり，遅発期の CR 率は 70.1%，70.4%及び 62.4%であった．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の CR 率の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった．

PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の CR 率の差は小さかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった．

CP 率

FAS を対象として用量群ごとに全期間，急性期及び遅発期の CP 率を算出した．全期間の CP 率は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 60.4%，54.1%及び 51.9%であった．急性期の CP 率は 83.6%，72.6%及び 69.2%であり，遅発期の CP 率は 67.2%，65.2%及び 59.4%であった．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の CP 率の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった．

	PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の CP 率の差は小さかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． TC 率 FAS を対象として用量群ごとに全期間，急性期及び遅発期の TC 率を算出した．全期間の TC 率は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 44.0%，39.3%及び 35.3%であった．急性期の TC 率は 69.4%，57.8%及び 54.1%であり，遅発期の TC 率は 45.5%，45.9%及び 43.6%であった．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の TC 率の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の TC 率の差は小さかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． 嘔吐なしの割合 FAS を対象として用量群ごとに全期間，急性期及び遅発期の嘔吐なしの割合を算出した．全期間の嘔吐なしの割合は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 75.4%，73.3%及び 69.2%であった．急性期の嘔吐なしの割合は 91.0%，83.7%及び 82.0%であり，遅発期の嘔吐なしの割合は 79.1%，81.5%及び 77.4%であった．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の嘔吐なしの割合の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の嘔吐なしの割合の差は小さかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． 悪心なしの割合 FAS を対象として用量群ごとに全期間，急性期及び遅発期の悪心なしの割合を算出した．全期間の悪心なしの割合は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 44.0%，39.3%及び 35.3%であった．急性期の悪心なしの割合は 69.4%，57.8%及び 54.1%であった．遅発期の悪心なしの割合は 45.5%，45.9%及び 43.6%であった．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の悪心なしの割合の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の悪心なしの割合の差は小さかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった． 有意な悪心なしの割合 FAS を対象として用量群ごとに全期間，急性期及び遅発期の有意な悪心なしの割合を算出した．全期間の有意な悪心なしの割合は，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群（以下同順）で 75.4%，67.4%及び 70.7%であった．急性期の有意な悪心なしの割合は 86.6%，80.0%及び 80.5%であった．遅発期の有意な悪心なしの割合は 82.8%，77.8%及び 82.0%であっ

た．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の用量反応関係の対比スコアを（−2，1，1），（−1，0，1），（−1，−1，2）と想定して，割付調整因子で調整せず，Cochran-Armitage 検定により 3 群間の有意な悪心なしの割合の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった．

PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析と比べて 3 群間の有意な悪心なしの割合の差は大きかった．FAS と同様に 3 群間の用量反応関係を検討した結果，いずれの対比スコアでも用量反応性を認めなかった．

割付調整因子別の解析

FAS を対象として用量群ごとに，割付調整因子である性別（男，女），年齢（55 歳以上，55 歳未満），及び抗悪性腫瘍薬（CDDP，AC／EC）のカテゴリー部分集団で，CR 率及び副次評価項目の解析を行った．期間別及び割付調整因子別の CR 率，CP 率，TC 率，嘔吐なしの割合，悪心なしの割合及び有意な悪心なしの割合は，いずれも対比スコア（−2，1，1）に合致する用量反応関係を認めなかった．

3 群間の CR 率の差異について，次のとおり検討した．性別ごとの解析では，急性期において男性よりも女性の方が大きかった．年齢区分ごとの解析では，いずれも同程度であった．抗悪性腫瘍薬ごとの解析では，急性期において，CDDP が投与された患者よりも AC／EC が投与された患者の方が大きかった．これは，遅発期及び全期間においても同様の結果であった．

PPS を対象とした解析でも対比スコア（−2，1，1）に合致する用量反応関係を認めず，3 群間の CR 率の差異も FAS を対象とした解析結果と同様であった．

イベント発現時間の解析

(a) 治療成功期間

NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群での治療成功期間の第 1 四分位点はそれぞれ 52.3500，31.9667 及び 20.1833 時間であった．

(b) 最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間

NETU 30 mg 群は第 1 四分位点まで到達せず，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の第 1 四分位点はそれぞれ 79.3667，68.4333 時間であった．

(c) 最初の制吐処置実施までの時間

NETU 30 mg 群は第 1 四分位点まで到達せず，NETU 100 mg 群，NETU 300 mg 群の第 1 四分位点はそれぞれ 70.9833，51.5000 時間であった．

3.　薬物動態の解析

(1)　NETU の薬物動態解析

血漿中の NETU は平均で投与後 3.67～4.43 時間で最高濃度に達した後，42.4～93.3 時間の半減期で消失した．NETU 30 mg，100 mg 及び 300 mg における C_{max} はそれぞれ 53.2 ± 22.6，269.8 ± 81.7 及び 880.5 ± 511.6 ng/mL，AUC_{last} はそれぞれ 887 ± 356，5084 ± 1385 及び 16528 ± 5100 ng•hr/mL であり，投与量の増加に応じた曝露量の増加が認められた．

代謝物 M1，M2 及び M3 では，いずれも NETU の半減期と明らかな違いはなく，投与量の増加に応じた曝露量の増加が認められた．NETU に対する M1，M2 及び M3 の AUC_{last} 比はそれぞれ 0.25～0.31，0.23～0.28 及び 0.26～0.32 であり，血漿での NETU はこれらの代謝物に比べて 3～4 倍程度高く曝露することが示された．

パワーモデル解析による用量比例性の評価において，NETU 及び代謝物 M1，M2 及び M3 の薬物動態はいずれも 30～300 mg の用量範囲で線形ではないことが示唆されたが，3 倍の用量増加に対し AUC_{last} の増加が NETU で 4.1 倍，M1，M2 及び M3 で 4.5～4.6 倍であり，非線形の程度としては顕著ではないと考えられた．

(2)　パロノセトロンの薬物動態解析

血漿中濃度推移は NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群の間で類似していた．パロノセトロンの薬物速度論的パラメータとして，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群での $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 54.32 ± 19.97，47.83 ± 34.44 及び 70.62 ± 67.50 ng•hr/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 132.61 ± 30.96，128.96 ± 42.68 及び 140.87 ± 76.76 ng•hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ はそれぞれ 47.1 ± 13.9，57.6 ± 17.6 及び 51.1 ± 12.0 時間，CL_{tot} はそれぞれ 5.95 ± 1.40，6.44 ± 2.14 及び 6.61 ± 2.91 L/hr，V_z はそれぞれ 391 ± 87，516 ± 167 及び 487 ± 228 L であった．いずれのパラメータでも，NETU の 3 群間で明らかな違いは認められなかった．C_{max} の要約統計量は算出しなかったが，NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群でそれぞれ 3.91～119.00，3.51～58.40 及び 2.19～359.00 ng/mL と患者間での大きな変動が認められた．

薬物速度論的パラメータ（消失速度定数，$T_{1/2}$，AUC，CL_{tot} 及び V_z）について，一元分散分析により NETU の 3 群間の差を検定した結果，いずれも有意な差は認められなかった．このことから，3 群間でパロノセトロンの薬物動態に違いはなく，パロノセトロンの薬物動態は NETU の投与量の違いによる影響を受けないことが示された．

安全性：

治験薬投与例 402 名（NETU 30 mg 群 134 名，NETU 100 mg 群 135 名，NETU 300 mg 群 133 名）を対象に解析した．

有害事象は NETU 30 mg 群で 134 名（100%），NETU 100 mg 群で 130 名（96.3%）及び NETU 300 mg 群で 130 名（97.7%）に発現した．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群のグレード別の有害事象発現割合は，グレード 1（26.9%，17.0%，22.6%），グレード 2（26.9%，31.1%，28.6%），グレード 3（23.1%，22.2%，24.1%），グレード 4（23.1%，25.9%，21.8%）及びグレード 5（0.0%，0.0%，0.8%）であった．

NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群のいずれかの群で 10%以上発現した有害事象について，自他覚所見では便秘（62.7%，61.5%，66.9%），食欲減退（32.8%，43.0%，40.6%），脱毛症（29.1%，28.9%，32.3%），悪心（26.1%，28.1%，30.8%），倦怠感（20.9%，25.9%，26.3%），しゃっくり（20.1%，20.7%，26.3%），口内炎（14.9%，18.5%，15.8%），頭痛（11.2%，8.9%，17.3%），味覚異常（13.4%，14.8%，16.5%）及び下痢（13.4%，11.1%，8.3%）であった．臨床検査では好中球数減少（35.8%，37.0%，32.3%）及び白血球数減少（27.6%，36.3%，27.8%）であった．3 群間で有害事象の発現割合及び程度は同様であり，用量依存的に増加する傾向を認めなかった．

副作用は NETU 30 mg 群で 43 名（32.1%），NETU 100 mg 群で 35 名（25.9%）及び NETU 300 mg 群で 46 名（34.6%）に発現した．NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群のグレード別の副作用発現割合は，グレード 1（19.4%，14.1%，27.1%），グレード 2（10.4%，10.4%，3.8%），グレード 3（2.2%，1.5%，2.3%）及びグレード 4（0.0%，0.0%，1.5%）であった．

	NETU 30 mg 群，NETU 100 mg 群及び NETU 300 mg 群のいずれかの群で 5%以上発現した副作用は，便秘（16.4%，11.9%，13.5%），しゃっくり（6.0%，4.4%，8.3%）及び頭痛（5.2%，3.7%，7.5%）であった．3 群間で副作用の発現割合及び程度は同様であり，用量依存的に増加する傾向は認めなかった． また，3 群間で心電図 QT 延長の発現割合及び程度は同様であり，用量依存的に増加する傾向は認めなかった． 本試験では NETU 300 mg 群の 1 名が肺炎により死亡した．治験責任医師は，肺炎は抗悪性腫瘍薬投与による骨髄抑制に伴う好中球減少に由来するもので，NETU との因果関係を関係なしと判断した．なお，有害事象のために試験を中止したのは本患者のみであった． 重篤な有害事象は NETU 30 mg 群で 2 名 2 件，NETU 100 mg 群で 3 名 3 件，NETU 300 mg 群で 8 名 13 件に発現した．重篤な副作用は NETU 30 mg 群で 2 名 2 件，NETU 300 mg 群で 2 名 4 件に発現した．NETU 30 mg 群の重篤な副作用は急性膵炎及び心室性期外収縮であり，いずれも回復した．NETU 300 mg 群の重篤な副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び譫妄であり，いずれも回復した．3 群間で重篤な副作用の発現割合及び程度は同様であり，用量依存的に増加する傾向は認めなかった． 臨床検査値の変動はいずれの群でも同様であり，臨床的に問題となる変動を示す項目は認めなかった． 以上のことから，NETU 30 mg，100 mg 及び 300 mg を経口単回投与した際の安全性はいずれも良好であった． **結論：** HEC 投与患者を対象に PALO 及びデキサメタゾンとの併用で NETU 30 mg，100 mg 及び 300 mg を単回経口投与した際の全期間の CR 率について，3 群間で用量反応性は確認できなかった． NETU 及び代謝物 M1，M2 及び M3 は 30～300 mg の用量範囲でいずれも用量に応じた曝露量の増加が認められた． 安全性については，NETU 30 mg，100 mg，300 mg の各用量で差異はみられず，良好であった．

2.7.6.23　NETU-07-07 試験

2.7.6.23.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Ranging, Multicenter Study Assessing the Effect of Different Doses of Netupitant or Placebo Administered with Palonosetron and Dexamethasone on the Prevention of Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients
癌患者を対象に高度催吐性化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的として，パロノセトロン及びデキサメタゾンとの併用下，ネツピタント又はプラセボを異なる用量で投与したときの影響を検討する，ランダム化，二重盲検，並行群間，用量範囲，多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ロシア，ウクライナ</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>44 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 2 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>癌患者を対象に，高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）投与による化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の予防を目的として，3 用量のネツピタント（NETU）とパロノセトロン塩酸塩（PALO）及びデキサメタゾンを単回併用経口投与したときの有効性及び安全性について，PALO 及びデキサメタゾン経口投与と比較する．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>多施設共同，国際共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，層別試験
割付調整因子は，性別とした．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：680 名（各群 136 名，5 群）
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>PALO</th><th>PALO + NETU 100 mg</th><th>PALO + NETU 200 mg</th><th>PALO + NETU 300 mg</th><th>アプレピタント</th></tr>
<tr><td>登録例（694 名）</td><td>136 名</td><td>135 名</td><td>142 名</td><td>143 名</td><td>138 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（679 名）</td><td>136 名</td><td>135 名</td><td>138 名</td><td>136 名</td><td>134 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）（677 名）</td><td>136 名</td><td>135 名</td><td>137 名</td><td>135 名</td><td>134 名</td></tr>
<tr><td>Modified FAS（MFAS）（543 名）</td><td>136 名</td><td>135 名</td><td>137 名</td><td>135 名</td><td>0 名</td></tr>
<tr><td>Per-protocol population（PP）（527 名）</td><td>128 名</td><td>133 名</td><td>135 名</td><td>131 名</td><td>0 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>組織学的又は細胞学的に確認された悪性固形腫瘍を有し，シスプラチン（CDDP）を含む HEC 投与を予定している，化学療法未施行の年齢 18 歳以上の成人患者．
Karnofsky 指数が 70%以上，試験の手順を理解して従うことができ，治験日記への記入ができる．</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>患者は，以下の 5 つの投与群のいずれかに割り付けられ，投与を受けた．
・　PALO 単独群：Day 1 に PALO 0.5 mg を経口投与した［デキサメタゾンの標準レジメン（Day 1 に 20 mg，Day 2～4 に 8 mg を 1 日 2 回）と併用投与］．</td></tr>
</table>

