

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤

**アロキシ® 静注 0.75mg**

**アロキシ® 点滴静注バッグ 0.75mg**

**Aloxi® I.V. injection 0.75mg**

**Aloxi® I.V. infusion bag 0.75mg**

パロノセトロン塩酸塩注射剤

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	アロキシ静注 0.75mg : 1 瓶(5mL)中 パロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有 アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg : 1 袋(50mL)中 パロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有	
一般名	和名：パロノセトロン塩酸塩 洋名：Palonosetron Hydrochloride	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	アロキシ静注 0.75mg 製造販売承認年月日： 2010 年 1 月 20 日 薬価基準収載年月日： 2010 年 4 月 16 日 発売年月日： 2010 年 4 月 22 日	アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg 製造販売承認年月日： 2012 年 8 月 16 日 薬価基準収載年月日： 2012 年 11 月 30 日 発売年月日： 2012 年 12 月 5 日
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社	
医薬情報担当者 の連絡先		
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 FAX：03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>	

本 IF は 2014 年 7 月改訂(第 5 版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【I F の様式】

- ① 規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013(以下、「I F 記載要領 2013」と略す)」により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(P D F)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 注射剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力 価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器  
に関する情報…………… 9
14. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物  
又は化合物群…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 吸 収…………… 26
4. 分 布…………… 26
5. 代 謝…………… 27
6. 排 泄…………… 29
7. トランスポーターに関する情報…………… 29
8. 透析等による除去率…………… 29

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 30
3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由…………… 30
4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由…………… 30
5. 慎重投与内容とその理由…………… 30
6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法…………… 31
7. 相互作用…………… 31
8. 副作用…………… 31
9. 高齢者への投与…………… 35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 36
11. 小児等への投与…………… 36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 36
13. 過量投与…………… 36

14. 適用上の注意	36
15. その他の注意	37
16. その他	37

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	41
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

#### XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	46

#### XII. 参考資料

1. 主な海外での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

#### XIII. 備考

その他の関連資料	49
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

悪性腫瘍に対するがん化学療法時に高い頻度で発現する悪心、嘔吐は、がん化学療法を受ける患者にとって大きな苦痛を感じる副作用のひとつであり、患者の QOL に影響を与え、さらに治療の継続に影響を及ぼす場合がある。

がん化学療法によって誘発される悪心、嘔吐の発現時期はがん化学療法開始後 24 時間以内に発現する『急性悪心、嘔吐』、24 時間以降に発現する『遅発性悪心、嘔吐』、患者ががん化学療法を受けることを意識した際に発現する『予測性悪心、嘔吐』等に分類され、その発現頻度は抗悪性腫瘍剤の種類、投与量、投与経路等により異なる。

現在、抗悪性腫瘍剤投与後に生ずる悪心、嘔吐の発現には種々のメカニズムが考えられているが、その中でも 5-HT<sub>3</sub> 受容体は重要な関わりを果たしており、本邦においても 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤が臨床応用されている。

パロノセトロン塩酸塩(パロノセトロン)は、Syntex Inc. (Syntex 社、米国)により創製された化合物であり、ヒト血漿中消失半減期が約 40 時間と非常に長く、基礎的検討により 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して高い結合親和性及び選択性を有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬である。パロノセトロンは、がん化学療法剤投与後の悪心、嘔吐及び手術後の悪心、嘔吐の予防を目的に開発が進められ、1998 年に Syntex 社から Helsinn Healthcara SA (Helsinn 社、スイス)に開発が継承された。

パロノセトロンは、2003 年 7 月に類薬にない中等度催吐性化学療法後の遅発性悪心、嘔吐に予防効果がある 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤として初めて米国で承認され、「中等度催吐性がん化学療法の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性及び遅発性悪心、嘔吐の予防と、高度催吐性がん化学療法の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性悪心、嘔吐の予防」の適応を得た。2017 年 7 月現在、米国、EU、スイス、オーストラリアを含む 79 カ国で承認されている。

今回、大鵬薬品工業㈱は、2005 年 4 月より臨床第Ⅱ相試験として本剤の用量反応性を検討した。その結果、0.75mg において、本剤の特徴である『遅発性悪心、嘔吐』に対する制吐効果が示唆された。2006 年 7 月より臨床第Ⅲ相比較試験としてグラニセトロン塩酸塩を対照薬とした多施設共同無作為化並行群間比較試験により、その有用性が確認された。本剤は抗悪性腫瘍剤(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)を適応症として、2010 年 1 月にアロキシ静注 0.75mg (バイアル製剤 5mL)、2012 年 8 月にアロキシ点滴静注バッグ 0.75mg (バッグ製剤 50mL)の承認を取得した。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

