

再審査報告書

令和3年3月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アロキシ静注 0.75 mg ② アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg
有効成分名	パロノセトロン塩酸塩
申請者名	大鵬薬品工業株式会社
承認の 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）
承認の 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。
承認年月日	① 平成 22 年 1 月 20 日 ② 平成 24 年 8 月 16 日（剤形追加及び用法・用量の変更※1）
再審査期間	① 10 年※2 ② ①の残余期間（平成 24 年 8 月 16 日～令和 2 年 1 月 19 日）
承認条件	なし
備 考	※1 初回承認時の用法・用量は「通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75mg を 1 日 1 回静脈内投与する。」 ※2 本剤の小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成 29 年 3 月 3 日付で再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

### 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アロキシ静注 0.75 mg 及び同点滴静注バッグ 0.75 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤による副作用及び未知の副作用等の発現状況、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討する。
重点調査項目	1. 便秘（関連事象を含む）の発現状況 2. 本剤以外の制吐剤（特にアプレピタント）との併用時の安全性情報
調査方法	中央登録方式
対象患者	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与症例に本剤が投与された症例
実施期間	平成 22 年 6 月から平成 24 年 6 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤初回投与開始を含む抗悪性腫瘍剤のコース*を 1 コース目として、1 コース終了まで
実施施設数	182 施設
収集症例数	1,047 例
安全性解析対象症例数	1,031 例
有効性解析対象症例数	1,030 例
備考	* がん化学療法における投薬期間と休薬期間の繰り返しのうち、一つの投薬期間と休薬期間の組合せを 1 コースとした。

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤の使用成績調査に登録された症例のうち、同一レジメンの抗悪性腫瘍剤が複数コース実施され、本剤が繰り返し投与される場合（本剤投与開始から半年間）の安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用成績調査に登録された症例のうち、同一レジメンの抗悪性腫瘍剤の投与が継続され、2 コース目についても本剤投与予定とされた症例
実施期間	平成 22 年 6 月から平成 24 年 11 月
目標症例数	900 例
観察期間	本剤初回投与開始から 6 カ月後まで調査する。ただし、本剤初回投与開始を含む抗悪性腫瘍剤のコースを 1 コース目として、2 コースからの調査とする。
実施施設数	182 施設
収集症例数	831 例
安全性解析対象症例数	1,031 例*
有効性解析対象症例数	808 例
備考	* 安全性については 1 コース目（使用成績調査）を含めて、又は 2 コース目以降について安全性を検討した。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例（1コース目）における副作用発現割合は13.4%（138/1,031例）、副作用発現件数は215件であった。これは承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合34.3%（460/1,343例）を上回らず、また、副作用の種類及び発現傾向に大きな違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で5例以上）の発現状況は表3のとおりであった。

表3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	9	0.9
食欲減退	7	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	2.5
しゃっくり	26	2.5
胃腸障害	99	9.6
便秘	88	8.5
下痢	10	1.0
皮膚および皮下組織障害	9	0.9
発疹	7	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	8	0.8
倦怠感	5	0.5
臨床検査	17	1.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.5
血中クロール減少	5	0.5

MedDRA/J version 17.0

#### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした便秘について、発現割合は8.5%（88/1,031例）であり、これは承認時までの発現割合16.5%（222/1,343例）を上回るものではなかった。発現時期については、94.3%（83/88例）が本剤投与開始から7日以内であった。便秘を発現した症例の転帰は、回復又は軽快が94.3%（83/88例）であった。

アプレピタント併用時の安全性について、アプレピタントとの併用ありの症例における副作用発現割合は18.9%（97/512例）であり、併用なしの症例における発現割合7.9%（41/519例）より高かった。催吐性リスク分類<sup>1)</sup>の高度催吐性リスクに該当する症例が占める割合は、アプレピタント併用症例で69.9%（358/512例）であり、アプレピタント併用なし症例の28.1%（157/559例）と比べて高く、患者背景が異なること、催吐性リスク別でみた副作用発現割合は軽度及び最小度を合わせた症例で1.6%（1/64例）、中等度で8.6%（39/452例）、高度で19.0%（98/515例）とリスクが高い程、副作用発現割合が高くなっていること、及びアプレピタントの承認時までの臨床試験において、便秘が10.1%（32/318例）、しゃっくりが13.2%（42/318例）に認められており、本

<sup>1)</sup> 制吐薬適正使用ガイドライン（第2版）改訂版（ver.2.2）では、催吐性リスクを高度（90%を超える患者に発現する）、中等度（30%～90%の患者に発現する）、軽度（10%～30%の患者に発現する）及び最小度（発現しても10%未満である）の4区分に分類している。

剤とアプレピタントの併用によって、アプレピタントの副作用が上乘せされた可能性があること等が本調査でアプレピタント併用症例の副作用発現割合が高くなった要因と考えた。アプレピタント併用の有無別で、主な副作用（基本語別で、いずれかに5例以上の発現）は表4のとおりであった。