	・ PALO + NETU 100 mg 群：Day 1 に NETU 100 mg 及び PALO 0.5 mg を経口投与した［デキサメタゾンの用量調節レジメン（Day 1 に 12 mg，Day 2～4 に 1 日 8 mg）と併用投与］． ・ PALO + NETU 200 mg 群：Day 1 に NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg を経口投与した（デキサメタゾンの用量調節レジメンと併用投与）． ・ PALO + NETU 300 mg 群：Day 1 に NETU 300 mg 及び PALO 0.5 mg を経口投与した（デキサメタゾンの用量調節レジメンと併用投与）． ・ アプレピタント群：Day 1 にアプレピタント 125 mg を経口投与し，続いてオンダンセトロン 32 mg を点滴静脈内投与した．Day 2 及び 3 にアプレピタントを 1 日 80 mg 経口投与した．（デキサメタゾンの用量調節レジメンと併用投与）． Day 1：NETU 又はそのプラセボ，PALO 又はそのプラセボ及びアプレピタント又はそのプラセボの 3 カプセルを，CDDP 投与開始 60 分前に経口投与した．また，デキサメタゾン又はそのプラセボ 5 錠を，CDDP 投与開始 30 分前に経口投与した．オンダンセトロン又はそのプラセボ注射液 4 アンプルを 50 mL に希釈して，CDDP 投与開始前に少なくとも 15 分かけて点滴静脈内投与した．オンダンセトロン又はそのプラセボの点滴静脈内投与終了後直ちに，CDDP（≥ 50 mg/m^2）を 1～4 時間かけて点滴静脈内投与した．CDDP を含む併用化学療法の場合は，CDDP を最初に投与した． Day 2～3：朝，アプレピタント又はそのプラセボ 1 カプセル，及びデキサメタゾン又はそのプラセボ 2 錠を経口投与した．夕方，デキサメタゾン又はそのプラセボ 2 錠を経口投与した． Day 4：朝夕それぞれ，デキサメタゾン又はそのプラセボ 2 錠を経口投与した． 本試験に用いた薬剤及びそれらのプラセボはいずれも外観上識別不能であった． NETU 50 mg のロット番号：N0600968 NETU 150 mg のロット番号：N0600976 PALO 0.5 mg のロット番号：06JM177 アプレピタント 80 mg 及び 125 mg のロット番号：351825（市販製剤） オンダンセトロン 8 mg（2 mg/mL）のロット番号：6052（市販製剤） デキサメタゾン 4 mg のロット番号：07021（市販製剤） NETU 及びアプレピタントのプラセボのロット番号：N0600915 PALO のプラセボのロット番号：4JM258 オンダンセトロンのプラセボのロット番号：07111 デキサメタゾンのプラセボのロット番号：N0700319
治療期間	4 日間
評価基準	**有効性の評価：** ・ 嘔吐性事象：嘔吐性事象は，1 回の嘔吐，1 回の空嘔吐又は嘔吐を伴う空嘔吐の発現を 1 エピソードと定義した．ただし，嘔吐発作の間隔が少なくとも 1 分間あった場合には，異なるエピソードとしてカウントした． ・ 悪心：悪心の程度は 100 mm 線分の Visual analogue scale（VAS）を用いて評価した．

【主要評価項目】

HEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］が認められた患者の割合（CR 率）

【副次評価項目】

- HEC 投与開始後 0～24 時間（急性期）及び 25～120 時間（遅発期）の CR 率
- 以下の評価項目の全期間，急性期，遅発期を評価し，更に 24 時間ごと及び 25～120 時間，0～48 時間，0～72 時間，0～96 時間，0～120 時間の累積結果も評価した．
  - Complete protection［嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし（VAS ＜25 mm)］（CP）が認められた患者の割合（CP 率）
  - Total control［嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし（VAS＜5 mm)］（TC）が認められた患者の割合（TC 率）
  - 悪心なし（VAS＜5 mm）の患者の割合
  - 有意な悪心なし（VAS＜25 mm）の患者の割合
  - 制吐処置なしの患者の割合
  - 嘔吐性事象なしの患者の割合
- 初回嘔吐性事象発現までの時間，初回制吐処置までの時間，治療成功期間（初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間）（TTF）
- 24 時間ごとの悪心の程度（VAS）
- 24 時間ごとの制吐療法に対する患者の全般的満足度（VAS）

嘔吐性事象の発現，悪心及び制吐療法の患者満足度の評価，並びに制吐処置の使用を記録するため，治験日記を用いた．

安全性の評価：

身体所見，12 誘導心電図（ECG），バイタルサイン，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査データ並びに有害事象を評価した．

ECG は，定量的評価項目について，ベースラインからの変化量及び治験薬投与後に発現した異常の頻度を要約した．心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）について，記述統計量［例数，欠測値，平均値，標準偏差，中央値，範囲及び平均値の 95%信頼区間（CI)］を来院／測定時点及び投与群ごとに示した．更に，各投与群で以下の基準を満たした患者数及び発現割合を示すため，外れ値を解析した．

- 心拍数：ベースラインからの 25%以上の減少により 50 bpm を下回った，又はベースラインからの 25%以上の増加により 100 bpm を超えたことを示す心拍数の変動
- PR 間隔：ベースラインから 25%以上の延長により 200 msec を超えた PR 間隔の変動
- QRS 間隔：ベースラインからの 25%以上の延長により 100 msec を超えた QRS 間隔の変動
- QT 間隔，QTcB，QTcF：それぞれ 450，480，500 msec 以下であったベースライン値から 450，480，500 msec 超への変動
- 補正 QT 間隔（QTc）：ベースラインからの 30 msec 超 60 msec 以下又は 60 msec 超の変動

<table>
<tr><td></td><td>有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で評価した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，
6：不明又は評価不能</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>試験治療に割り付けられ，HEC が施行され，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>MFAS</td><td>FAS のうち，アプレピタント群に割り付けられた患者を除いたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>PP</td><td>MFAS のうち，治験実施計画書に規定された 0～120 時間の試験期間を完了したすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性評価が少なくとも 1 回実施されたすべての患者の集団</td></tr>
</table>
有効性の解析：
【主要評価項目】
MFAS 及び PP を対象とした．主解析として，割付調整因子の性別を共変量としたロジスティック回帰モデルにより，PALO＋NETU の各投与群（NETU は 3 用量，PALO 及びデキサメタゾンはそれぞれ固定用量）と PALO 単独群の CR 率について群間比較をそれぞれ行った．検定の多重性は Holm-Bonferroni 法を用いて調整した．また，同一のロジスティック回帰モデルを用いて，PALO＋NETU 併用群の群間比較を行った．この比較は，多重性を調整せずに記述統計量を用いて行った．
主解析では，最悪評価の原則に従い，治験日記への記入を完了しなかった，若しくは嘔吐性事象の発現及び／又は制吐処置使用の情報を提供しなかった患者を制吐効果なしとして扱ったが，主解析の対象からこれらの患者を除外した患者集団を対象に，主解析の感度分析を実施した．
MFAS を対象に，国ごと及び性別ごとに主解析と同じ解析を実施した．
【副次評価項目】
MFAS を対象とした．ロジスティック回帰モデルのみを用いて，副次評価項目（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし，有意な悪心なし，TC 率，CP 率）を解析した．多重性の調整は行わず，有意水準を α＝0.050 として記述統計量を用いて比較した．
初回嘔吐性事象発現までの時間，初回制吐処置までの時間及び TTF は，Kaplan-Meier 法で推定し，Log-rank 検定を実施した．悪心の程度及び患者の全般的満足度は記述統計量を用いて要約し，Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney 検定を実施した．
副次評価項目は，性別によるサブグループ解析を実施した．
アプレピタント群の有効性の解析は記述統計量を用いて行い，結果は別途示した．

安全性の解析：
安全性評価例を対象とした．各投与群で発現した有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 11.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語</td></tr>
</table>

	（PT）別に示し，更に，重症度及び治験薬との因果関係により分類した．因果関係による分類は，治験薬（NETU，PALO，アプレピタント，オンダンセトロン）の副作用，デキサメタゾンの副作用，及び治験薬又はデキサメタゾンとの副作用に分けて要約した．また，重篤な有害事象が発現した患者及び有害事象の発現により試験を中止した患者の例数を要約した．すべての有害事象を一覧表に示した． 臨床検査値は以下のように要約した．測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量，基準範囲に対するベースラインからの変化を示すシフトテーブル，顕著な異常［血液学的検査パラメータとして白血球数，好中球数，ヘモグロビン又は血小板数，血液生化学検査パラメータとしてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），ビリルビン，クレアチニン，アルカリフォスファターゼ，グルコース，カリウム又はナトリウムが National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI CTC）グレード 3 以上］が少なくとも 1 件認められた患者数の集計並びに特定のパラメータのシフト図を示した．すべてのデータを一覧表に示した． ECG は，定量的評価項目について，ベースラインからの変化量及び治験薬投与後に発現した異常の頻度について要約した．外れ値解析を実施して，特定の基準を満たす患者数を示した． バイタルサインは，一覧表の作成に加えて，測定値及びベースラインからの変化量を，記述統計量を用いて要約した．
結果	**有効性：** 【主要評価項目】 FAS を対象とした CR 率の要約を以下の表に示した．全期間 CR 率は，PALO 単独群で 76.5%，PALO + NETU 100 mg 群，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群でそれぞれ 87.4%，87.6%及び 89.6%であり，PALO 単独群との差は 10%を超えていた（10.9%～13.2%）．NETU のいずれの用量についても，PALO + NETU 併用群は PALO 単独群と比べて有意な改善を示した（$p \leq 0.018$）．この結果は，PP を対象とした解析及び感度分析の両方によって裏付けられた．

全期間，急性期及び遅発期における嘔吐完全抑制率（MFAS）

	PALO Alone (N=136)	PALO + NETU 100 mg (N=135)	PALO + NETU 200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)
Overall				
Percent of Patients	76.5	87.4	87.6	89.6
Difference from PALO Alone (%)		10.9	11.1	13.2
p-value (*)		0.018	0.017	0.004
Acute				
Percent of Patients	89.7	93.3	92.7	98.5
Difference from PALO Alone (%)		3.6	3.0	8.8
p-value (*)		0.278	0.383	0.007
Delayed				
Percent of Patients	80.1	90.4	91.2	90.4
Difference from PALO Alone (%)		10.2	11.1	10.2
p-value (*)		0.018	0.010	0.018

(*) p-value from logistic regression analysis adjusted for gender

【副次評価項目】

急性期では，PALO + NETU 300 mg 群の CR 率（98.5%）が最も高く，PALO 単独群との差は約 9%であった（p = 0.007）．PALO + NETU 300 mg 群の CR 率は，PALO + NETU 100 mg 群及び PALO + NETU 200 mg 群と比べて有意に高かった（p < 0.050）．PALO + NETU 100 mg 群及び PALO + NETU 200 mg 群の CR 率は，PALO 単独群との間に有意差は認められなかった．

遅発期では，PALO + NETU 併用群の各投与群と PALO 単独群との CR 率の差は 10.2%～11.1%の範囲であり，いずれの投与群においても有意差が認められた（p < 0.050）．

全期間に嘔吐性事象なしであった患者の割合は，PALO 単独群で 76.5%，PALO + NETU 100 mg 群，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群でそれぞれ 87.4%，87.6%及び 91.1%であった．PALO + NETU 併用群の各投与群と PALO 単独群との間には有意差が認められた（p < 0.050）．悪心及び嘔吐の治療のために制吐処置を受けた患者はほとんどいなかったため，全期間，急性期及び遅発期それぞれで嘔吐性事象なしの患者の割合は CR 率と同程度であった．

副次評価項目である「悪心なし」は，悪心 VAS < 5 mm と定義した．全期間では，悪心なしの患者の割合は PALO 単独群で 50.7%，PALO + NETU 100 mg 群，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群でそれぞれ 54.8%，62.0%及び 61.5%であった．全期間及び急性期では，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群の悪心なしの患者の割合は PALO 単独群と比べて約 11%高かったが，有意差は認められなかった．遅発期では，PALO + NETU 併用群の各投与群の間に用量依存的な傾向が認められたが，PALO + NETU 300 mg 群と PALO 単独群との差（約 15%）のみ有意であった（p = 0.014）．

有意な悪心なし（VAS < 25 mm と定義）の患者の割合は，用量反応性が示唆された．PALO + NETU 100 mg 群は，いずれの期間でも PALO 単独群との間に有意差は認められなかった．PALO + NETU 200 mg 群は，遅発期のみで PALO 単独群との間に有意差が認められ，PALO + NETU 300 mg 群は，全期間，急性期及び遅発期で PALO 単独群との間に有意差が認められた（p ≤ 0.050）．

