アロキシ静注　0.75 mg／
アロキシ点滴静注バッグ　0.75 mg

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

大鵬薬品工業株式会社

2.2　緒言

アロキシ®静注 0.75 mg／アロキシ®点滴静注バッグ 0.75 mg（PALO，パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）は，類薬よりも長い血漿中消失半減期（約 40 時間）を有する選択的かつ強力な 5-Hydroxytryptamine$_3$（5-HT$_3$）受容体拮抗薬である．本剤は，Syntex Inc.（米国）により創製され，1998 年に Helsinn Healthcare SA（スイス）へ承継，その後の開発が行われてきた．

化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）は，抗悪性腫瘍剤投与時に高い頻度で発現する非血液学的毒性の一つである．抗悪性腫瘍剤は CINV の発現頻度により，90%を超える患者に CINV が発現する高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC），30%～90%の患者に CINV が発現する中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）等に分類されている．また，CINV は発現時期により，化学療法開始後 24 時間以内（急性期）に発現する急性 CINV，24 時間以降（遅発期）に発現する遅発性 CINV，及び化学療法を受けた後，悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに，実際の化学療法を受ける前（治療前夜又は化学療法を受ける医療機関を訪れた際など）に意識することで発現する予期性 CINV に分類されている [1]．

小児がん治療は劇的に進歩し，70%以上の小児がん患者が長期生存する時代となった．小児期に発現する悪性腫瘍の多くは薬物療法への感受性が高く，小児血液腫瘍に対する高用量メトトレキサート，シタラビン，シクロホスファミド療法，小児固形腫瘍に対するシスプラチン，エトポシド，ドキソルビシン等の強力な抗悪性腫瘍剤治療の有用性の確立が背景にある [1]．これらの抗悪性腫瘍剤は HEC 又は MEC に分類され，小児においても CINV の発現リスクは高い．計画された化学療法の完遂や Quality of life（QOL）を維持することは，成人のみならず小児がん治療においても必須であり，CINV 対策は臨床上，極めて重要と考えられる．特に，遅発期に発現する CINV は，外来で化学療法を受ける患者や退院後の患者にも発現する場合があり，しばしば CINV 治療のための来院を余儀なくされるケースがあるとの問題点が挙げられている．

本剤は，成人に対して「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 月に承認された．5-HT$_3$ 受容体拮抗薬として，現時点で本剤以外に遅発期を含む適応を有する薬剤はない．一方，小児に対しては，海外での開発が先行し，2014 年 5 月に米国食品医薬品局（FDA），2015 年 2 月に欧州医薬品庁（EMA）より急性 CINV の適応で承認されている．

小児患者での HEC 及び MEC に起因する CINV 対策は，抗悪性腫瘍剤の催吐性リスクに応じ Neurokinin 1（NK$_1$）受容体拮抗薬が追加投与されるが，5-HT$_3$ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの併用が基本とされている [1-4]．本邦の小児領域では，5-HT$_3$ 受容体拮抗薬としてグラニセトロンが頻用されているが，遅発性 CINV の改善が必要との意見が小児腫瘍科医から挙がっており，本剤が成人で類薬にない遅発期の適応を有することを踏まえると，本剤の開発意義は高いと考えた．また，海外小児 PALO-10-20 試験で，主要評価項目である急性期の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）（CR）率の対照薬オンダンセトロンに対する非劣性が検証され，良好な忍容性が確認されたことから，本剤は成人患者と同様に，小児患者に対しても制吐効果が期待できると考え，本邦での小児患者に対する開発を開始した．

国内小児 10037050 試験は，HEC 又は MEC 投与が予定される小児患者を対象に，デキサメタゾン併用下で本剤を単回静脈内投与した際の HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の CR 率（主要評価項目）を指標とし，有効性，安全性及び薬物動態を評価した．その結果，本剤 20 μg/kg（上限 1.50 mg）を単回静脈内投与した際の有効性が検証され，良好な忍容性が確認

された．また，パロノセトロンの薬物動態に年齢による明らかな影響はみられず，本剤の投与量は体重で補正することが適切であると考えられた．

以上のことから，本剤のリスク・ベネフィットを勘案した結果，本剤は遅発期を含めた CINV 対策の新たな選択肢として，生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者の抗悪性腫瘍剤による治療に貢献しうると考え，製造販売承認事項一部変更申請を行うこととした．

参考文献

1. 日本癌治療学会編．制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版．東京：金原出版；2015．p. 1-115.（第 5.4.5 項）
2. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v119-v133.（第 5.4.6 項）
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. 2016 ; Ver.1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed 27 Mar 2016.（第 5.4.7 項）
4. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology focused guideline update. J Clin Oncol. 2016;34:381-386.（第 5.4.8 項）