表4 アプレピタント併用有無別における副作用の発現状況

副作用名	アプレピタント併用なし (519例)		アプレピタント併用あり (512例)	
	症例数	発現割合%	症例数	発現割合%
食欲減退	0	0	7	1.4
しゃっくり	3	0.6	23	4.5
便秘	25	4.8	63	12.3
下痢	0	0	10	2.0
発疹	6	1.2	1	0.2
倦怠感	0	0	5	1.0

MedDRA/J version 17.0

## 4.2. 特定使用成績調査

### 4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例（使用成績調査の対象の1コース目を含む全コース）における副作用発現割合は15.5%（160/1,031例）、副作用発現件数は284件であった。2コース目以降の副作用発現割合は5.1%（41/808例）、発現件数は69件であり、2コース以降に副作用発現割合が増加することにはなかった。本調査（全コース）における主な副作用（基本語別で5例以上）の発現状況は表5のとおりであった。2コース以降に初めて発現した主な副作用は発熱（4例）のみであり、添付文書の「使用上の注意」から予測可能で、かつ副作用の重症度のGrade<sup>2)</sup>は2以下であったため、新たな対応は不要と考えた。

表5 特定使用成績調査（全コース）における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	13	1.3
食欲減退	9	0.9
精神障害	5	0.5
不眠症	5	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	2.8
しゃっくり	28	2.7
胃腸障害	122	11.8
便秘	111	10.8
下痢	12	1.2
皮膚および皮下組織障害	12	1.2
発疹	9	0.9

<sup>2)</sup> 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAEv4.0-JCOG) に従い、担当医師が有害事象・副作用の重症度 (Grade 1~5) を以下の原則に従って、判定した。(下記説明文中のセミコロン (;) は「又は」を意味する。

Grade 1 軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限\*

Grade 3 重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限\*\*

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5 有害事象による死亡

\*身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理など

\*\*身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態

表 5 特定使用成績調査（全コース）における主な副作用の発現状況（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	15	1.5
倦怠感	9	0.9
臨床検査	21	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.5
血中クロール減少	5	0.5
血中ナトリウム減少	6	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	0.6

MedDRA/J version 17.0

### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 33 例 39 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が 23 例 31 件、未知・非重篤な副作用は 51 例 69 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で 3 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも件数が少なく、原疾患、併用薬等、本剤以外の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	74	100	23	31	51	69
神経系障害	10	12	4	4	6	8
味覚障害	2	3	0	0	2	3
胃腸障害	16	17	6	7	10	10
悪心	4	4	1	1	3	3
皮膚および皮下組織障害	10	10	1	1	9	9
そう痒症	5	5	0	0	5	5
臨床検査	12	20	1	1	11	19
血中クロール減少	5	6	0	0	5	6
血中ナトリウム減少	5	7	0	0	5	7

MedDRA/J version 22.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 1,030 例において、抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間以内に発現する急性悪心・嘔吐及び 24 時間を越えて発現する遅発性悪心・嘔吐に対する本剤の嘔吐完全抑制割合及び嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の完全制御割合<sup>3)</sup>は表 7 のとおりであった。これらは承認時までの

<sup>3)</sup> 抗悪性腫瘍剤投与後 24 時間以内に発現する化学療法誘発悪心・嘔吐を急性悪心・嘔吐とし、24 時間を越えて発現するものを遅発性悪心・嘔吐と定義した。嘔吐完全抑制及び嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の完全制御は下記の表に基づき、担当医師が判定した。

有効性判定項目	悪心の程度	嘔吐性事象	追加制吐処置
嘔吐完全抑制（Complete response：CR）	問わない	なし	なし
嘔吐性事象完全制御（Complete control：CC）	なし又は軽度	なし	なし

国内第 III 相試験における有効性（急性悪心・嘔吐に対する完全抑制割合 75.3%、完全制御割合 73.7%、及び遅発性悪心・嘔吐に対する完全抑制割合 56.8%、完全制御割合 53.0%）を下回るものではなく、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 7 急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する嘔吐完全抑制割合及び嘔吐性事象の完全制御割合

		嘔吐完全抑制 (CR)		嘔吐性事象の完全制御 (CC)	
急性・遅発性の別	症例数	有効症例数	CR 割合 (%)	有効症例数	CC 割合 (%)
急性悪心・嘔吐	1,030	941	91.4	914	88.7
遅発性悪心・嘔吐		844	81.9	794	77.1

また、アプレピタント併用の有無による急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する嘔吐完全抑制割合及び嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の完全制御割合は表 8 のとおりであり、アプレピタント併用では有効割合が低い傾向にあった。この理由については不明であるが、年齢、臨床診断名（癌腫）、抗悪性腫瘍剤レジメンの催吐性リスク分類等の患者背景がアプレピタント併用の有無で異なっていた。「制吐薬適正使用ガイドライン（日本癌治療学会、一部改訂版 ver.2.2（2018 年）」において、がん薬物療法に伴う悪心・嘔吐と関連する因子として「年齢（若年）」、「抗悪性腫瘍剤の種類及び投与量」等が挙げられており、本調査において、アプレピタントを併用していた患者ではアプレピタントを併用していない患者に比べて、低年齢層の患者が多く（30 歳代（併用なし：1.2%、併用あり：4.9%）、40 歳代（併用なし：8.1%、併用あり：11.9%））、抗悪性腫瘍剤レジメンの催吐性リスク分類が高度であった患者の割合が高かった（併用なし：30.3%、併用あり：69.9%）ことが要因の一つと考えられた。

