

審議結果報告書

令和3年5月17日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アロキシ静注0.75 mg、同点滴静注バッグ0.75 mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年6月15日

[審議結果]

令和3年4月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年4月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アロキシ静注 0.75 mg、同点滴静注バッグ 0.75 mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年6月15日
[剤形・含量] 1バイアル又は1バッグ中にパロノセトロン塩酸塩 0.84 mg (パロノセトロンとして 0.75 mg) を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の18歳以下の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

（変更なし）

[用法及び用量]

通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を1日1回静注又は点滴静注する。

ただし、18歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして 20 µg/kg を1日1回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は 1.5 mg とする。

（取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年3月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アロキシ静注 0.75 mg、同点滴静注バッグ 0.75 mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年6月15日
[剤形・含量] 1 バイアル又は1 バッグ中にパロノセトロン塩酸塩 0.84 mg (パロノセトロンとして 0.75 mg) を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) (遅発期を含む)

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を1日1回静注又は点滴静注する。

通常、小児にはパロノセトロンとして 20 µg/kg を1日1回静注又は点滴静注する。ただし、投与量の上限は 1.5 mg とする。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	12
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

がん化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の主な発現機序として、抗悪性腫瘍剤投与により消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からセロトニン（5-HT）が分泌され、消化管の5-HT₃受容体を介して求心性の迷走神経から直接又は化学受容器引金帯（CTZ）を経て嘔吐中枢に伝達される経路、又は抗悪性腫瘍剤投与によりCTZが直接刺激され、その刺激が5-HT₃受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が関与している。

パロノセトロン塩酸塩（本薬）は5-HT₃受容体拮抗薬であり、本邦では「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」の効能・効果で、2010年1月にバイアル製剤が、2012年8月にバッグ製剤がそれぞれ承認されている。

今般、申請者は、小児悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、小児のCINVに対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において本薬は、2020年7月現在、成人のCINVに係る効能・効果では80以上の国又は地域で、小児のCINVに係る効能・効果では50以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「アロキシ静注0.75mg」審査報告書〈平成21年10月6日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「アロキシ静注0.75mg」審査報告書〈平成21年10月6日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。本申請で提出された臨床試験では、申請製剤が用いられた。臨床試験における血漿中本薬濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）が用いられ、定量下限値は国内小児試験（10037050試験）で0.050ng/mL及び海外小児試験（PALO-10-20試験）で0.045ng/mLであった。なお、本薬の投与量は、パロノセトロンとしての投与量を示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内小児試験（5.3.5.2.1：試験番号10037050〈2016年12月～20■■年■■月〉）

生後 28 日以上 18 歳以下の日本人悪性腫瘍患者を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 20 µg/kg（上限 1.5 mg）を約 30 秒かけて単回静脈内投与¹⁾ することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1.1 参照）。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。症例数に限りがあり、個体間変動が大きいものの、年齢別で臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。

表 1 日本人小児患者における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	年齢	例数	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
20 µg/kg	全体	24	118.3±39.9 ^{b)}	34.5 (23.1, 98.3)
	生後 28 日以上 2 歳未満	6	93.1±41.3	39.2 (23.1, 46.5)
	2 歳以上 6 歳未満	6	107.7±45.1	29.4 (25.0, 42.0)
	6 歳以上 12 歳未満	6	140.7±30.4 ^{c)}	35.6 (26.4, 98.3)
	12 歳以上 18 歳以下	6	135.4±27.8	32.6 (28.8, 38.8)

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 23 例、c) 5 例

6.2.2 海外小児試験（5.3.5.1.3：試験番号 PALO-10-20 <2011 年 9 月～2012 年 10 月>（参考資料））

17 歳未満の外国人悪性腫瘍患者を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 10 µg/kg（上限 0.75 mg）又は 20 µg/kg（上限 1.5 mg）を 15 分かけて単回点滴静脈内投与することとされた（安全性の結果は 7.R.2.2 参照）。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。症例数に限りがあり、個体間変動が大きいものの、年齢別で臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。また、本薬未変化体の AUC_{0-inf} は用量依存的に増加した。