全期間 TC 率は，PALO 単独群と比べて PALO + NETU 100 mg 群ではわずかに高く，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群では数値的に高かったが，有意差は認められなかった．急性期 TC 率は，PALO 単独群と比べて PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群ともに有意差が認められなかったが，遅発期ではともに有意差が認められた．

全期間 CP 率は用量依存的な傾向が認められた（PALO 単独群で 69.9%，PALO + NETU 100 mg 群，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群でそれぞれ 76.3%，80.3%及び 83.0%）．全期間及び遅発期では PALO 単独群と比べて PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群ともに有意差が認められたが，急性期では PALO + NETU 300 mg 群のみ有意差が認められた．

有効性の副次評価結果の要約（MFAS）

	PALO Alone (N=136)	PALO + NETU 100 mg (N=135)	PALO + NETU 200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)
No Emesis				
Overall	76.5	87.4*	87.6*	91.1*
Acute	89.7	93.3	92.7	98.5*
Delayed	80.1	90.4*	91.2*	91.9*
No Rescue				
Overall	95.6	97.8	100	98.5
Acute	97.8	99.3	100	100
Delayed	97.1	97.8	100	98.5
No Nausea				
Overall	50.7	54.8	62.0	61.5
Acute	75.0	72.6	77.4	80.0
Delayed	53.7	59.3	65.0	68.1*
No Significant Nausea				
Overall	79.4	80.0	86.1	89.6*
Acute	93.4	94.1	94.2	98.5*
Delayed	80.9	81.5	89.8*	90.4*
Total Control				
Overall	52.2	57.8	63.5	60.7
Acute	71.3	71.9	76.6	80.0
Delayed	52.2	59.3	65.0*	65.9*
Complete Protection				
Overall	69.9	76.3	80.3*	83.0*
Acute	87.5	89.6	88.3	97.0*
Delayed	73.5	80.0	87.6*	84.4*

* p-value ≤ 0.050 compared with palonosetron alone
各評価項目が認められた患者の割合を示した.

ロジスティック回帰モデルを用いて，NETU の 3 つの用量群を比較した．急性期 CR 率，嘔吐性事象なし及び CP 率に関して，PALO + NETU 100 mg 群及び PALO + NETU 200 mg 群の各投与群と最大用量の PALO + NETU 300 mg 群との間に有意差が認められた（$p < 0.050$）．また，全期間及び遅発期の有意な悪心なしの患者の割合は，PALO + NETU 300 mg 群が PALO + NETU 100 mg 群と比べて有意な改善を示した．

Log-rank 検定により，PALO 単独群と比べて NETU の 3 つの投与群ではいずれも初回嘔吐性事象発現までの時間が有意に延長することが示された（$p \leq 0.020$）.

CR 率は，女性患者と比べて男性患者で高かったが，男女ともに NETU と PALO の併用効果が認められた．PALO 単独群と PALO + NETU の各投与群との差は，女性患者で 13.8%～15.5%，男性患者で 7.6%～11.5%の範囲であった.

CR 率はウクライナ人患者と比べてロシア人患者の方が高かったが，いずれの国でも NETU と PALO の併用効果が認められた．PALO 単独群と PALO + NETU の各投与群との差は，ロシア人患者で 11.9%～15.2%，ウクライナ人患者で 5.7%～9.8%の範囲であった.

	アプレピタント群の CR 率は，全期間，急性期及び遅発期でそれぞれ 86.6%，94.8%及び 88.8%であった．患者の約 58%に悪心は発現せず，85.8%は有意な悪心が発現しなかった． **安全性：** 治験薬の投与を受けた患者の 49.0%（333/679 名）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した．治験薬投与後に少なくとも 1 件の有害事象を発現した患者の割合は，40.7%（PALO + NETU 100 mg 群）～53.0%（アプレピタント群）の範囲であった．治験担当医師判定に基づき，治験薬（NETU，PALO，アプレピタント及びオンダンセトロン）の副作用は 15.6%（106/679 名）の患者に少なくとも 1 件，デキサメタゾンの副作用は 14.7%（100/679 名）の患者に少なくとも 1 件発現した． ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった．高度の有害事象は 4.9%（33/679 名）に発現したが，このうち治験薬の副作用は 1.3%（9/679 名）のみであった． PALO + NETU 100 mg 群の 1 名（0.7%）が治験薬投与と因果関係のない多臓器不全で死亡した．PALO 単独群の 3 名（2.2%），PALO + NETU 100 mg 群の 1 名（0.7%），PALO + NETU 200 mg 群の 1 名（0.7%），全体で 5 名（0.7%）に重篤な有害事象が発現した．PALO + NETU 200 mg 群の 1 名に発現し，試験中止に至った重篤な有害事象（意識消失）は中等度であり，治験薬との因果関係は可能性ありと判定されたが，その他の重篤な有害事象は治験薬及びデキサメタゾンとの因果関係はなしと判定された．その他，試験中止に至った有害事象は認められなかった． いずれかの投与群で 5.0%以上に報告された有害事象は，白血球増加症，消化不良，無力症，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，血中尿素増加，食欲不振，頭痛及びしゃっくりであった．これらの有害事象のうち，しゃっくりは各投与群で 0.0%～5.1%の患者に発現し，治験薬の副作用と判定され，白血球増加症は各投与群で 1.5%～5.1%の患者に発現し，デキサメタゾンの副作用と判定された． 試験全体として，有害事象の種類，頻度及び重症度は投与群間で同程度であり，明らかな用量反応性はみられなかった． 臨床検査値には臨床的に意味のある群間差は認められなかった． ECG 所見では，いずれの測定時点でも臨床的に問題となる群間差は認められなかった．いずれの投与群でも QTc 値が 450 msec を超える患者が認められた（5.1%～29.9%）が，PALO + NETU 300 mg 群の 1 名（0.7%）に 500 msec 超への QTcF 延長，アプレピタント群の 1 名（0.7%）に 500 msec 超への QTcB 延長が認められた．NETU の用量に関連する傾向は認められなかった．調律，伝導，形態，ST 部分，T 波及び異所性興奮に異常が発現した患者の割合は，投与群間で同程度であり，PALO 単独群で 33.1%（45/136 名），PALO + NETU 100 mg 群，PALO + NETU 200 mg 群及び PALO + NETU 300 mg 群でそれぞれ 36.3%（49/135 名），47.1%（65/138 名）及び 31.6%（43/136 名），アプレピタント群で 40.3%（54/134 名）であった．本試験で CDDP と併用投与された抗悪性腫瘍薬（ドキソルビシン，5-FU，シクロホスファミド）は心電図異常を引き起こすことが知られており，非特異的 ST 部分変動，洞性頻脈，心室性及び心房性期外波形，T 波異常等が報告されていることから，本試験で治験薬投与後に発現した心電図異常は，CDDP と併用投与された抗悪性腫瘍薬と多分関係ありと判定された．

	結論： ・ 有効性の評価では，HEC による CINV の予防に関する主要評価項目（全期間 CR 率）について，経口デキサメタゾンと併用投与下，PALO 単独経口投与に対して NETU と PALO の併用投与は有意な改善を示した. ・ PALO 単独投与に対する NETU と PALO の併用投与の優越性は NETU のいずれの用量でも統計学的に有意であった. ・ 全期間 CR 率の PALO 単独群と PALO + NETU 併用群との差は，10.9%～13.2%の範囲であった. ・ 副次評価項目を含め，検討したすべての評価項目の結果は，全般的に一貫して，推奨用量である NETU 300 mg の優越性を示しており，この一貫性は性別ごとのサブグループ解析でも認められた. ・ アプレピタント群を設定したことにより，現行の標準治療と比べた NETU 300 mg 併用の有効性も明らかになった. ・ NETU のいずれの用量でも忍容性は良好であった. ・ PALO + NETU 300 mg 群の安全性プロファイルは，検討した PALO 単独群，アプレピタント群及び NETU の他の用量併用群と類似していた.

2.7.6.24　NEPA-15-18 試験

2.7.6.24.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active control study to evaluate the safety and efficacy of IV pro-netupitant/palonosetron (260 mg*/0.25 mg) combination for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles in patients receiving highly emetogenic chemotherapy.
高度催吐性抗悪性腫瘍薬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・嘔吐の予防を目的として，Pro-NETU 260 mg*/パロノセトロン0.25 mg配合剤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，ランダム化，二重盲検，実薬対照試験
*フリー体ホスネツピタント換算で235 mg</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>オーストリア，クロアチア，チェコ，ドイツ，イスラエル，イタリア，ポーランド，セルビア，南アフリカ，スペイン，ウクライナ及び米国</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>80 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 3 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主目的
高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）の 1 コース及び 2 コース以降に，経口デキサメタゾン併用下，Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）235 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.25 mg の Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する．
なお，本剤の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した．
副次目的
HEC の 1 コース及び 2 コース以降に，経口デキサメタゾン併用下，Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与した際の HEC 投与開始後 0～24 時間（急性期），HEC 投与開始後> 24～120 時間（遅発期）及び HEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）での有効性を明らかにする．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>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</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：400 名（各群 200 名）
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>Pro-NETU-PALO FDC</th><th>NETU-PALO FDC</th></tr>
<tr><td>登録例（405 名）</td><td>203 名</td><td>202 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）（404 名）</td><td>203 名</td><td>201 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（404 名）</td><td>203 名</td><td>201 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>悪性固形腫瘍の診断を受けた成人男女で，登録時に化学療法未施行であり，reference HEC を含む化学療法を少なくとも 4 コース施行予定の患者．
Reference HEC は以下のいずれかとし，各コースの Day 1 に投与する．
– Cisplatin ≥ 70 mg/m^2（単回点滴静脈内投与）</td></tr>
</table>

	– Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m^2 – Carmustine > 250 mg/m^2 – Dacarbazine – Mechloretamine (nitrogen mustard)
用法・用量 ロット番号	各コースの Day 1 に，NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）（NETU 300 mg/PALO 0.50 mg）又はそのプラセボを reference HEC 投与開始 60 分前に経口投与した．その後，Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボを 5%グルコースの 50 mL 溶液として reference HEC 投与開始 30 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与した．Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボの点滴静脈内投与終了後，reference HEC の投与を開始した． また，治験薬以外に，デキサメタゾンを非盲検で投与した．各コース Day 1 の reference HEC 投与開始 30 分前，Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボの点滴静脈内投与開始直前に，デキサメタゾン 12 mg を 1 回，その後 Day 2～4 の午前中にデキサメタゾン 8 mg を 1 日 1 回経口投与した． 治験薬は投与キットとして密封され，いずれも外観上識別不能で，キット番号で特定され，盲検下で提供された． Pro-NETU-PALO FDC のロット番号：361285/00001 NETU/PALO FDC のロット番号：35001494 Pro-NETU-PALO FDC プラセボのロット番号：361284/00001 NETU-PALO FDC プラセボのロット番号：35001495
治療期間	4 日間／各コース，最大 14 週間（1 コース 21 日間隔で，最大 4 コースとし，フォローアップ期間を含む）
評価基準	**有効性の評価：** 有効性評価項目は以下のとおりとした． ・ 急性期，遅発期及び全期間に嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］が認められた患者の割合（CR 率） ・ 急性期，遅発期及び全期間に嘔吐性事象が発現しなかった患者の割合 ・ 急性期，遅発期及び全期間に有意な悪心なし［Visual Analogue Scale（VAS）< 25 mm］であった患者の割合（VAS による悪心の評価は毎日実施したため，遅発期及び全期間は各投与期における VAS の最大値について検討した．） **安全性の評価：** 有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）を評価した． 有害事象の重症度は，以下の Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0 のグレードで評価した． グレード 1：軽度，グレード 2：中等度，グレード 3：高度又は医学的に重要， グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：有害事象に関連する死亡 また，治験薬との因果関係は以下の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．

<table>
<tr><td></td><td>1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり
6：評価不能</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table><tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr><tr><td>FAS</td><td>試験治療に割り付けられ，HEC が施行され，治験薬の実薬を投与された（又は実薬の点滴静脈内投与が開始された）すべての患者の集団</td></tr><tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬の実薬を少なくとも 1 回投与された（実薬が一部点滴静脈内投与された場合を含む）すべての患者の集団</td></tr></table>
有効性の解析：
本試験では，有効性の評価は副次目的であり，FAS を対象として有効性評価項目の記述統計量のみを算出した．各コースの各期間（急性期，遅発期及び全期間）で，CR 率，嘔吐性事象なし，制吐処置なし及び有意な悪心なしが認められた患者数及び発現割合［及び Wilson score 法による 95%信頼区間（CI）］を投与群ごとに要約した．CR 率は投与群及び性別ごとに要約した．嘔吐抑制率の群間差及びその 95% CI は，リスクの差について Newcombe-Wilson 法及び割付調整因子（性別及び国）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて示した．結果は記述統計量のみから解釈した．