表 8 アプレピタント併用の有無による悪心・嘔吐完全抑制割合及び嘔吐性事象の完全制御割合

			嘔吐完全抑制 (CR)		嘔吐性事象の完全制御 (CC)	
急性・遅発性の別	アプレピタント併用の有無	症例数	有効症例数	CR 割合 (%)	有効症例数	CC 割合 (%)
急性悪心・嘔吐	なし	518	480	92.7	475	91.7
	あり	512	461	90.0	439	85.7
遅発性悪心・嘔吐	なし	518	440	84.9	427	82.4
	あり	512	404	78.9	367	71.7*

\* 完全制御が判定不能の 2 例を除いた 510 例で CC 割合を算出した。

## 5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 808 例における本剤の 2 コース目以降の急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する完全抑制割合及び嘔吐性事象の完全制御割合は表 9 のとおりであった。2 コース以降においても完全抑制割合及び完全制御割合の低下は認められず、投与の継続による有効性に特段の問題はないと判断した。

表 9 急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する完全抑制割合及び嘔吐性事象の完全制御割合

		嘔吐完全抑制 (CR)				嘔吐性事象の完全制御 (CC)		
コース	急性・遅発性の別	症例数	有効症例数	CR 割合 (%)	[95%信頼区間]	有効症例数	CR 割合 (%)	[95%信頼区間]
2 コース	急性悪心・嘔吐	808	759	93.9	[92.1, 95.5]	739	91.5	[89.3, 93.3]
	遅発性悪心・嘔吐		710	87.9	[85.4, 90.0]	677	83.8	[81.1, 86.3]
3 コース	急性悪心・嘔吐	633	592	93.5	[91.3, 95.3]	575	90.8	[88.3, 93.0]
	遅発性悪心・嘔吐		565	89.3	[86.6, 91.6]	538	85.0	[82.0, 87.7]

表9 急性及び遅発性悪心・嘔吐に対する完全抑制割合及び嘔吐性事象の完全制御割合（続き）

4 コース	急性悪心・嘔吐	510	485	95.1	[92.8, 96.8]	472	92.5	[89.9, 94.7]
	遅発性悪心・嘔吐		466	91.4	[88.6, 93.7]	446	87.5	[84.3, 90.2]
5 コース	急性悪心・嘔吐	279	266	95.3	[92.2, 97.5]	262	93.9	[90.4, 96.4]
	遅発性悪心・嘔吐		261	93.5	[90.0, 96.1]	250	89.6	[85.4, 92.9]
6 コース	急性悪心・嘔吐	226	218	96.5	[93.1, 98.5]	216	95.6	[92.0, 97.9]
	遅発性悪心・嘔吐		214	94.7	[90.9, 97.2]	205	90.7	[86.1, 94.2]
7 コース	急性悪心・嘔吐	144	137	95.1	[90.2, 98.0]	136	94.4	[89.3, 97.6]
	遅発性悪心・嘔吐		135	93.8	[88.5, 97.1]	132	91.7	[85.9, 95.6]
8 コース	急性悪心・嘔吐	117	111	94.9	[89.2, 98.1]	110	94.0	[88.1, 97.6]
	遅発性悪心・嘔吐		110	94.0	[88.1, 97.6]	108	92.3	[85.9, 96.4]
9 コース	急性悪心・嘔吐	84	77	91.7	[83.6, 96.6]	76	90.5	[82.1, 95.8]
	遅発性悪心・嘔吐		74	88.1	[79.2, 94.1]	73	86.9	[77.8, 93.3]

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は6件であり、研究報告はなかった。その概要は表10のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① プロセスバリデーション結果における逸脱処理の不行際に関して、米国食品医薬品局は本剤の製造委託会社に対し Warning Letter を発出した（平成22年6月）。</li> <li>② 企業中核安全性情報にアナフィラキシー等が追記された（平成24年10月）。</li> <li>③ 米国添付文書にアナフィラキシーが追記された（平成26年3月）。</li> <li>④ 米国添付文書、欧州製品概要等に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬単独あるいは他のセロトニン受容体作動薬併用時のセロトニン症候群が追記された（平成26年3月）。</li> <li>⑤ メキシコにおいて、セパシア (<i>Burkholderia cepacia</i>) で汚染された製剤が発見されたが、調査の結果、全てが偽造薬であった（平成27年5月）。</li> <li>⑥ 欧州にて、パロノセトロン塩酸塩を含む配合剤が承認され、その欧州製品概要の禁忌の項に妊婦が記載された（平成27年7月）。</li> </ul>
備考	

## 6. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上