表 2 外国人小児患者における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	年齢	例数	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
10 µg/kg	全体	32	53.83±26.50 ^{b)}	21.4 (6.6, 44.0) ^{b)}
	2 歳未満	4	33.28±13.67	11.7 (10.4, 19.4)
	2 歳以上 6 歳未満	10	46.35±30.33 ^{c)}	18.1 (6.6, 36.8) ^{c)}
	6 歳以上 12 歳未満	6	58.61±23.61	21.4 (16.8, 44.0)
	12 歳以上 17 歳未満	12	67.26±23.19 ^{c)}	27.7 (17.3, 41.8) ^{c)}
20 µg/kg	全体	29	113.94±39.56 ^{d)}	29.5 (14.3, 46.4) ^{d)}
	2 歳未満	3	73.65±36.42 ^{e)}	24.0 (16.4, 31.7) ^{e)}
	2 歳以上 6 歳未満	8	111.39±45.04 ^{f)}	28.0 (14.3, 30.0) ^{f)}
	6 歳以上 12 歳未満	8	109.38±52.17 ^{g)}	23.3 (16.2, 46.4) ^{g)}
	12 歳以上 17 歳未満	10	126.47±24.11	30.5 (20.5, 43.0)

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 28 例、c) 9 例、d) 24 例、e) 2 例、f) 5 例、g) 7 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人の小児患者における本薬の曝露量と安全性について

申請者は、日本人小児患者に対して申請用法・用量で本薬を投与した時の本薬の曝露量と安全性について、以下のように説明している。

¹⁾ 点滴静脈内投与も可とされたが、薬物動態評価対象集団は、約 30 秒かけて単回静脈内投与のみとされた。

日本人小児患者及び外国人小児患者に本薬 20 µg/kg（上限 1.5 mg）投与時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであり、国内外で大きな差異は認められなかった。

また、国内小児試験及び日本人成人患者又は健康成人を対象とした本薬の国内臨床試験（10037010 試験²⁾ 及び 0100 試験³⁾）における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータを表 3 に示した。国内小児試験における本薬の用量は、日本人成人患者における承認用量（0.75 mg〈10 µg/kg 相当〉）と比較して約 2 倍高い。本薬未変化体の曝露量（AUC_{0-inf}）も成人患者に比較して小児患者で約 2 倍高値であったものの、小児患者と成人患者で t_{1/2} は同程度であり、また、小児患者で認められた曝露量（AUC_{0-inf}）は日本人健康成人において安全性が確認されている用量（90 µg/kg）を投与した時の曝露量（AUC_{0-inf}）の範囲内であった。

表 3 日本人における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

対象	試験番号	本薬投与量	例数	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
小児患者	10037050	20 µg/kg	24	118.3±39.9 ^{a)}	37.0±14.6
成人患者	10037010	0.75mg (10 µg/kg 相当)	9	66.4±19.3	41.6±13.1
健康成人	0100	90 µg/kg	6	561±129	36.8±4.72

平均値±標準偏差、a) 23 例

また、国内小児試験における C_{max} は 8.01 ng/mL（24 例中の最大値）であり、海外 QT/QTc 評価試験（PALO-03-11 試験）⁴⁾ において検討された本薬用量（2.25 mg〈30 µg/kg 相当〉）を日本人健康成人に投与したときの C_{max} の平均値（23.3 ng/mL）（0100 試験）を超えないことから、小児患者での QT 延長リスクは成人患者のリスクを上回らないと考える。

なお、国内小児試験における安全性に、臨床的に問題となるような傾向はなかった（7.R.2 参照）。

以上より、国内小児試験での本薬の曝露量は、日本人成人患者を対象とした臨床試験における曝露量よりも高かったものの、日本人健康成人を対象とした臨床試験において安全性が確認されている曝露量よりも低いこと、国内小児試験において安全性に臨床的に問題となるような傾向は認められていないこと等から、本薬の臨床使用において薬物動態の観点からは特段問題となることはないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 III 相試験 1 試験が提出された（表 4）。なお、本薬の投与量は、パロノセトロンとしての投与量を示す。

表 4 臨床試験

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与量	期間	例数
III	10037050	生後 28 日以上 18 歳以下の悪性腫瘍患者	非盲検非対照	本薬 20 µg/kg (上限 1.5 mg)	最大 4 コース	58 例

7.1 第 III 相試験

7.1.1 国内小児試験（試験番号 10037050 : 5.3.5.2.1<2016 年 12 月～20██ 年 █ 月>）

²⁾ 20 歳以上の悪性腫瘍患者を対象とした国内第 III 相試験（「アロキシ静注 0.75 mg」審査報告書〈平成 21 年 10 月 6 日〉）

³⁾ 20 歳以上の健康人を対象とした国内第 I 相試験（「アロキシ静注 0.75 mg」審査報告書〈平成 21 年 10 月 6 日〉）

⁴⁾ 18 歳以上の健康人を対象とした海外第 I 相試験（「アロキシ静注 0.75 mg」審査報告書〈平成 21 年 10 月 6 日〉）

生後 28 日以上 18 歳以下の日本人悪性腫瘍患者（表 5）（目標症例数 60 例⁵⁾：各年齢層（生後 28 日以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳以下）12 例以上）を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