安全性の解析：
試験期間中に得られた安全性データを評価する際には，独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を招集した．
安全性の解析は，安全性評価例を対象とした．有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 18.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に患者数及び発現割合を一覧表で示した．有害事象，治験薬又はデキサメタゾンの副作用，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，グレード 3 以上の有害事象，試験中止に至った有害事象が 1 件以上発現した患者数及び発現割合を投与群ごと及び全体について要約した．有害事象はコースごとにも要約した．
臨床検査値は，一覧表（基準範囲外の値に対するフラッグを含む）を作成し，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量，基準範囲（低値／基準値／高値）に対するシフトテーブル，特定のパラメータに関して CTCAE グレード 3 又は 4 の異常が認められた患者数及び発現割合を示した．ECG は，定量的評価項目について，ベースラインからの変化量及び治験薬投与後に発現した異常の頻度を要約した．バイタルサインは，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群ごとに要約した．臨床検査値，ECG 及びバイタルサインの一覧表を作成した．
安全性解析結果は，全体（試験期間を通じて）及びコースごとに示した．連続して変動する評価項目は，ベースラインからの変化量に加えて，2～4 コースの各コースの投与前からの変化量を示した．</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性：</td></tr>
</table>

	1 コースの急性期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 92.6%，NETU-PALO FDC 群で 90.5%であった．割付調整因子（性別及び国）で調整した群間差（CMH 法による 95% CI）は 2.3%（−2.7%～7.2%）であった．1 コースの遅発期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 78.3%，NETU-PALO FDC 群で 87.6%であった．割付調整因子で調整した群間差（Pro-NETU-PALO FDC 群 − NETU-PALO FDC 群）は−9.0%（−15.8%～−2.2%）であった．1 コースの全期間 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 76.8%，NETU-PALO FDC 群で 84.1%であった．割付調整因子で調整した群間差は，−7.1%（−14.2%～−0.1%）であった．2～4 コースの急性期，遅発期及び全期間の CR 率及び群間差は，1 コースの結果とほぼ同様であった．1 コースの急性期以外は，各コースのいずれの期間でも CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群と比べて NETU-PALO FDC 群の方がわずかに高かった．また，群間差は各コースの遅発期及び全期間と比べて急性期で最も小さかった． 急性期，遅発期及び全期間における嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，CR率とほぼ一致していた．急性期では，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は両投与群とも各コースで90%以上であった．割付調整因子（性別及び国）で調整した群間差（CMH法による95% CI）は1，2及び3コースでは概して小さく，4コースでわずかに大きかった．遅発期及び全期間では，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，両投与群とも各コースで80%以上を維持した．概して，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，各コースのいずれの期間でもPro-NETU-PALO FDC群と比べてNETU-PALO FDC群の方がわずかに高かった．また，概して，群間差は各コースの遅発期及び全期間と比べて急性期で小さかった． **安全性：** 全体として，2 つの投与群の安全性プロファイルは類似していた．安全性評価例の 84.9%（343/404 名）に少なくとも 1 件の有害事象が発現し，有害事象の発現割合は投与群間で同様であった［Pro-NETU-PALO FDC 群及び NETU-PALO FDC 群でそれぞれ 83.3%（169/203 名），86.6%（174/201 名）: 以下同順］．試験期間を通じて，最も発現割合が高かった有害事象は好中球減少症であった［30.0%（61/203 名），28.9%（58/201 名）］．その他に発現割合が高かった有害事象は貧血［16.3%（33/203 名），18.9%（38/201 名）］，脱毛症［15.8%（32/203 名），14.4%（29/201 名）］，便秘［10.3%（21/203 名），12.9%（26/201 名）］及び白血球減少症［10.3%（21/203 名），10.9%（22/201 名）］であった． 局所忍容性に関連する可能性がある有害事象の発現割合は低かった．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デキサメタゾン投与との因果関係はなしと判定された． 副作用は，Pro-NETU-PALO FDC 群の 12.8%（26/203 名），NETU-PALO FDC 群の 11.4%（23/201 名）に発現した．最も発現割合の高かった副作用は，両投与群とも便秘［6.4%（13/203 名），6.0%（12/201 名）］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［18.2%（37/203 名），18.4%（37/201 名）］であった． 試験期間を通じて，死亡に至った有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 4.9%（10/203 名），NETU-PALO FDC 群の 7.0%（14/201 名），全体で 5.9%（24/404 名）に発現した．死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関係なしと判定されたが，1 件がデキサメタゾンの副作用と判定された． 試験期間を通じて，重篤な有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 20.2%（41/203 名），NETU-PALO FDC 群の 21.4%（43/201 名），全体で 20.8%（84/404 名）に発現した．最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，好中球減少症［3.0%（6/203 名），4.0%（8/201 名）］，肺炎［3.0%（6/203 名），2.0%（4/201 名）］，血小板減少症［0.5%（1/203 名），2.0%（4/201 名）］及び貧血［0.0%（0/203 名），2.0%（4/201 名）］であった．重篤な有害事象はいずれも治験薬と関係なしと判定された． 試験中止に至った有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 7.9%（16/203 名），NETU-PALO FDC 群の 10.0%（20/201 名），全体で 8.9%（36/404 名）に発現し，その大部分は治験薬と因果関係はなかった．試験中止に至った有害事象で最も発現割合が高かった事象は，疾患進行［両投与群とも 3.0%（6/203 名，6/201 名）］及び腎不全［1.5%（3/203 名），0.5%（1/201 名）］であった．NETU-PALO FDC 群の 2 名（1.0%）に発現した試験中止に至った有害事象は，死亡（突然死）に至った重篤な有害事象であったが，治験薬と関係なしと判定された． 血液学的検査及び血液生化学検査で安全性の懸念は認められなかった．本試験で認められた臨床検査値の変動は，HEC 及び／又はデキサメタゾン投与を受ける癌患者で一般的に認められる臨床検査所見であった．試験期間を通じて，バイタルサインにも臨床的に問題となる変動は認められなかった． 高度の便秘（グレード 3 / 4）及び QT 延長が特に注目すべき有害事象とされた． Pro-NETU-PALO FDC 群 1 名（0.5%）のみグレード 3 の便秘が発現した．本事象は，非重篤な有害事象であり，治験薬及びデキサメタゾンと関係なしと判定された． 心電図 QT 延長は，Pro-NETU-PALO FDC 群で 3 名（1.5%），NETU-PALO FDC 群で 2 名（1.0%），全体で 5 名（1.2%）に認められ，有害事象として報告された．いずれも同じ実施医療機関の患者であった．これらの有害事象はいずれも CTCAE グレード 1 であり，非重篤であった． 試験期間を通じて，Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が延長して 500 msec を超えた患者は認められなかった．各投与群でそれぞれ 1 名（0.5%）に 60 msec を超える QTcF の変動が認められた．全体として，投与前後に認められた QTc 延長に Pro-NETU-PALO FDC 群と NETU-PALO FDC 群の間で臨床的に問題となる差は認められなかった． 最も発現割合が高かった心電図異常は，心房性期外収縮［Pro-NETU-PALO FDC 群 25.1%（51/203 名），NETU-PALO FDC 群 18.9%（38/201 名）: 以下同順］，洞性頻脈［18.2%（37/203 名），19.4%（39/201 名）］並びに ST 部分，T 波及び U 波の平坦化［21.7%（44/203 名），16.9%（34/201 名）］であった．心電図結果の解析により，投与群間に臨床的に問題と

	なる差は認められず，点滴静脈内投与及び経口投与のいずれであっても治験薬の心機能に対する安全性プロファイルは良好であることが示唆された. **結論：** ・ 本試験結果に基づき，Pro-NETU-PALO FDC の 30 分間の点滴静脈内投与は，注入／注射部位の局所忍容性も含めて安全であり，その忍容性は良好であること，安全性プロファイルは NETU-PALO FDC の経口投与と類似していることが示された. ・ 有効性の副次評価項目の記述統計量による解析から，HEC 投与患者に対し Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与した際，又は NETU-PALO FDC を経口投与した際の，急性期，遅発期及び全期間の CR 率は文献上の結果と一致，又はそれ以上であることが示された．全体として，嘔吐抑制率は経口製剤の方が高かった．また，嘔吐性事象なし，制吐処置なし及び有意な悪心なしの評価項目を含めたその他の解析結果についても，同様の傾向が認められた.

2.7.6.25　NETU-08-18 試験

2.7.6.25.1　試験方法及び結果の概略

表題	A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. 中等度催吐性化学療法施行癌患者を対象に，悪心及び嘔吐の予防を目的として，パロノセトロン及びデキサメタゾンの併用下，ネツピタントを経口投与したときの有効性及び安全性について，デキサメタゾンとパロノセトロン併用と比較する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較試験
実施地域	アルゼンチン，ベラルーシ，ブラジル，ブルガリア，クロアチア，ドイツ，ハンガリー，インド，イタリア，メキシコ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ウクライナ及び米国
実施施設	177 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 3 相試験
目的	主目的 1 コースの遅発期［中等度催吐性抗悪性腫瘍薬（MEC）投与開始後 25～120 時間］における嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］率を主要評価項目として，ネツピタント（NETU）300 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.50 mg の NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）の単回経口投与に経口デキサメタゾンを併用したときの有効性について，PALO 0.50 mg とデキサメタゾン併用経口投与と比較する． 副次目的 ・ 1 コース及び 2 コース以降での MEC 誘発性悪心・嘔吐の予防を目的として，経口デキサメタゾン併用下，NETU-PALO FDC を単回経口投与したときの有効性，安全性及び忍容性について，PALO 0.50 mg とデキサメタゾン併用経口投与と比較する． ・ NETU-PALO FDC を投与したときの NETU，NETU 代謝物［NETU の脱メチル体（M1），NETU の N-オキシド体（M2）及び NETU のヒドロキシメチル体（M3）］及びパロノセトロンの母集団薬物動態（PPK）及び薬力学（PD）を評価する．PPK 及び PD の結果は別の報告書にまとめた．
試験方法	多施設共同，国際共同，二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，並行群間比較試験 地域［米国，メキシコを含むラテンアメリカ，欧州，独立国家共同体（旧ソビエト連邦諸国），アジア］及び年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）を割付調整因子とした静的ブロック別ランダム化割付を中央（登録センター）管理の下で実施した．

<table>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：1460 名（各群 730 名）
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>NETU-PALO FDC</th><th>PALO</th></tr>
<tr><td colspan="3">1 コース</td></tr>
<tr><td>登録例（1455 名）</td><td>726 名</td><td>729 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）（1449 名）</td><td>724 名</td><td>725 名</td></tr>
<tr><td>Per protocol （PP）population（1360 名）</td><td>676 名</td><td>684 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（1450 名）</td><td>725 名</td><td>725 名</td></tr>
<tr><td colspan="3">繰り返し投与パート</td></tr>
<tr><td>FAS（1286 名）</td><td>635 名</td><td>651 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（1286 名）</td><td>635 名</td><td>651 名</td></tr>
</table>
割付けられた 1455 名のうち，5 名が治験薬投与を受けず，39 名（2.7%）が早期に試験を中止した．498 名（34.2%）は 1 コースを完了したが，繰り返し投与パートに移行しなかった．計 1438 名（98.8%）が 1 コースを完了した．</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>悪性固形腫瘍治療のためにアントラサイクリン及びシクロホスファミドの MEC レジメン 1 コースが予定されている，年齢 18 歳以上，化学療法未施行例の成人男性又は女性であり，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2，MEC 投与が可能な血液学的及び代謝機能の基準を満たし，試験手順を遵守して治験日記への記入ができる患者を組み入れた．
繰り返し投与パートの移行基準は，試験参加が適切であり，患者に不当なリスクを与えないと治験担当医師が判断していること，また，患者はそれまでの化学療法及び試験手順で十分なコンプライアンスを示していることとした．1 コースと同じ化学療法レジメンを受け，かつ十分な代謝機能を示している患者を繰り返し投与パートに組み入れた．繰り返しパートの Day 1 開始前 24 時間以内に嘔吐，空嘔吐，軽度の悪心を認める患者は繰り返しパートに参加できなかった．</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>患者は以下の 2 つの投与群のうちのいずれかに割り付けられた．
・ NETU-PALO FDC 群：Day 1 の化学療法開始 60 分前に NETU-PALO FDC 及び PALO のプラセボを経口投与した．
・ PALO 単独群：Day 1 の化学療法開始 60 分前に PALO 0.50 mg 及び NETU-PALO FDC のプラセボを経口投与した．
デキサメタゾン（NETU-PALO FDC 群は 12 mg，PALO 単独群は 20 mg）又はそのプラセボは，Day 1 の化学療法開始 30 分前に経口投与した．