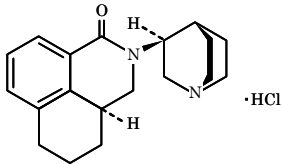
#### 製品の治療学的特性

- (1) 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う急性及び遅発性悪心、嘔吐に  
効能・効果を有する第2世代の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤です。(p14 参照)
- (2) がん化学療法(シスプラチン等)実施前1回投与で、持続的な制吐効果  
を示します。(p14 参照)
- (3) ヒトでの血漿中消失半減期は約40時間です。(p21~23 参照)
- (4) 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する高い結合親和性と選択性を有します。(in vitro)  
(p16, 17 参照)
- (5) 副作用は1343例中460例(34.3%)に認められました。主な副作用は  
便秘222例(16.5%)、頭痛52例(3.9%)、血管痛42例(3.1%)でした。  
また、主な臨床検査値の異常については、ALT上昇73例(5.4%)、QT  
延長58例(4.3%)、AST(GOT)上昇49例(3.6%)、血中ビリルビン増  
加31例(2.3%)及びγ-GTP上昇28例(2.1%)等でした。(承認時)  
重大な副作用としてはショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不  
明):ショック、アナフィラキシー(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸  
困難、血圧低下等)があらわれることがあります。(p33~35 参照)

#### アロキシ点滴静注バッグ0.75mgの製剤学的特性

- (1) 50mLの薬液を100mLのソフトバッグに封入した製剤であり、薬剤調  
製の時間を短縮できます。
- (2) 異物混入、細菌汚染のリスクを低減できます。
- (3) ポートを赤橙色にし、バッグに薬剤名を記載することで識別性を高め、  
薬剤の取り違えを防止できます。
- (4) 薬剤調製のための注射器、針などが不要となるため、医療廃棄物を削  
減できます。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アロキシ®静注 0.75mg アロキシ®点滴静注バッグ 0.75mg
(2) 洋名	ALOXI® I.V. injection 0.75mg ALOXI® I.V. infusion bag 0.75mg
(3) 名称の由来	<u>PALONOSETRON</u> の「ALO」からの発案による。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	パロノセトロン塩酸塩(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Palonosetron Hydrochloride(JAN)
(3) ステム	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤： - setron
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O・HCl 分子量：332.87
5. 化学名(命名法)	(3a <i>S</i> )-2-[(3 <i>S</i> )-Quinuclidin-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>de</i> ]-isoquinolin-1-one monohydrochloride (CAS 命名法に準拠、名称調査会修正決定による)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	(会社又は研究所コード) 08-PALO (Helsinn 社) RS-25259-197 (Syntex 社)
7. CAS 登録番号	135729-62-3



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
酢酸エチル	0.021	ほとんど溶けない
アセトン	0.28	極めて溶けにくい
PEG 400	<1	極めて溶けにくい
2-プロパノール	1.3	溶けにくい
アセトニトリル	1.60	溶けにくい
プロピレンカーボネート	3.40	溶けにくい
エタノール(99.5)	5.2	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	16.0	やや溶けにくい
プロピレングリコール	>42	やや溶けやすい
水	>660	極めて溶けやすい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度(RH)75%及び82%の8日保存後の条件下では、ほとんど吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

融点：約 315℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK<sub>a</sub>：8.9

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：-88.0°～-92.0°(100mg、クロロホルム、10mL、100mm)

紫外吸収(極大)：242nm(メタノール溶液(1→100000))

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

#### 各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	コントロールなし	LDPE* <sup>1</sup> 袋/ HDPE* <sup>2</sup> ドラム	60 箇月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH		LDPE* <sup>1</sup> 袋/ HDPE* <sup>2</sup> ドラム	6 箇月	変化なし	
苛 酷 試 験	熱/湿度	60℃		50%RH	開封	4 週間	変化なし
		100℃		コントロールなし	開封	4 週間	変化なし
		80℃		75%RH	開封	4 週間	含量の低下及び 類縁物質の増加 傾向を認めた
光 光 (対照)	室温	コントロールなし		5 万 lx	開封	120 万 lx・hr	変化なし
	室温		開封		変化なし		

\*1：低密度ポリエチレン

\*2：高密度ポリエチレン

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- ・アロキシ静注 0.75mg  
区 別：注射剤  
規 格：1 瓶(5mL)中にパロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有する。  
外観及び性状：無色澄明の液である。
- ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg  
区 別：注射剤  
規 格：1 袋(50mL)中にパロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有する。  
外観及び性状：無色澄明の液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

- ・アロキシ静注 0.75mg  
pH：4.5～5.5  
浸透圧比：約 1(生理食塩液に対する比)
- ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg  
pH：4.3～5.3  
浸透圧比：約 1(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

- ・アロキシ静注 0.75mg  
1 瓶(5mL)中にパロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有する。
- ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg  
1 袋(50mL)中にパロノセトロン塩酸塩 0.84mg(パロノセトロンとして 0.75mg)を含有する。