表 5 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> ・体重 3.2 kg 以上 ・以下の高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法が計画されている（連日投与を含むレジメンを除く） シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン（CBDCA）、シクロホスファミド（CPA）

用法・用量は、高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与 30 分前から直前までに本薬 20 µg/kg（上限 1.5 mg）を約 30 秒かけて静脈内投与又は点滴静脈内投与することとされた。デキサメタゾン⁶⁾は、6.6 mg（体重 10 kg 以上）又は 0.66 mg/kg（体重 10 kg 未満）を 1 日目の催吐性抗悪性腫瘍剤投与 30 分前から直前まで、2 及び 3 日目に静脈内投与又は点滴静脈内投与することとされた。本薬は最大 4 コースまでの投与が可とされた。

治験薬が投与された 58 例（生後 28 日以上 2 歳未満：14 例、2 歳以上 6 歳未満：18 例、6 歳以上 12 歳未満：12 例、12 歳以上 18 歳以下：14 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である 1 コースにおける全期間（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）なし、かつ制吐処置なし）（CR）率は、表 6 のとおりであり、95%信頼区間の下限が事前に規定した閾値である 30%⁶⁾を上回った（ $p < 0.0001$ 、二項検定、有意水準片側 2.5%）。

表 6 1 コースにおける CR 率（FAS）

	本薬投与例（58 例）	p 値 ^{c)}
全期間（0～120 時間 ^{a)} ）	58.6 [44.9, 71.4] ^{b)} % (34 例)	$p < 0.0001$
急性期（0～24 時間 ^{a)} ）	72.4 [59.1, 83.3] ^{b)} % (42 例)	—
遅発期（24～120 時間 ^{a)} ）	63.8 [50.1, 76.0] ^{b)} % (37 例)	—

CR 率 [95%信頼区間]（例数）

a) 催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後

b) Clopper-Pearson 法により算出

c) 二項検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象は 87.9%（51/58 例）に認められ、5%以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。副作用は 3.4%（2/58 例：急性膵炎、ALT 増加、AST 増加及び γ-GTP 増加各 1 例〈重複あり〉）に認められた。

⁵⁾ 期待全期間 CR 率を 50%と想定し、有意水準を片側 2.5%、検出力を 80%としたときの二項分布の母比率の検定により CR 率が閾値 CR 率（30%）を上回ることを評価に必要な症例数は 54 例であり、脱落例を考慮して目標症例数は 60 例と設定された。

⁶⁾ 類薬の臨床試験成績から、デキサメタゾン併用時のグラニセトロン[®]の全期間 CR 率は約 30%と類推されたことから、デキサメタゾン併用時の本薬の全期間 CR 率の閾値は 30%と設定された。

表 7 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (58例)		本薬投与例 (58例)
全有害事象	87.9 (51)	発熱	6.9 (4)
好中球数減少	65.5 (38)	限局性浮腫	6.9 (4)
白血球数減少	50.0 (29)	下痢	5.2 (3)
リンパ球数減少	32.8 (19)	口内炎	5.2 (3)
嘔吐	19.0 (11)	顔面浮腫	5.2 (3)
血小板数減少	19.0 (11)	AST増加	5.2 (3)
食欲減退	15.5 (9)	血中ナトリウム減少	5.2 (3)
貧血	13.8 (8)	γ -GTP増加	5.2 (3)
便秘	12.1 (7)	ヘモグロビン減少	5.2 (3)
悪心	12.1 (7)	背部痛	5.2 (3)
ALT増加	8.6 (5)		

発現割合%（発現例数） MedDRA ver.22.0

重篤な有害事象は3.4%（2/58例：水痘及び発熱各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、小児における本薬の有効性について、以下のように説明している。

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」では、2015年に診断された20歳未満のがんの罹患数は2,891人と報告されており（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html〈最終確認日：2021年2月19日〉）、臨床試験に組入れ可能な症例は限られていたことから、既存薬を対照とした比較試験の実施は困難と考え、小児患者を対象とした国内第III相試験（10037050試験）（国内小児試験）は非盲検非対照試験とした。

成人患者を対象とした国内第III相試験（10037030試験）（国内成人試験）⁷⁾では、2つの主要評価項目が設定され、「急性期（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間）のCR率」については対照薬であるグラニセトロンに対する非劣性、「遅発期（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24～120時間）のCR率」についてはグラニセトロンに対する優越性が示されている（「アロキシ静注0.75mg」審査報告書〈平成21年10月6日〉）。小児においても、成人と同様、急性期及び遅発期での評価が必要と考え、国内小児試験における主要評価項目は「1コースにおける全期間（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間）のCR率」と設定した。