NETU-PALO FDC のロット番号：N0901640，N0902251，31001751，32000002
PALO 0.50 mg のロット番号：30002508，31001149，31001695，32001106
デキサメタゾン 4 mg 錠のロット番号：N0902041，N0901986，10483
NETU-PALO FDC プラセボのロット番号：N0901794，31001752，32000750
PALO プラセボのロット番号：30002509，31001150，31001696，32001107
デキサメタゾンプラセボのロット番号：N0901858，N0901862（使用期限：2011 年 12 月），N0901862（使用期限：2012 年 10 月），N1200277</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間／各コース</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>評価基準</td><td>
有効性の評価：
【主要評価項目】
1 コースの遅発期の CR が認められた患者の割合（CR 率）
【副次評価項目】
1 コースにおける主要な副次評価項目は以下のとおりとした.
・ MEC 投与開始後 0～24 時間（急性期）の CR 率
・ MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の CR 率
1 コースにおけるその他の副次評価項目は以下のとおりとした.
・ 遅発期，急性期及び全期間の嘔吐性事象なしの患者の割合
・ 遅発期，急性期及び全期間の制吐処置なしの患者の割合
・ 遅発期，急性期及び全期間の有意な悪心なし［Visual analogue scale（VAS） ＜25 mm］の患者の割合
・ 遅発期，急性期及び全期間の悪心なし（VAS＜5 mm）の患者の割合
・ 遅発期，急性期及び全期間の Complete protection［嘔吐性事象なし，制吐処置なし，有意な悪心なし（VAS＜25 mm)］（CP）が認められた患者の割合（CP 率）
・ 遅発期，急性期及び全期間の Total control［嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし（VAS＜5 mm)］（TC）が認められた患者の割合（TC 率）
1 コースでの有効性評価について，その他の評価項目を以下のとおりとした.
・ 急性期，遅発期及び全期間の悪心の程度（VAS による悪心の最大値）
・ 初回嘔吐性事象までの時間，初回制吐処置までの時間及び治療成功期間（初回嘔吐性事象までの時間又は初回制吐処置までの時間のいずれか早い方）
・ Functional Living Index-Emesis（FLIE）調査票に基づく，MEC 投与後 120 時間までの日常生活活動に対する影響
繰り返し投与パートにおける副次有効性評価項目は以下のとおりとした.
・ MEC の 2 コース以降の遅発期，急性期及び全期間の CR 率
・ MEC の 2 コース以降の遅発期，急性期及び全期間の有意な悪心なしの患者の割合

安全性の評価：
身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，左室駆出率（LVEF），心筋トロポニン I（cTnI）値，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）及び有害事象を評価した.
有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した.
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，
6：評価不能
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした.
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td colspan="2">1 コース</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>試験治療に割り付けられ，MEC レジメン及び治験薬を投与されたすべての患者の集団</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

解析対象集団	定義
PP population	FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，0～120 時間の試験期間を完了したすべての患者の集団
Intent-To-Treat（ITT）	試験治療に割り付けられたすべての患者の集団
安全性評価例	治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての患者の集団
薬物動態評価例	NETU 及びパロノセトロンの測定濃度データを少なくとも一つ有する，薬物動態解析に参加したすべての患者の集団
繰り返し投与パート	
FAS	2 コース以降に移行し，2 コース以降の最初のコースで MEC レジメン及び治験薬を投与されたすべての患者の集団
安全性評価例	2 コース以降に移行し，治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての患者の集団

有効性の解析：

FAS 及び PP population を対象とした．CR 率は投与群及び制吐率の群間差ごとに要約した．制吐率は Wilson score 法，その群間差に Newcombe-Wilson 法を用いて 95%信頼区間（CI）も求めた．主解析は，FAS を対象として割付調整因子（治療，年齢及び地域）で調整した Cochran Mantel Haenszel（CMH）法を用いて両側検定を行った．すべての欠測値は，最悪評価の原則に従い，治療の失敗として補完した．CMH 法で求めた両側 p 値が 0.050 以下であり，NETU-PALO FDC のオッズ比（OR）の方が低いときに，両投与群間で差がないという帰無仮説が棄却され，PALO 単独投与に対する NETU-PALO FDC の優越性が確認されることとした．CMH 法により求めた OR 及び両側 95% CI を示した．

主要な副次評価項目及びその他の副次評価項目も同様に解析した．第一種の過誤のインフレを回避するため，階層的手順で検定を行った．主要評価項目について差がないという帰無仮説が棄却された場合は（すなわち，主目的が達成された場合），更に主要な副次評価項目について確認統計検定を急性期の CR 率，全期間の CR 率（急性期の CR 率について PALO 単独投与に対する NETU-PALO FDC の優越性が認められた場合のみ検定を行う）の順序で行った．

その他の副次評価項目（嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし，有意な悪心なし，CP 率，TC 率）は期間（遅発期，急性期，全期間）ごとに要約した．期間ごとの検定は，当該期間の CR 率について PALO 単独投与に対する NETU-PALO FDC の優越性が認められた場合のみ実施した．その他の副次評価項目の結果は，名目上の p 値を用いて記述的に要約した．

安全性の解析：

安全性評価例を対象とした．各投与群における治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象の発現割合は，全体について並びに［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 14.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに示し，更に重症度及び治験薬との因果関係ごとに発現割合を示した．有害事象の因果関係は，治験薬（NETU-PALO FDC，PALO）と関係ありと判定された事象，デキサメタゾンと関係ありと判定された事象及び全体（すなわち，治験薬又はデキサメタゾンのいずれかと関係あり）

	に分けて要約した．また，重篤な有害事象が発現した患者及び有害事象の発現により試験を中止した患者数を要約した．すべての有害事象を一覧表に示した． 臨床検査値は，測定値及びベースライン（又は 2 コース以降は各コースのスクリーニング時）からの変化量の記述統計量，ベースライン（又は 2 コース以降は各コースのスクリーニング時）からの変化量の基準範囲に基づくシフトテーブル，基準範囲に基づく血液学的検査及び血液生化学検査の特定のパラメータの顕著な異常［National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI CTC）グレード 3 以上］が少なくとも 1 件認められた患者の例数の集計を示した．すべてのデータを一覧表に示した． cTnI値は，1コース及び繰り返し投与パートの記述統計量を来院及び投与群ごとに要約した．すべてのトロポニン値を一覧表に示した． ECG は，定量的変数のベースライン（又は繰り返し投与パートは各コースのスクリーニング時）からの変化量及び異常の頻度を要約した．外れ値解析を実施して，特定の基準を満たす患者数を示した．身体所見，バイタルサイン及び LVEF は，一覧表の作成に加えて，記述統計量を用いて要約した．
結果	**有効性：** 本試験では，主要評価項目である 1 コースの遅発期 CR 率並びに主要な副次評価項目である 1 コースの急性期及び全期間の CR 率に関して，PALO 単独投与に対する NETU-PALO FDC（300 mg/0.50 mg）の優越性が確認された． 1 コースの結果 1 コースの遅発期 CR 率は，PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が 7.4%高かった［76.9% vs 69.5%（CMH 検定：オッズ比 1.48，p = 0.001）］．PP population の結果は主解析の結果を支持した．主要な副次評価項目である急性期 CR 率は PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が 3.4%高く［88.4% vs 85.0%（CMH 検定：オッズ比 1.37，p = 0.047）］，全期間 CR 率は PALO 単独群より NETU-PALO FDC 群の方が 7.7%高かった［74.3% vs 66.6%（CMH 検定：オッズ比 1.47，p = 0.001）］．

1 コースにおける遅発期，急性期及び全期間の嘔吐完全抑制率（FAS）

	NETU/PALO FDC (N=724)	PALO alone (N=725)
Delayed		
Responder, n (%)	557 (76.9)	504 (69.5)
Difference from palonosetron alone, %	7.4	
CMH OR (95% CI)	1.48 (1.16; 1.87)	
p-value[a]	0.001	
Acute		
Responder, n (%)	640 (88.4)	616 (85.0)
Difference from palonosetron alone, %	3.4	
CMH OR (95% CI)	1.37 (1.00; 1.87)	
p-value[a]	0.047	
Overall		
Responder, n (%)	538 (74.3)	483 (66.6)
Difference from palonosetron alone, %	7.7	
CMH OR (95% CI)	1.47 (1.17; 1.85)	
p-value[a]	0.001	

(a) p-value from CMH test, stratified by age class and region.

副次評価項目での結果は，主要評価項目である遅発期の CR 率及び主要な副次評価項目である全期間における CR 率での結果と同様に PALO 単独群より NETU-PALO FDC 群で一貫して高かった．
特に嘔吐性事象なしの患者の割合は，遅発期（NETU-PALO FDC 群：81.8% vs PALO 単独群：75.6%，p = 0.004，以下同順），急性期（90.9% vs 87.3%，p = 0.025）及び全期間（79.8% vs 72.1%，p < 0.001）で PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群で有意に高かった．制吐処置なしの患者の割合は，遅発期（85.8% vs 80.6%，p = 0.007）及び全期間（84.0% vs 79.0%，p = 0.014）で PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群で有意に高かったが，急性期では有意な差ではなかった．
悪心なしの患者の割合は，遅発期（53.3% vs 49.5%，p = 0.149），急性期（70.4% vs 70.1%，p = 0.861）及び全期間（50.3% vs 47.2%，p = 0.238）で NETU-PALO FDC 群でわずかに高かったが，有意な差は認められなかった．しかし，有意な悪心なしの患者の割合は遅発期（76.9% vs 71.3%，p = 0.014）及び全期間（74.6% vs 69.1%，p = 0.020）にいて PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群で有意に高かった．
CP 率は，遅発期（67.3% vs 60.3%，p = 0.005）及び全期間（63.8% vs 57.9%，p = 0.020）で PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群で有意に高かったが，急性期（82.3% vs 81.1%，p = 0.528）では有意な差は認められなかった．TC 率は，遅発期（51.5% vs 46.9%，p = 0.077）及び全期間（48.3% vs 44.0%，p = 0.095）で PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群で高かったが，有意な差は認められなかった．
他の有効性評価項目の結果は，本試験の全体的な結果を支持した．

繰り返し投与パートの結果
繰り返し投与パートでは，CR 率は PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が 6 コースまでの各期間で一貫して高かった．有意な悪心なしの患者の割合についても，PALO 単独群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が 6 コースまでの各コースの各期間で一貫して高かった．

安全性：
各パラメータは，1 コース及び繰り返し投与パートについてそれぞれ示した．
1 コースの有害事象発現割合は，NETU-PALO FDC 群で 76.0%（551/725 名），PALO 単独群で 69.9%（507/725 名）であった（以下同順）．2 コース以降の有害事象発現割合は両投与群［83.9%（533/635 名），81.0%（527/651 名）］で同様であった．全体として，NETU-PALO FDC 又は PALO の副作用の発現割合は，1 コース［8.1%（59/725 名），7.2%（52/725 名）］及び繰り返し投与パート［10.1%（64/635 名），7.5%（49/651 名）］ともに比較的低かった．
試験期間を通じて，有害事象の種類，発現割合及び程度は投与群間で同程度であった．
全体として，最も発現割合が高かった有害事象は，脱毛症［1 コースで 34.9%（506/1450 名），繰り返し投与パートで 23.6%（303/1286 名）］及び好中球減少症［1 コースで 24.5%（355/1450 名），繰り返し投与パートで 36.1%（464/1286 名）］であった．これらは細胞傷

	害性抗悪性腫瘍薬を投与する癌患者で既知の副作用であり，特に安全性の懸念は生じなかった． 最も発現割合が高かった副作用は便秘［1 コース及び繰り返し投与パートともに 2.1%（30/1450 名，27/1286 名)］及び頭痛［1 コースで 3.2%（46/1450 名），繰り返し投与パートで 3.1%（40/1286 名)］であった． 本試験では 2 名の死亡例が報告されたが，ともに PALO 単独群の患者であった．1 コースで，1 名に死亡に至った重篤な有害事象 2 件（急性心不全及び急性呼吸不全）が発現した．繰り返し投与パートでは，3 コースで 1 名が転移性乳癌の進行により死亡した．これらの事象は，治験薬及びデキサメタゾンと因果関係なしと判定された． 全体として，重篤な有害事象の発現割合は，1 コース［1.8%（13/725 名），1.7%（12/725 名)］及び繰り返し投与パート［3.6%（23/635 名），2.3%（15/651 名)］で NETU-PALO FDC 群及び PALO 単独群で同様であり，ともに低かった．1 コースでは，治験担当医師により重篤な有害事象はいずれも治験薬及びデキサメタゾンとの因果関係なしと判定され，繰り返し投与パートでは，治験薬の副作用と判定された事象はなく，4 件がデキサメタゾンの副作用と判定された． 全体として，有害事象により試験中止に至った患者の割合は，1 コース［0.8%（11/1450 名)］で低かった．これらの患者のうち PALO 単独群の 2 名に発現した事象は，それぞれ治験薬，デキサメタゾンの副作用と判定された．有害事象により試験中止に至った患者の割合は，繰り返し投与パート［1.8%（23/1286 名)］でも低く，治験薬又はデキサメタゾンの副作用と判定された患者も少なかった（全体で 4 名，いずれも PALO 単独群)． 当局の要請を受けて，本試験では多くの心臓，中枢神経系及び精神に関する有害事象を「特に注目すべき事象」と定義して，特段の注意を払った．事前に定義した MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づき特定し，特に注目すべきと判断された心血管系事象について医学的な検討を実施したところ，NETU-PALO FDC 群の 1.7%（12/725 名，23 件)，PALO 単独群の 0.7%（5/725 名，6 件）の非重篤な副作用が特に注目すべき事象と認められた．両投与群とも，これらの事象は軽度と判定された ECG 所見であった．高度と判定された事象は認められず，ほとんどの事象が特段の処置なく自然に回復した．潜在的な薬物乱用を示す有害事象の発現について検討した結果，NETU-PALO FDC 群の 0.3%（2/725 名）に 2 件の有害事象（幻視 1 件，気分変化 1 件）が特定された．特に注目すべき中枢神経系又は精神系事象を特定するため事前に定義された SMQ に基づき検討したところ，これらの 2 件の他に NETU-PALO FDC の潜在的な乱用を示唆する新たな病態又は一連の事象は認められなかった． いずれのコースでも，血液学的検査及び血液生化学検査の結果に安全性の問題は特に認められなかった．本試験中に認められた臨床検査値の変化量は，抗悪性腫瘍薬に曝露した際の合併症として一般的なものであった．貧血，好中球減少症，白血球減少症及び血小板減少症が発現した患者の割合は，投与群間で試験を通じて同程度であった．デキサメタゾンと関係ありと判定された高血糖の発現割合も同様であった． バイタルサインの解析では，臨床的な懸念は認められなかった． ECG の中央判定では，ほとんどの患者の補正 QT 間隔（QTc）は基準範囲内であった．全体として，投与前から投与後 5 時間及び 24 時間までの QT/QTc，Bazett’s 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）の平均変化量は投与群間で同

	程度であった．これらの延長はいずれも一過性であり，いずれのコースでも投与後 120 時間以内に投与前の測定値又はそれ以下に回復した．外れ値の解析から，QTcF が各コースの投与前値から 500 msec 超に延長した患者の割合は 1 コース［各投与群 0.1%（1/725 名）］から 6 コース［0.5%（1/197 名），1.0%（2/191 名）］まで NETU-PALO FDC 群及び PALO 単独群で低かったことが示された．また，QTcF が各コースの投与前値から 60 msec を超えて延長した患者の割合も，1 コース［0.7%（5/725 名），1.1%（8/725 名）］から 6 コース［1.5%（3/197 名），2.6%（5/191 名）］まで NETU-PALO FDC 群，PALO 単独群ともに低かった．1 コースで最も発現割合が高かった心電図異常は，T 波の平坦化［12.6%（91/725 名），12.1%（88/725 名）］であり，続いて ST 低下［6.5%（47/725 名），6.5%（47/725 名）］であった． NETU-PALO FDC 群の 0.1%（1/725 名）のみ新たな異常 U 波が認められた．繰り返し投与パートで最も発現割合が高かった心電図異常は，T 波の平坦化［33.5%（213/635 名），30.3%（197/651 名）］であり，続いて洞性頻脈［24.7%（157/635 名），20.9%（136/651 名）］であった．NETU-PALO FDC 群 0.5%（3/635 名）及び PALO 単独群 0.3%（2/651 名），全体で 0.4%（5/1286 名）のみ，新たな異常 U 波が認められた．5%超の患者におけるベースラインから 500 msec 超への QTcF の変動，15%超の患者におけるベースラインからの 60 msec を超える変動等は，潜在的な安全性シグナルを示すことができる評価基準として推奨されている．したがって，いずれのコースでも新たな異常 U 波が認められた患者の割合が非常に低かったことから，NETU-PALO FDC の心機能に対する安全性プロファイルは良好であることが示唆された． 全体として，投与後のトロポニン高値は NETU-PALO FDC 群 3.5%（26/725 名）及び PALO 単独群 3.0%（22/725 名），全体で 3.3%（48/1450 名）に認められた．大多数の患者は，アントラサイクリン + シクロホスファミドの化学療法を数コース受けた後でトロポニン高値が発現した（5 及び 6 コース）．スクリーニング時から試験終了時までの LVEF（心エコー検査により評価）の平均変化量は，ごくわずかであり，投与群間で同程度であった． 本試験で得られた結果に基づき，1 コース及び 2 コース以降にアントラサイクリン + シクロホスファミドの催吐性化学療法が施行される癌患者において，デキサメタゾン併用下での NETU-PALO FDC の安全性プロファイルは良好であった． NETU-PALO FDCは，MEC投与患者において有効で安全な治療の選択肢となる． **結論：** ・ 本試験では，主要評価項目である 1 コースの遅発期 CR 率並びに 2 つの主要な副次評価項目である 1 コースの急性期及び全期間の CR 率に関して，PALO に対する NETU-PALO FDC の優越性が確認された． ・ これらの知見は他の副次評価項目の解析により十分に裏付けられた． ・ NETU-PALO FDC の優越性を示す有効性の群間差は，2 コース以降 6 コースまで維持された． ・ 本試験の安全性の結果は，細胞傷害性抗悪性腫瘍薬の投与を受ける癌患者の有害事象として予期されるものであり，最も発現割合が高かった有害事象は好中球減少症及び脱毛症であった．2 つの投与群間で安全性データに有意な差は認められず，すべてのコースを通じて結果は同様なパターンが維持された．

	・ 試験中に死亡した 2 名（0.3%）のいずれの患者も，死亡は治験薬又はデキサメタゾンと関係なしと判定された．重篤な有害事象は稀であり，いずれも治験薬と関係なしと判定された． ・ 中枢神経系及び精神系事象の評価に基づき，NETU-PALO FDC の潜在的な乱用を示すような一連の事象は認められなかった． ・ 臨床検査値，バイタルサイン及び ECG の変動，心筋トロポニン並びに LVEF の測定値から，PALO 単独投与と比べて NETU と PALO との併用により安全性リスクが上昇することは示唆されなかった． ・ 安全性の結果から，MEC 投与患者に対して，デキサメタゾン併用下での NETU-PALO FDC は概して安全であり，2 コース以降でも安全性プロファイルの悪化は認められなかった．

2.7.6.26　NETU-10-29 試験

2.7.6.26.1　試験方法及び結果の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles.
化学療法を複数コース実施する患者を対象に，化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的として，ネツピタント及びパロノセトロンの安全性を評価し，有効性を明らかにする，第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，不均等割付（3：1）実薬対照試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>ブルガリア，チェコ，ドイツ，ハンガリー，インド，ポーランド，ロシア，セルビア，ウクライナ及び米国</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>72 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 3 相試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td><u>主目的</u>
・ 化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の繰り返し投与で，ネツピタント（NETU）300 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.50 mg の NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する．
<u>副次目的</u>
・ 化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の繰り返し投与で，高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍薬（MEC）投与開始後 0～24 時間（急性期），HEC 又は MEC 投与開始後 25～120 時間（遅発期））及び HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）における，経口デキサメタゾン併用下で NETU-PALO FDC を単回経口投与した際の有効性を明らかにする．</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>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，並行群間試験
割付調整因子は，化学療法の催吐性［HEC，MEC］及び性別（男性，女性）とした．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：400 名（NETU-PALO FDC 群：300 名，アプレピタント ＋PALO 群：100 名）
解析時：
<table>
<tr><th></th><th>NETU-PALO FDC</th><th>アプレピタント
＋PALO</th></tr>
<tr><td>登録例（413 名）</td><td>309 名</td><td>104 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）（412 名）</td><td>309 名</td><td>103 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（412 名）</td><td>308 名</td><td>104 名</td></tr>
</table>
1 コースを完了した患者は 405 名であった．6 コースまで完了した患者は 165 名であり，そのうち NETU-PALO FDC 群が 122 名であった．</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>年齢が 18 歳以上の男女で，化学療法未施行，悪性腫瘍の治療を目的に HEC（シスプラチン，メクロレタミン，ストレプトゾシン，シクロホスファミド ≥1500 mg/m^2，カルムスチン及びダカルバジンのうち，いずれか 1 剤以上の単回点滴静脈内投与）又は MEC（オキサリプラチン，カルボプラチン，エピルビシン，イダルビシン，イホスファミド，イリノテカン，ダウノルビシン，ドキソルビシン，シクロホスファミド ＜1500 mg/m^2，シタラビン</td></tr>
</table>

	> 1 g/m^2，アザシチジン，アレムツズマブ，ベンダムスチン及びクロファラビンのうち，いずれか 1 剤以上の単回点滴静脈内投与）の繰り返し投与を予定している，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status 0～2，HEC 又は MEC 投与が可能な血液学的及び代謝的状態の基準を満たし，試験手順を遵守して治験日記への記入ができる患者を組み入れた．
用法・用量 ロット番号	患者は以下の 2 つの投与群のいずれかに 3：1 の比で割り付けられた． ・ NETU-PALO FDC 群：各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 60 分前に NETU-PALO FDC 及びアプレピタントプラセボ及び PALO プラセボを，Day 2～3 の朝にアプレピタントプラセボを経口投与した． ・ アプレピタント+ PALO 群：各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 60 分前にアプレピタント 125 mg 及び PALO 0.50 mg 及び NETU-PALO FDC プラセボを，Day 2～3 の朝にアプレピタント 80 mg/day を経口投与した． 治験薬とプラセボはいずれも外観上識別不能であった． デキサメタゾンは各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 30 分前に経口投与した．非盲検で投与し，投与群間で同一薬剤とした．化学療法の催吐性により，デキサメタゾンの投与スケジュールを決めた． ・ HEC：各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開始 30 分前に 12 mg，Day 2～4 の朝に 8 mg/day ・ MEC：各コース Day 1 の HEC 又は MEC 投与開 30 分始前に 12 mg NETU-PALO FDC のロット番号：N0902251，31001751，32000002 アプレピタント 80 mg のロット番号：N1002015，N1100198，N1200171 アプレピタント 125 mg のロット番号：N1002016，N1100199，N1200169 PALO のロット番号：31001209，32001106 デキサメタゾンのロット番号：N0902041，N0901986，10483 NETU-PALO FDC プラセボのロット番号：N0901794，31001752，32000750 アプレピタントプラセボのロット番号：N0901142，N1200314 PALO プラセボのロット番号：31001210，32001107，31001696
治療期間	最大 4 日間／コース
評価基準	**安全性の評価：** 主に有害事象を評価した．また，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）所見，左室駆出率（LVEF），心筋トロポニン I レベル及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）を評価した． 有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．また，治験薬との因果関係は下記の 6 段階で判定した． 1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり， 6：評価不能

<table>
<tr><td></td><td>有効性の評価：
有効性評価項目は，以下のとおりとした．
・ 遅発期，急性期及び全期間の嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］が認められた患者の割合（CR 率）
・ 遅発期，急性期及び全期間の有意な悪心なし［Visual analogue scale（VAS） ＜25 mm］の患者の割合</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団の定義：
本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>試験治療に割り付けられ，MEC 又は HEC レジメン及び治験薬を投与されたすべての患者の集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価例</td><td>治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後に安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての患者の集団</td></tr>
</table>
安全性の解析：
安全性評価例を対象とした．安全性解析の結果は，投与群及び化学療法の催吐性ごとに，更に試験全体と各コースについて投与群及び性別ごとに示した．各投与群で治験薬初回投与開始後に新たに発現又は悪化した事象と定義される有害事象は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 14.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごと，更に重症度及び治験薬との因果関係ごとに発現割合を示した．重篤な有害事象が発現した患者及び治験薬投与中止に至った有害事象が発現した患者数を要約した．すべての有害事象の一覧表を作成した．
臨床検査値は，測定値及びベースライン（2 コース以降では各コースのスクリーニング時）からの変化量の記述統計量，基準範囲に基づくベースライン（又は 2 コース以降では各コースのスクリーニング時）からの変動のシフトテーブル並びに特定の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータに関して少なくとも 1 件の顕著な異常［National Cancer Institute Common Toxicology Criteria（NCI CTC）グレード 3 以上］が発現した患者数の集計を示した．すべての臨床検査値の一覧表を作成した．ECG は，定量的変数のベースライン（2 コース以降は各コースの投与前基準値）との差，治療後に発現した心電図異常の頻度を要約した．外れ値解析を実施して，事前に規定した基準を満たした患者数を示した．身体所見，バイタルサイン及び LVEF は記述統計量を用いて要約し，一覧表を作成した．

有効性の解析：
有効性は副次的に評価した．有効性解析は FAS を対象に実施した．有効性評価項目は，記述統計量のみ算定した．各期間（遅発期，急性期及び全期間）における CR 率及び有意な悪心なしが認められた患者数及び発現割合を投与群及び化学療法の催吐性ごとに算出し，制吐率の投与群間差を要約した．制吐率（Wilson スコア法）及び制吐率の差（Newcombe Wilson 法）の 95%信頼区間（CI）を算出した．
データは投与群及び性別ごとにも要約した．制吐処置（レスキュー）を実施した患者の頻度表を投与群ごとに作成した．</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>安全性：</td></tr>
</table>