主要評価項目である「1コースにおける全期間（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間）のCR率」[95%信頼区間]は58.6[44.9, 71.4]%であり、95%信頼区間の下限が事前に規定した閾値である30%を上回った（表6）。

主な副次評価項目の結果は表8のとおりであった。抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された被験者は限られていたものの、2～4コースにおいてもCRとなった被験者が認められており、本薬を繰り返し投与した場合でも、一定の有効性は期待できると考える。

⁷⁾ 20歳以上の悪性腫瘍患者を対象に、本薬0.75mgとグラニセトロン40 μ g/kgの有効性及び安全性を比較検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験（「アロキシ静注0.75mg」審査報告書〈平成21年10月6日〉）

表 8 国内小児試験における主な副次評価項目の結果 (FAS)

	急性期 (催吐性抗悪性腫瘍剤 投与開始後 0~24 時間)	遅発期 (催吐性抗悪性腫瘍剤 投与開始後 24~120 時間)	全期間 (催吐性抗悪性腫瘍剤 投与開始後 0~120 時間)
1 コース			
嘔吐なしの患者の割合	79.3 (46/58 例)	74.1 (43/58 例)	65.5 (38/58 例)
嘔吐性事象 ^{a)} なしの患者の割合	72.4 (42/58 例)	65.5 (38/58 例)	58.6 (34/58 例)
制吐処置なしの患者の割合	93.1 (54/58 例)	87.9 (51/58 例)	87.9 (51/58 例)
悪心なしの患者の割合 ^{b)}	50.0 (13/26 例)	42.3 (11/26 例)	34.6 (9/26 例)
2 コースにおける CR 率	100 (7/7 例)	71.4 (5/7 例)	71.4 (5/7 例)
3 コースにおける CR 率	100 (3/3 例)	33.3 (1/3 例)	33.3 (1/3 例)
4 コースにおける CR 率	0 (0/1 例)	100 (1/1 例)	0 (0/1 例)

a) 嘔吐又は空嘔吐

b) 6 歳以上の患者で検討

部分集団別の「1 コースにおける全期間 (催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0~120 時間) の CR 率」は表 9 のとおりであった。年齢及び性については各部分集団で概ね同程度の結果であった。症例数は限られているものの、抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクが高度 (CDDP、投与量 1,500 mg/m² 以上の CPA) の場合には、中等度 (CBDCA、投与量 1,500 mg/m² 未満の CPA) の場合と比べて CR 率が低い傾向であった。

表 9 部分集団別の 1 コースにおける全期間 (催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0~120 時間) の CR 率 (FAS)

	例数	全期間 CR 率 (例数)
年齢	28 日以上 2 歳未満	64.3 (9)
	2 歳以上 6 歳未満	61.1 (11)
	6 歳以上 12 歳未満	50.0 (6)
	12 歳以上 18 歳以下	57.1 (8)
性	男	61.1 (22)
	女	54.5 (12)
抗悪性腫瘍剤の催吐性リスク	高度	20.0 (2)
	中等度	66.7 (32)
催吐性抗悪性腫瘍剤の種類	CDDP	25.0 (1)
	CBDCA	73.7 (14)
	CPA (1,500 mg/m ² 以上)	16.7 (1)
	CPA (1,500 mg/m ² 未満)	61.3 (19)

機構は、国内小児試験を非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ないと考える。国内小児試験において、主要評価項目である「1 コースにおける全期間 (催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0~120 時間) の CR 率」の 95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値を上回ったこと、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と矛盾はなかったことから、小児における本薬の有効性は期待できると考える。また、一部の部分集団は症例数が少なく検討が困難であったが、本薬の有効性が問題となるような集団は認められないことを確認した。なお、抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクが高度の場合に全期間の CR 率が低い傾向が認められたが、高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤に対しては本薬を含む 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンだけでは制吐作用は十分ではないことから、NK₁ 受容体拮抗薬も併用することが推奨されている (制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会)。したがって、本薬についても高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤を投与する場合には NK₁ 受容体拮抗薬が併用されると考えられる。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~7.R.2.4 の検討から、小児における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 国内小児試験の有害事象の概要

申請者は、国内小児試験で認められた有害事象について、以下のように説明している。

国内小児試験において認められた有害事象の概要は表 10 のとおりであり、各年齢層で発現状況に大きな差異はなかった。発現した有害事象は併用した抗悪性腫瘍剤でよく認められる事象であった。本薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているショック、アナフィラキシーや、国内成人試験で報告されている心電図 QT 延長の有害事象は認められなかった。副作用は 3.4% (2/58 例：急性膵炎、ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加各 1 例〈重複あり〉) に認められたが、いずれも転帰は回復であった。重篤な有害事象は 3.4% (2/58 例：水痘及び発熱各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

コース別の有害事象の発現割合は、1 コース 87.9% (51/58 例)、2 コース 85.7% (6/7 例)、3 コース 100% (3/3 例)、4 コース 100% (1/1 例) であった。2 コース以降に新規に発現した有害事象は、皮膚感染、皮膚擦過傷及び橈骨頭脱臼であったが、これらの事象と本薬との因果関係は否定された。本薬が繰り返し投与された症例は限られていたものの、本薬を小児に繰り返し投与した際の安全性に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、国内小児試験において本薬の安全性に大きな問題はなかったと考える。

表 10 国内小児試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	生後 28 日以上 2 歳未満 (14 例)	2 歳以上 6 歳未満 (18 例)	6 歳以上 12 歳未満 (12 例)	12 歳以上 18 歳以下 (14 例)	全体 (58 例)
有害事象	100 (14)	77.8 (14)	91.7 (11)	85.7 (12)	87.9 (51)
副作用	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	7.1 (1)	3.4 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	3.4 (2)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全体で 10%以上認められた有害事象					
好中球数減少	71.4 (10)	72.2 (13)	66.7 (8)	50.0 (7)	65.5 (38)
白血球数減少	35.7 (5)	50.0 (9)	75.0 (9)	42.9 (6)	50.0 (29)
リンパ球数減少	14.3 (2)	22.2 (4)	50.0 (6)	50.0 (7)	32.8 (19)
嘔吐	28.6 (4)	11.1 (2)	25.0 (3)	14.3 (2)	19.0 (11)
血小板数減少	21.4 (3)	22.2 (4)	16.7 (2)	14.3 (2)	19.0 (11)
食欲減退	14.3 (2)	5.6 (1)	25.0 (3)	21.4 (3)	15.5 (9)
貧血	28.6 (4)	22.2 (4)	0 (0)	0 (0)	13.8 (8)
便秘	14.3 (2)	5.6 (1)	16.7 (2)	14.3 (2)	12.1 (7)
悪心	7.1 (1)	5.6 (1)	25.0 (3)	14.3 (2)	12.1 (7)

発現割合% (発現例数) MedDRA ver.22.0

7.R.2.2 海外小児試験の有害事象の概要

申請者は、小児患者を対象とした海外第 III 相試験 (PALO-10-20 試験) (海外小児試験)⁸⁾ における本薬の安全性について、以下のように説明している。

海外小児試験における有害事象の概要は表 11 のとおりであった。有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現頻度は各群で同程度であり、本薬の用量に依存して増加する傾向は認められなかった。発現した有害事象はいずれも併用した抗悪性腫瘍剤でよく認められる事象であった。副作用は本薬 10 μ g/kg 群 5.4% (9/167 例)、本薬 20 μ g/kg 群 4.9% (8/163 例)、オンダンセトロン群 6.1% (10/164 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は頭痛 (本薬 10 μ g/kg 群 4 例、本薬 20 μ g/kg 群 1 例、オンダンセトロン群 3 例)、洞性頻脈 (本薬 10 μ g/kg 群 1 例、オンダンセトロン群 2 例) 及び心電図 QT 延長 (本薬 20 μ g/kg 群 1 例、オンダンセトロン群 2 例) であった。重篤な有害事象は本薬 10 μ g/kg 群 40.7% (68/167 例)、本薬 20 μ g/kg 群 38.0% (62/163 例)、オンダンセトロン群 42.7% (70/164 例) に認

⁸⁾ 17 歳未満の悪性腫瘍患者を対象に、本薬 10 μ g/kg (上限 0.75 mg)、本薬 20 μ g/kg (上限 1.5 mg)、オンダンセトロン (0.15 mg/kg 3 回投与) の有効性及び安全性を比較検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験