	人口統計学的及び他のベースライン特性は 2 つの投与群間で類似していたが，NETU-PALO FDC 群ではアプレピタント ＋PALO 群よりも肺癌及び気管腫瘍［NETU-PALO FDC 群：39.6%（122/308 名）及びアプレピタント ＋PALO 群：30.8%（32/104 名）（以下同順)］並びに転移性癌［51.9%（160/308 名）及び 43.3%（45/104 名)］の患者の割合が高かった．また，合併症を有する患者の割合は，NETU-PALO FDC 群でアプレピタント ＋PALO 群よりも高かった（78.2%及び 61.5%)． 1 コースでは，全体の 75.7%（312/412 名）の患者が MEC 投与を受け，両投与群で最も多く施行された化学療法レジメンはカルボプラチン及びオキサリプラチンであった．24.3%（100/412 名）が HEC 投与を受け，両投与群で最も多く投与された抗悪性腫瘍薬はシスプラチンであった．いずれのコースでも，投与群間で化学療法に顕著な違いはなかった． 試験期間を通じた有害事象の発現割合は，NETU-PALO FDC 群で 86.0%（265/308 名），アプレピタント ＋PALO 群で 91.3%（95/104 名）（以下同順）であった．副作用の発現割合は両投与群とも比較的低かった［10.1%（31/308 名）及び 5.8%（6/104 名)］．デキサメタゾンの副作用の発現割合は，それぞれ 11.7%（36/308 名）及び 14.4%（15/104 名）であった． 試験期間を通じて，有害事象の種類，発現割合及び程度は投与群間で同程度であった． 有害事象の発現割合は，63.8%（1 コース）から 34.1%（6 コース）と最初の 6 コースで低下する傾向が認められたが，これは臨床症状悪化，それによる化学療法の中止で状態の悪い患者が試験を中止する一方で，試験を継続できた患者が相対的に良好な健康状態にあったことが，結果として有害事象の報告件数減少に繋がった可能性があると考えられた．同様に，1 コースから 6 コースにかけて NETU-PALO FDC 群及びアプレピタント ＋PALO 群で副作用の発現割合が低下した（治験薬：4.6%から 1.2%へ，デキサメタゾン：8.0%から 1.8%へ)． 全体として，いずれのコースでも，最も発現割合が高かった SOC は，血液およびリンパ系障害，胃腸障害，皮膚および皮下組織障害並びに一般・全身障害および投与部位の状態であった．全体として，最も発現割合が高かった有害事象は，好中球減少症［30.1%（124/412 名)］，脱毛症［26.5%（109/412 名)］，貧血［20.4%（84/412 名)］及び白血球減少症［17.7%（73/412 名)］であった．これらの有害事象は，細胞傷害性抗悪性腫瘍薬を投与中の癌患者では既知の副作用であった． 最も発現割合が高かった副作用は便秘であり，NETU-PALO FDC 群で 1 コースに 2.3%，2 コースに 2.5%認められた． 本試験中に 17 名（4.1%）が死亡した．このうち，治験薬に関連する死亡はなかった．死亡，又は有害事象の転帰が死亡により試験を中止したのは NETU-PALO FDC 群で 5.2%（16/308 名），アプレピタント ＋PALO 群で 1.0%（1/104 名）であり，最も多い理由は疾患進行であった．したがって，NETU-PALO FDC 群の死亡数は，この投与群で肺癌を含む呼吸器癌又は転移性癌を有する患者の割合が高いことを反映している可能性が高い． 重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であり［16.2%（50/308 名），18.3%（19/104 名)］，有害事象の大部分が基礎疾患と関連性がある事象又は化学療法薬曝露後の合併症であった．重篤な副作用は NETU-PALO FDC 群の 2 名に発現した心室性期外収縮及び急性精神病（それぞれ治験薬，デキサメタゾンと関係ありと治験担当医師により判定）であった．全体として，有害事象のため試験中止に至った患者の割合は投与群間で同様であり，NETU-PALO FDC 群の 0.6%（2/308 名）が副作用により試験を中止した．

	特定の中枢神経系，精神系及び心臓有害事象を「特に注目すべき事象」と定義した．これは，特定の安全性の懸念があったためではなく，当局の要件を満たすために設定した．心臓有害事象に加え，潜在的な乱用のシグナルを検出する目的で中枢神経系及び精神系有害事象も評価したが，NETU-PALO FDC に安全性の懸念は生じなかった． 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）異常の解析では，未知の傾向は認められず，安全性の懸念は生じなかった．本試験で認められた臨床検査値の変化量の範囲は概して化学療法の副作用と一致していた． バイタルサインの解析では，臨床的な懸念は認められなかった． ECG の中央判定では，ほとんどの患者で補正 QT 間隔（QTc）は基準範囲内であった．全体として，投与前から投与後 5 及び 24 時間までに認められた QT/QTc，Bazett's 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）延長の平均値は，投与群間で同程度であった．これらの延長は一過性であり，いずれも各コースの投与後 120 時間以内に投与前の測定値又はそれ以下に回復した．外れ値解析では，1～6 コースを通して各コースの投与前から 500 msec 超へ QTcF が延長した患者の割合は NETU-PALO FDC 群，アプレピタント ＋PALO 群でともに低かった［1 コースで NETU-PALO FDC 群が 0.3%（1/308 名），3 及び 4 コースで NETU-PALO FDC 群及びアプレピタント ＋PALO 群でそれぞれ 0.3%（1/343 名，1/311 名），6 コースでアプレピタント ＋PALO 群が 2.3%（1/43 名）］．また，各コースの投与前から QTcF が 60 msec を超えて延長した患者の割合は NETU-PALO FDC 群，アプレピタント ＋PALO 群でともに低く［1 コースで NETU-PALO FDC 群：0.3%（1/308 名），アプレピタント ＋PALO 群：1.0%（1/103 名），5 コースで NETU-PALO FDC 群：0.6%（1/156 名）］，6 コースで 60 msec を超える延長は認められなかった．全体として，NETU-PALO FDC 群及びアプレピタント ＋PALO 群で最も発現割合が高かった心電図異常は，T 波の平坦化（16.9%，13.5%），続いて ST 低下（11.7%，16.3%）であった．NETU-PALO FDC 群 2 名（0.6%）及びアプレピタント ＋PALO 群 1 名（1.0%）のみ新たな異常 U 波が認められた．いずれの投与群でもその後のコースで外れ値が認められた患者数にほとんど変化はなかった．潜在的な安全性シグナルを特定できる評価基準として，5%超の患者で QTcF がベースライン値から 500 msec 超まで延長していること，15%超の患者でベースラインから 60 msec 超の延長が認められることが推奨されている．したがって，既に述べた結果に加え，いずれのコースでも異常 U 波の発現割合が非常に低かったことから，NETU-PALO FDC の心臓安全性プロファイルは良好であることが示された． 心筋トロポニン（cTnI）値が 0.12 ng/mL 以上であった患者は NETU-PALO FDC 群 7 名（2.3%），アプレピタント ＋PALO 群 3 名（2.9%）の計 10 名であり，心血管安全性に関する追跡調査を実施した．このうち，3 名［NETU-PALO FDC 群 2 名（0.6%），アプレピタント ＋PALO 群 1 名（1.0%）］が cTnI 値 0.50 ng/mL 以上を示した．心血管系の追跡調査を実施した患者では，LVEF（心エコー検査により評価）は 46%～65%の範囲であり，投与群間で同程度であった． 安全性データに基づき，1 コース及び 2 コース以降の催吐性化学療法が施行される癌患者において，NETU-PALO FDC（300 mg/0.50 mg）の単回経口投与は概して安全であり，忍容性は良好であることが確認された． **有効性：**

	1 コースの CR 率は遅発期（NETU-PALO FDC 群：83.2% vs アプレピタント ＋PALO 群：77.7%，以下同順）及び全期間（80.6% vs 75.7%）で，アプレピタント ＋PALO 群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が数値的に高く，群間差はそれぞれ 5.5%及び 4.9%であったが，急性期（92.9%，94.2%：−1.3%の差）では投与群間で同様であった．有意な悪心なしは NETU-PALO FDC 群及びアプレピタント ＋PALO 群で，遅発期（85.1%，81.6%），全期間（84.1%，80.6%）及び急性期（90.6%，93.2%）で同様であり，群間差は遅発期及び全期間でともに 3.6%，急性期で−2.6%であった． CR 率及び有意な悪心なしに基づく有効性は，2 コース以降の繰り返し投与でも 1 コースで認められた結果と同様のレベルであった．2〜6 コースの遅発期及び全期間の CR 率は，アプレピタント ＋PALO 群と比べて NETU-PALO FDC 群の方が一貫して数値的に高く，急性期の群間差はより小さかった．3〜6 コースの有意な悪心なしも同様の傾向が認められたが，2 コースではいずれの期間でも群間差がより小さかった． 以上のことから，化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の遅発期，急性期及び全期間において，デキサメタゾン併用下での NETU-PALO FDC は，悪心・嘔吐の予防薬として高い制吐率を示した． **結論：** ・ 本試験で観察された安全性の結果は，細胞傷害性抗悪性腫瘍薬の投与を受ける癌患者で既知であった． ・ 本試験で得られた結果は，1 コース及び 2 コース以降の MEC 又は HEC 投与患者において NETU-PALO FDC は安全であり，忍容性は良好であるという結論を支持した． ・ 化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の遅発期，急性期及び全期間における NETU-PALO FDC の CR 率は高く，化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防においてアプレピタント ＋PALO 併用投与と同様の有効性が認められた．

2.7.6.27　NEPA-17-05 試験

2.7.6.27.1　試験方法及び結果の概略

表題	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group phase 3b study to assess the safety and to describe the efficacy of IV fosnetupitant/palonosetron (260 mg*/0.25 mg) combination (IV NEPA FDC) compared to oral netupitant/palonosetron (300 mg/0.50 mg) combination (Oral NEPA FDC [Akynzeo®]) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in initial and repeated cycles of anthracycline-cyclophosphamide (AC) chemotherapy in women with breast cancer. 女性乳癌患者を対象に，アントラサイクリン + シクロホスファミド（AC）化学療法の 1 コース及び 2 コース以降の化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的として，Pro-NETU 260 mg*/パロノセトロン 0.25 mg の用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）を点滴静脈内投与したときのネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.50 mg の用量固定配合剤（NETU-PALO FDC［Akynzeo®］）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，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較，第 3b 相試験 *フリー体ホスネツピタント換算で 235 mg
実施地域	米国，ロシア，ウクライナ及びジョージア
実施施設	77 施設
実施期間	2018 年 3 月 16 日（最初の患者の登録日） 2018 年 9 月 19 日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 3b 相試験
目的	主目的 1 コース及び 2 コース以降のドキソルビシン + シクロホスファミド／エピルビシン + シクロホスファミド（AC/EC）化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的として，経口デキサメタゾン併用下，Day 1 に Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）235 mg/パロノセトロン塩酸塩（PALO）0.25 mg の Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する． なお，本剤の用量はすべてフリー体ホスネツピタント量を記載した． 副次目的 1 コース及び 2 コース以降の AC/EC 投与開始後 0～24 時間（急性期），AC/EC 投与開始後 24～120 時間（遅発期）及び AC/EC 投与開始後 0～120 時間（全期間）を指標として，Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときのネツピタント（NETU）300 mg/PALO 0.50 mg の NETU-PALO 用量固定配合剤（NETU-PALO FDC）の単回経口投与に対する有効性を比較する． 探索的目的 AC/EC 投与の 1 コース及び 2 コース以降に医療経済成果研究（HEOR）のデータを収集することにより，経済及び資源利用に及ぼす影響を評価する． 医療経済学の結果は，医療経済学に特化した報告書にまとめた．
試験方法	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，並行群間比較試験

<table>
<tr><td></td><td>患者を 1：1 の比で各投与群に割り付けた．割付調整因子は，地域（米国，米国以外）及び年齢区分（55 歳未満，55 歳以上）とした．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：400 名（各群 200 名）
解析時：
<table>
<tr><td></td><td>Pro-NETU-PALO FDC</td><td>NETU-PALO FDC</td></tr>
<tr><td>登録例（404 名）</td><td>202 名</td><td>202 名</td></tr>
<tr><td>Full analysis set（FAS）(402 名)</td><td>200 名</td><td>202 名</td></tr>
<tr><td>安全性評価例（402 名）</td><td>200 名</td><td>202 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組み入れ基準</td><td>乳癌の診断を受け，中等度催吐性抗悪性腫瘍薬（MEC）又は高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC）未施行であり，Day 1 に AC/EC 投与を受ける必要がある成人女性患者</td></tr>
<tr><td>用法・用量
ロット番号</td><td>患者は以下の 2 つの投与群のうちのいずれかに割り付けられた．
・ Pro-NETU-PALO FDC 群：各コース Day 1 の AC/EC 投与開始 30 分前に Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間（±5 分間）かけて点滴静脈内投与した．なお，Pro-NETU-PALO FDC の投与は AC/EC 投与開始前に完了することとした．NETU-PALO FDC のプラセボは，AC/EC 投与開始 60 分前に経口投与した．
・ NETU-PALO FDC 群：各コース Day 1 の AC/EC 投与開始 60 分前に NETU-PALO FDC1 カプセルを経口投与した．Pro-NETU-PALO FDC プラセボは AC/EC 投与開始 30 分前に開始し，30 分間（±5 分間）かけて点滴静脈内投与した．

Pro-NETU-PALO FDC 又はそのプラセボは 1 バイアルを 5%グルコース溶液 50 mL で再調製した．
デキサメタゾン［12 mg（4 mg 錠 ×3)］は，各コース Day 1 に AC/EC 投与開始 30 分前で治験薬又はそのプラセボ点滴静脈内投与直前に経口投与することとした．
治験薬とプラセボはいずれも外観上識別不能であった．

Pro-NETU-PALO FDC のロット番号：361435-00005，361284-0001
NETU-PALO FDC のロット番号：37001571，37001570，37002782，37003227，37003228
デキサメタゾンのロット番号：記載なし</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 日間／各コース，最大 14 週間（1 コース 21 日間隔で，最大 4 コースとし，フォローアップ期間を含む）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>安全性の評価：
主に有害事象を評価した．また，コースごとに身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）を評価した．
有害事象の重症度は，Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） version 4.0 で評価した．
また，治験薬との因果関係は以下の 6 段階で判定した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が 3～6 と判定された有害事象を副作用と定義した．
1：関係なし，2：多分関係なし，3：可能性あり，4：多分関係あり，5：関係あり，6：評価不能</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>

有効性の評価：

有効性評価項目は以下のように定義した.