められ、国内小児試験の発現割合 3.4% (2/58 例) よりも高かった。この要因として、2 コース以上継続した患者の割合は海外小児試験の方が高く (海外小児試験の本薬 20 µg/kg 群 54.5% (89/163 例)、国内小児試験 12.1% (7/58 例))、安全性観察期間が長くなったこと等が影響した可能性が考えられた。重篤な副作用は本薬 20 µg/kg 群 1 例 (下痢及び脱水) に認められたが、転帰は回復であった。死亡例は本薬 20 µg/kg 群 3 例 (心停止・呼吸停止・意識消失、新生物進行 (腫瘍増悪)、脳浮腫・出血性卒中・多臓器不全各 1 例)、オンダンセトロン群 3 例 (多臓器不全・肺出血・ブドウ球菌敗血症、発熱性好中球減少症・カンジダ症・多臓器不全、呼吸不全各 1 例) に認められた。また、オンダンセトロン群の 1 例が観察期間後に呼吸不全で死亡した。死亡例はいずれも原疾患の悪化と判断され、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は本薬 20 µg/kg 群 2 例 (発熱性好中球減少症、出血性脳卒中・脳浮腫各 1 例)、オンダンセトロン群 1 例 (発熱性好中球減少症) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本薬 20 µg/kg 群の各年齢層で有害事象の発現状況に大きな差異はなかった (表 12)。また、本薬 20 µg/kg 群のコース別の有害事象の発現割合は、1 コース 69.3% (113/163 例)、2 コース 64.4% (58/90 例)、3 コース 55.9% (33/59 例)、4 コース 48.4% (15/31 例) であり、本薬を繰り返し投与した際に、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、海外小児試験においても本薬の安全性に大きな問題はなかったと考える。

表 11 海外小児試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬 10 µg/kg 群 (167 例)	本薬 20 µg/kg 群 (163 例)	オンダンセトロン群 (164 例)
有害事象	85.6 (143)	79.8 (130)	88.4 (145)
副作用	5.4 (9)	4.9 (8)	6.1 (10)
重篤な有害事象	40.7 (68)	38.0 (62)	42.7 (70)
重篤な副作用	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
中止に至った有害事象	0 (0)	1.2 (2)	0.6 (1)
死亡	0 (0)	1.8 (3)	1.8 (3)
いずれかの群で 10%以上認められた有害事象			
貧血	46.1 (77)	42.9 (70)	44.5 (73)
血小板減少症	25.7 (43)	23.3 (38)	26.2 (43)
好中球減少症	26.3 (44)	22.1 (36)	18.9 (31)
発熱性好中球減少症	21.6 (36)	20.9 (34)	16.5 (27)
白血球減少症	25.7 (43)	17.8 (29)	30.5 (50)
発熱	20.4 (34)	13.5 (22)	15.2 (25)
嘔吐	8.4 (14)	11.0 (18)	13.4 (22)
白血球数減少	9.6 (16)	11.0 (18)	11.6 (19)
腹痛	10.2 (17)	8.0 (13)	11.0 (18)
頭痛	10.2 (17)	5.5 (9)	10.4 (17)

発現割合% (発現例数) MedDRA ver.14.0

表 12 海外小児試験の本薬 20 µg/kg 群における年齢層別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	2歳未満 (15例)	2歳以上 6歳未満 (53例)	6歳以上 12歳未満 (45例)	12歳以上 17歳未満 (50例)	全体 (163例)
有害事象	80.0 (12)	88.7 (47)	75.6 (34)	74.0 (37)	79.8 (130)
副作用	6.7 (1)	7.5 (4)	6.7 (3)	0 (0)	4.9 (8)
重篤な有害事象	26.7 (4)	35.8 (19)	44.4 (20)	38.0 (19)	38.0 (62)
重篤な副作用	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)	1.2 (2)
死亡	0 (0)	1.9 (1)	4.4 (2)	0 (0)	1.8 (3)
全体で 10%以上に認められた有害事象					
貧血	40.0 (6)	52.8 (28)	35.6 (16)	40.0 (20)	42.9 (70)
血小板減少症	20.0 (3)	32.1 (17)	20.0 (9)	18.0 (9)	23.3 (38)
好中球減少症	33.3 (5)	26.4 (14)	20.0 (9)	16.0 (8)	22.1 (36)
発熱性好中球減少症	13.3 (2)	18.9 (10)	28.9 (13)	18.0 (9)	20.9 (34)
白血球減少症	13.3 (2)	15.1 (8)	22.2 (10)	18.0 (9)	17.8 (29)
発熱	33.3 (5)	9.4 (5)	15.6 (7)	10.0 (5)	13.5 (22)
嘔吐	13.3 (2)	13.2 (7)	8.9 (4)	10.0 (5)	11.0 (18)
白血球数減少	6.7 (1)	11.3 (6)	15.6 (7)	8.0 (4)	11.0 (18)