・ 急性期，遅発期及び全期間に嘔吐完全抑制［Complete response（CR）：嘔吐性事象なし，制吐処置なし］が認められた患者の割合（CR 率）

・ 急性期，遅発期及び全期間の嘔吐性事象なしの患者の割合

・ 急性期，遅発期及び全期間の制吐処置なしの患者の割合

・ 急性期，遅発期及び全期間の悪心なし［Visual analogue scale（VAS） ＜5 mm］の患者の割合

・ 急性期，遅発期及び全期間の有意な悪心なし（VAS＜25 mm）の患者の割合

・ 急性期，遅発期及び全期間の悪心の程度（VAS による悪心の最大値）

・ 1 及び 2 コースのみの全期間で嘔吐が日常生活活動に影響しなかった（NIDL）患者の割合． Functional Living Index-Emesis（FLIE）調査票により評価し，NIDL は，FLIE の総スコア，ドメインスコア及び 1 項目スコアがそれぞれ 108，54 及び 6 ポイント以上と定義した.

・ 1 及び 2 コースのみの全期間における FLIE ドメイン（悪心及び嘔吐）スコア及び FLIE 総スコア

</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>

解析対象集団の定義：

本試験の解析対象集団の定義は，以下のとおりとした.

解析対象集団	定義
FAS	試験治療に割り付けられ，AC/EC 投与レジメン及び治験薬の実薬を投与されたすべての患者の集団
安全性評価例	治験薬の実薬を投与されたすべての患者の集団

安全性の解析：

安全性の解析は安全性評価例を対象に実施した．有害事象の発現例数及び割合，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，高度の有害事象（グレード 3 以上），早期に試験中止に至った有害事象及び副作用，致死的転帰に至った有害事象及び副作用を投与群ごとに要約した．コースごとに特に注目すべき有害事象［局所忍容性（注射部位反応，注射部位疼痛，血栓性静脈炎等）］に関連する有害事象を要約した.

各測定時点で臨床検査値が基準範囲より低値，範囲内又は高値であった患者の割合を頻度表により示した．臨床検査値は各実施医療機関の基準範囲外であった場合，治験担当医師は臨床的に問題があるか否か判定した．シフトテーブル（基準範囲の低値／範囲内／高値）によりベースライン値と投与中の評価の比較，各コースのスクリーニング時と Visit 3 時の評価の比較も示した．バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）及び体重は，絶対値，ベースラインからの変化量及び各コースでの投与前からの変化量の記述統計量を用いて投与群及び測定時点ごとに要約した.

要約及び一覧表は，［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集］（MedDRA）version 20.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に，試験全体及び各コースについて投与群ごとに示した.

有効性の解析：

</td></tr>
</table>

	有効性を副次的に評価した．有効性は FAS を対象に解析した．有効性評価項目は記述統計量のみ算出した．各コースの各期間（急性期，遅発期，及び全期間）における，CR 率，嘔吐性事象なし，制吐処置なし，悪心なし及び有意な悪心なしの患者数及び発現割合［及び Wilson スコア法による 95%信頼区間（CI)］を投与群ごとの記述統計量により要約した．1 コースの急性期，遅発期及び全期間における CR 率を地域（米国，米国以外）及び年齢（55 歳未満，55 歳以上）ごとに要約した．地域及び年齢を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて制吐率の群間差及び 95% CI を解析した．急性期，遅発期及び全期間における悪心の程度は，群間差及び相対的両側 95% CI を含む記述統計量により要約した． 1 及び 2 コースの全期間で FLIE の総スコア及びドメインスコアに基づき NIDL が認められた患者の例数及び割合並びに群間差を記述統計量により要約した．FLIE のドメイン（悪心及び嘔吐）スコア及び総スコアは，群間差を含む記述統計量により要約した．
結果	**安全性：** Pro-NETU-PALO FDC 群に登録された 1 名は，1，3 及び 4 コースは Pro-NETU-PALO FDC，2 コースは NETU-PALO FDC の投与を受けた．安全性の解析では，当該患者を Pro-NETU-PALO FDC 群及び NETU-PALO FDC 群に含め，Pro-NETU-PALO FDC 群 200 名，NETU-PALO FDC 群 203 名として解析した．なお，全体の発現割合は Pro-NETU-PALO FDC 群と NETU-PALO FDC 群を合わせた 402 名として解析した． 全般的に，両投与群の安全性プロファイルは類似していた．安全性評価例の 92.0%（370/402 名）で少なくとも 1 件の有害事象が発現し，有害事象の発現割合は投与群間で同様であった［Pro-NETU-PALO FDC 群 92.0%（184/200 名），NETU-PALO FDC 群 92.1%（187/203 名）：以下同順］．試験を通じて最も発現割合が高かった有害事象は脱毛症であり，その発現割合は Pro-NETU-PALO FDC 群で 70.5%（141/200 名），NETU-PALO FDC 群で 65.5%（133/203 名）であった．この他に発現割合の高かった有害事象は，白血球減少症［20.0%（40/200 名），16.3%（33/203 名)］，疲労［15.0%（30/200 名），16.7%（34/203 名)］，貧血［15.5%（31/200 名），11.8%（24/203 名)］及び好中球減少症［12.5%（25/200 名），11.8%（24/203 名)］であった． 局所忍容性に関連すると考えられる有害事象を特に注目すべき有害事象として評価したが，その発現割合は低かった．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)］が報告された．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． 副作用の発現割合は，Pro-NETU-PALO FDC 群 8.0%（16/200 名），NETU-PALO FDC 群 10.8%（22/203 名）であった．最も発現割合が高い副作用は両投与群とも頭痛［2.5%（5/200 名），3.4%（7/203 名)］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． 死亡に至った有害事象はなかった．試験を通じて，重篤な有害事象は Pro-NETU-PALO FDC 群の 2.5%（5/200 名），NETU-PALO FDC 群の 2.0%（4/203 名），全体で 2.2%（9/402 名）に報告された．重篤な有害事象として，Pro-NETU-PALO FDC 群では貧血，好中球減少症，嘔吐，発熱，胆道仙痛，尿路感染及び丹毒が各 0.5%（1/200 名）に報告された．NETU-PALO FDC 群では貧血，好中球減少症，発熱性好中球減少症，心房細動及びクロストリジウム・ディフィシル大腸炎が各 0.5%（1/203 名）に報告された．重篤な副作用は，NETU-PALO FDC 群の 1 名に報告された心房細動のみであった． Pro-NETU-PALO FDC 群の 1 名が，グレード 2 の静脈血栓症により早期に試験を中止した（2 コース中）．NETU-PALO FDC 群では，有害事象により早期に試験を中止した患者はいなかった． 血液学的検査及び血液生化学検査値に安全性の懸念は認められなかった．本試験で認められた臨床検査値の変化量は，AC/EC 又はデキサメタゾン投与を受ける癌患者に一般的に認められる臨床検査値異常であった．試験期間を通じて，バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった． **有効性：** 各コース（1，2，3 及び 4 コース）の急性期，遅発期及び全期間における有効性評価項目を記述統計量により評価した．1 コースの急性期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 86.5%，NETU-PALO FDC 群で 88.6%であり，層別因子（地域及び年齢）で調整した群間差（Pro-NETU-PALO FDC 群 －NETU-PALO FDC 群）（CMH 法による 95% CI）は，−2.2%（−8.4%～4.0%）であった．1 コースの遅発期 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 75.5%，NETU-PALO FDC 群で 78.7%であり，層別因子で調整した群間差は，−3.3%（−10.7～4.1）であった．1 コースの全期間 CR 率は Pro-NETU-PALO FDC 群で 73.0%，NETU-PALO FDC 群で 77.2%であり，層別調整した群間差は，−4.3%（−11.8～3.3）であった．2～4 コースの急性期，遅発期及び全期間の結果は，概して 1 コースの結果と同様であった．CR 率は，各コースのいずれの期間でも 2 群間で同様であった． 急性期，遅発期及び全期間の嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，CR 率の結果と類似していた．急性期では，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，両投与群とも各コースで約 84%又はそれ以上であった．遅発期及び全期間では，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，いずれのコースでも両投与群とも約 70%又はそれ以上で維持されていた．概して，嘔吐性事象なし，制吐処置なし又は有意な悪心なしの患者の割合は，Pro-NETU-PALO FDC 群と NETU-PALO FDC 群で同様であった． **結論：**

	・ 本試験の結果から，Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて点滴静脈内投与した際，全身性及び局所性のいずれについても安全性に問題はなく，良好な忍容性が示された. ・ Pro-NETU-PALO FDC 点滴静脈内投与の安全性プロファイルは，NETU-PALO FDC 経口投与と類似していた. ・ 副次評価項目の記述統計量より，AC/EC 投与を受ける患者に Pro-NETU-PALO FDC を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与したときの有効性は，NETU-PALO FDC の経口投与と同様に，各コースのいずれの期間でも高い CR 率であった. ・ 嘔吐性事象なし，制吐処置なし及び有意な悪心なしを含むその他の評価項目でも，同様の傾向を示した.

2.7.6.28　付録

表 2.7.6.28-1　治験期間内の死亡例一覧（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	[redacted]	6[redacted] M	Decreased appetite	20[redacted]/07/26 2 20[redacted]/08/10 15 20[redacted]/08/10	Grade 2 Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Febrile neutropenia	20[redacted]/08/04 11 20[redacted]/08/07 3 20[redacted]/08/04	Grade 4 Grade 4	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Hyponatraemia	20[redacted]/08/04 11 20[redacted]/08/09 5 20[redacted]/08/04	Grade 4 Grade 4	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Although the AE has not yet resolved, the Investigator (subinvestigator) considers that the AE is stable or no further improvement is expected.	No
			Lung neoplasm malignant	20[redacted]/08/07 14 20[redacted]/08/10 3 20[redacted]/08/10	Grade 4 Grade 5	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes

表 2.7.6.28-1　治験期間内の死亡例（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	[redacted]	7[redacted] M	Hyperglycaemia	20[redacted]/07/21 2 Grade 3 20[redacted]/08/12 22 20[redacted]/07/21	Grade 3	Not Related	Other(steroid)	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Fall	20[redacted]/07/22 3 Grade 2 20[redacted]/07/22 0 20[redacted]/07/22	Grade 2	Not Related	Other(accident)	No	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Decreased appetite	20[redacted]/07/23 4 Grade 1 20[redacted]/08/12 20 20[redacted]/07/25	Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Hyponatraemia	20[redacted]/07/25 6 Grade 4 20[redacted]/08/04 10 20[redacted]/07/25	Grade 4	Not Related	Other(dehydration)	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Lung infection	20[redacted]/07/25 6 Grade 3 20[redacted]/08/12 18 20[redacted]/08/12	Grade 5	Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Fatal		Yes

表 2.7.6.28-1　治験期間内の死亡例（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?
			Atrial fibrillation	20[redacted]/07/26 7 20[redacted]/08/12 17 20[redacted]/07/26	Grade 3 Grade 3	Not Related	Medical condition(s)	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Hypokalaemia	20[redacted]/07/27 8 20[redacted]/08/03 7 20[redacted]/07/28	Grade 1 Grade 2	Not Related	Medical condition(s)	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Anaemia	20[redacted]/07/27 8 20[redacted]/08/12 16 20[redacted]/07/30	Grade 2 Grade 3	Not Related	Antitumor Drug Administration	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Hypoalbuminaemia	20[redacted]/07/27 8 20[redacted]/08/07 11 20[redacted]/07/27	Grade 3 Grade 3	Not Related	Disease under study	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Enterocolitis infectious	20[redacted]/07/28 9 20[redacted]/08/11 14 20[redacted]/07/28	Grade 3 Grade 3	Not Related	Other(infection)	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No

表 2.7.6.28-1　治験期間内の死亡例（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?
			Thrombocytopenia	20[redacted]/07/30 11 Grade 1 20[redacted]/08/02 3 Grade 1 20[redacted]/07/30		Not Related	Antitumor Drug Administration	No	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Skin abrasion	20[redacted]/07/31 12 Grade 2 20[redacted]/07/31 0 Grade 2 20[redacted]/07/31		Not Related	Other(scratching)	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved		No
			Delirium	20[redacted]/08/01 13 Grade 1 20[redacted]/08/12 11 Grade 3 20[redacted]/08/03		Not Related	Antitumor Drug Administration	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No
			Pneumonitis	20[redacted]/08/02 14 Grade 3 20[redacted]/08/12 10 Grade 3 20[redacted]/08/02		Not Related	Antitumor Drug Administration	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Patient dies.	No

MedDRA：ICH 国際医薬用語集
第 5.3.5.1.1 項 10057020 CSR 表 12.3.1.1-1