発現割合% (発現例数) MedDRA ver.14.0

7.R.2.3 国内成人試験 (10037030 試験) との比較

申請者は、国内成人試験と国内小児試験の安全性に関する比較について、以下のように説明している。

国内小児試験で国内成人試験と比べ 10%以上発現割合が高かった有害事象は、好中球数減少 65.5% (38/58 例)、白血球数減少 50.0% (29/58 例)、嘔吐 19.0% (11/58 例)、貧血 13.8% (8/58 例) であった。これらの事象は、国内成人試験ではそれぞれ 25.3% (141/557 例)、38.6% (215/557 例)、7.2% (40/557 例)、0.7% (4/557 例) に認められた。好中球数減少、白血球数減少等の血球減少が、国内成人試験に比べて国内小児試験で多く認められた原因について、国内小児試験でのみ白血病等の造血器悪性腫瘍患者が組み入れられたことから、治療対象のがん種に対する化学療法の違いによるものと考えられる。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 における申請者の説明と、本薬は小児のがん化学療法の知識・経験を有する医師の管理下で抗悪性腫瘍剤と併用して使用されることを踏まえると、小児においても成人と同様の注意喚起を行うことで本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.4 製造販売後安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本邦で実施した初回承認に係る使用成績調査 (調査期間: 2010 年 6 月～2011 年 9 月) において、副作用は 13.4% (138/1,031 例) に認められ、成人を対象とした臨床試験における副作用発現割合 (34.3% (460/1,343 例)) と比較して高くはなかった。当該使用成績調査において発現割合が 2%以上の副作用は、便秘 8.5% (88 例)、しゃっくり 2.5% (26 例) であった。使用上の注意から予測できない副作用として、血中クロール減少 0.5% (5 例)、血中ナトリウム減少 0.3% (3 例) が認められた。重篤な副作用は、アナフィラキシー様反応及び肝障害各 1 例であった。

18 歳未満に対する使用例は 1,031 例中 5 例 (4 歳 2 例、8 歳、9 歳及び 17 歳各 1 例) で、本薬の投与量は 0.75 mg (17 歳及び 8 歳) 及び 0.45 mg (9 歳及び 4 歳)、0.3 mg (4 歳) であった。いずれの患児においても副作用は認められなかった。

本薬の繰り返し投与時の安全性を検討した特定使用成績調査 (調査期間: 2010 年 6 月～2012 年 11 月) において、2 コース以降に発現した副作用の発現割合は 5.1% (41/808 例) であった。2 コース以降新た

に発現した副作用のうち、最も多く認められた副作用は便秘 23 件であった。それ以外の副作用はいずれも 4 件以下であった。

海外の製造販売後安全性情報について、本薬は 2003 年 7 月に初めて米国で承認されて以降、現在までに 80 以上の国又は地域で承認されており、定期的安全性最新報告（調査期間：2018 年 7 月 25 日～2019 年 7 月 24 日）において新たな安全性リスクは特定されず、本薬のベネフィット・リスクプロファイルに影響する情報はなかった。

機構は、国内外の製造販売後安全性情報において、本薬の新たな安全性リスクは特定されていないことを確認した。

7.R.3 効能・効果について

機構は、国内小児試験の成績から、本薬の有効性は期待され（7.R.1）、安全性は許容可能と考えられる（7.R.2）ことから、本薬の効能・効果を小児においても「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」とすることは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用量・用量について、以下のように説明している。

国内小児試験における本薬の用量は、欧米での小児における承認用量である 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.5 mg）と設定した。欧米の小児の用量は、海外小児試験において、本薬 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 0.75 mg）及び 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.5 mg）の有効性及び安全性が検討され、主要評価項目である「1 コースにおける急性期（催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間）の CR 率」について、対照薬であるオンダンセトロンに対する本薬 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の非劣性が示されたことに基づいている。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.5 mg）は本邦における成人の承認用量である 0.75 mg（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当）よりも高いものの、海外小児試験において 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 0.75 mg）はオンダンセトロンに対する非劣性が示されなかったこと、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.5 mg）の安全性が確認されていること（7.R.2.2）等から、妥当と判断した。また、海外小児試験における用法は、15 分かけて点滴静脈内投与することとされていたが、国内小児試験では本邦の臨床現場で静脈内投与も可能となるよう、点滴静脈内投与及び静脈内投与（約 30 秒かけて緩徐に投与）のいずれかを選択可能とした。

上記の用法・用量を設定した国内小児試験の結果、本薬の有効性は期待でき（7.R.1）、安全性は許容可能であった（7.R.2）。また、投与方法別の安全性について、有害事象は静脈内投与で 88.0%（44/50 例）、点滴静脈内投与で 87.5%（7/8 例）に認められた。投与方法により発現割合に 20%以上の差異が認められた有害事象として、貧血（静脈内投与 8.0%、点滴静脈内投与 50.0%、以下同順）、嘔吐（22.0%、0%）、発熱（4.0%、25.0%）、血小板数減少（16.0%、37.5%）が認められたが、いずれの事象も併用した抗悪性腫瘍剤でよく認められる事象であり、投与方法の違いは本薬の安全性に大きな影響を与えないと考えた。

以上より、小児に対する申請用法・用量を国内小児試験に準じて設定した。

機構は、国内小児試験の結果及び申請者の説明から、小児に対する本薬の用法・用量を国内小児試験に準じて「20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.5 mg）を静脈内投与又は点滴静脈内投与」と設定することは差し支えないと考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、日本人小児患者に対する本薬の使用経験は、ほぼ国内小児試験（58例）のみであり、本薬を複数コース投与した症例は7例のみと安全性に係る情報は限られていること、小児用量（20 µg/kg）は成人用量（0.75 mg）と比較して約2倍高いこと等を踏まえ、小児患者を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性に係る情報を収集する必要があると考える。

申請者は、表13のような製造販売後調査を計画し、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を確認する旨を説明した。

表13 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における副作用の発生状況、繰り返し投与における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された小児患者
予定症例数	120例
観察期間	本薬投与開始から4回目の投与まで
主な調査項目	副作用の発生状況、繰り返し投与における安全性及び有効性

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年4月6日

申請品目

[販売名] アロキシ静注 0.75 mg、同点滴静注バッグ 0.75 mg
[一般名] パロノセトロン塩酸塩
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年6月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- 本薬の既承認用量(成人に対する用量)は0.75 mgであるのに対し、国内小児試験を踏まえ、より高用量である20 µg/kg(上限1.5 mg)が設定されることから、高用量の投与が推奨される年齢層を、国内小児試験の対象年齢も踏まえて明確にすることが望ましい。
- 小児では連日投与を含むがん化学療法レジメンが多く、既承認の5-HT₃受容体拮抗薬は連日投与されていることから、本薬が連日投与されないよう、注意喚起することが重要と考える。

申請者は、国内小児試験の対象年齢を18歳以下としたことについて、以下のように説明している。

白血病、脳腫瘍、リンパ腫等の小児で多くみられるがんは、15歳未満だけでなく15歳以上でも発症し、これらのがんに対する抗悪性腫瘍剤及び制吐剤について、15歳以上でも15歳未満と同様の治療が実施されることが多いこと、また、国内小児試験の計画時に参考とした海外小児試験の対象年齢が17歳未満であったことや、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成12年12月15日付け 医薬審第1334号)(ICHE11ガイドライン)において、青少年は「12歳から16又は18歳」とされていることも考慮し、18歳以下を対象とした。

機構は、国内臨床現場における小児がんに対する治療実態を踏まえると、国内小児試験の対象年齢を18歳以下としたことは妥当であったと考える。また、専門委員の意見や国内小児試験の対象年齢等を踏まえ、本薬の用法・用量を以下のように整備し、本申請の用法・用量が推奨されるのは18歳以下であることを明確にすることが適切と判断した。連日投与に関する注意喚起については、現行の添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、短期間での反復投与は避ける旨が記載されており、18歳以下に対する用法・用量の追加にあたり新たな注意喚起は不要と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはパロノセトロンとして0.75 mgを1日1回静注又は点滴静注する。

ただし、18歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして20 µg/kgを1日1回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は1.5 mgとする。

(取消線部削除、下線部追加)

[用法・用量に関連する注意] (製剤共通の事項を抜粋)

- 抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。
- 本剤の消失半減期は約40時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある。1週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。

(変更なし)

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表14に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表15及び16に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表14 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・QT延長	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表15 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表16 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における副作用の発生状況、繰り返し投与における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された18歳以下の患者
観察期間	本薬投与開始から4回目の投与まで
予定症例数	120例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用制吐剤、抗悪性腫瘍剤の投与状況、有効性、有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

（変更なし）

[用法・用量]

通常、成人にはパロノセトロンとして0.75 mgを1日1回静注又は点滴静注する。

ただし、18歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして20 µg/kgを1日1回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は1.5 mgとする。

（取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting	化学療法誘発性悪心・嘔吐
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	嘔吐完全抑制
CTZ	Chemoreceptor trigger zone	化学受容器引金帯
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
5-HT	5-Hydroxytryptamine	セロトニン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NK ₁	Neurokinin 1	ニューロキニン 1
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
オンダンセトロン	—	オンダンセトロン塩酸塩水和物
海外小児試験	—	小児患者を対象とした海外第 III 相試験 (PALO-10-20 試験)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グラニセトロン	—	グラニセトロン塩酸塩
国内小児試験	—	小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (10037050 試験)
国内成人試験	—	成人患者を対象とした国内第 III 相試験 (10037030 試験)
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	パロノセトロン塩酸塩