(2) 添加物

- ・アロキシ静注 0.75mg

容量	5mL 中	
添加物	D-マンニトール	207.5mg
	エデト酸ナトリウム水和物	2.5mg
	クエン酸ナトリウム水和物	18.5mg
	クエン酸水和物	7.8mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩 酸	適量

- ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg

容量	50mL 中	
添加物	塩化ナトリウム	450.0mg
	エデト酸ナトリウム水和物	2.5mg
	クエン酸ナトリウム水和物	18.5mg
	クエン酸水和物	7.8mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩 酸	適量

IV. 製剤に関する項目

(3) 電解質の濃度

- ・アロキシ静注 0.75mg  
1 瓶(5mL)中 Na 0.20mEq
- ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg  
1 袋(50mL)中 Na 7.90mEq

(4) 添付溶解液の組成  
及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射液の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性  
に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下に  
おける安定性

- ・アロキシ静注 0.75mg

各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	コントロールなし	無色ガラスバイアル密封/紙箱(倒立)	36 箇月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH		無色ガラスバイアル密封/紙箱(倒立)	6 箇月	変化なし	
熱	50℃	コントロールなし		無色ガラスバイアル密封(倒立)	3 箇月	変化なし	
	60℃			無色ガラスバイアル密封(倒立)	3 箇月	変化なし	
苛酷試験	光	25℃	コントロールなし	D65 ランプ(2000lx)	120 万 lx・hr	無色ガラスバイアル密封	類縁物質の増加傾向(規格内)を認めた
						無色ガラスバイアル密封(遮光)	変化なし
	光(対照)	25℃	60%RH	無色ガラスバイアル密封/紙箱		変化なし	
	光			コントロールなし		室内* 散乱光	無色ガラスバイアル密封

\*: 病院薬局の通常の保存条件下(約 300~750lx、平均 500lx で 1 日平均 8 時間)で 1 箇月間(30 日)に相当

## IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性  
(つづき)

・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg  
各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	コントロールなし	二次包装品*2	36 箇月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH			6 箇月	変化なし	
苛酷試験	低湿度	40℃			20%RH	6 箇月	変化なし
	熱	60℃			75%RH	4 週間	変化なし
苛酷試験	光	コントロールなし	D65 ランプ (2500lx)	一次包装品*3 (曝光)	120 万 lx・hr	類縁物質の増加傾向を認めた	
				二次包装品*2 (曝光)		変化なし	
				一次包装品*3 (遮光)		変化なし	
	光	コントロールなし	室内*1 散乱光	一次包装品*3 (曝光)	12.2 万 lx・hr	変化なし	
				二次包装品*2 (曝光)			
				一次包装品*3 (遮光)			

\*1：病院薬局の通常の保存条件下(約 300～750lx、平均 500lx で 1 日平均 8 時間)で 1 箇月間(30 日)に相当

\*2：バッグ本体をプラスチック製の外袋を用いて包装したもの

\*3：バッグ本体(プラスチック製の外袋なし)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

別冊配合変化表参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

紫外可視吸光度測定法により確認する。

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

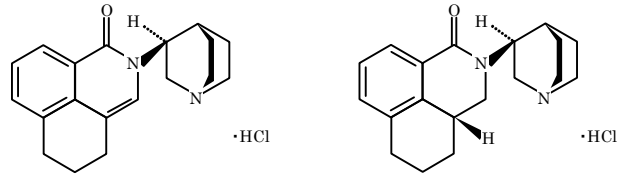
液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

主な夾雑物として以下の二種が同定された。



13. 注意が必要な容器・  
外観が特殊な容器に  
関する情報

該当しない

14. その他

本剤の容量、容器の常用全満量<sup>注1)</sup>及び容器全満量<sup>注2)</sup>は次のとおりである。

本剤の容量及び容器の全満量

容 器	容 量 (mL)	常用全満量 <sup>注1)</sup> (mL)	容器全満量 <sup>注2)</sup> (mL)
ソフトバッグ	50	80	140

注1：常用全満量＝「表示量」＋「容器内の空気を残したまま混注できる薬液の量」

注2：容器全満量＝「表示量」＋「容器内の空気を抜いて混注できる薬液の量」

## V. 治療に関する項目

### 1. 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)

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること(「臨床成績」の項参照)。

### 2. 用法及び用量

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、30秒以上かけて緩徐に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。
2. 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(「薬物動態」の項参照)。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。
3. バッグ製剤は静脈内に点滴注射すること。

<参考>

本邦での臨床用量(0.75mg)は海外承認用量の3倍量である。

### 3. 臨床成績<sup>1~5)</sup>

#### (1) 臨床データ パッケージ

治験の種類		対象	薬物動態	有効性	安全性	内容
第I相	国内	健康成人	◎	—	◎	
	外国	健康成人	○	—	○	
第II相	国内	高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	◎	◎	◎	用量反応
		中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	◎	◎	用量反応
	外国	高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	○	○	○	用量反応
		高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	—	○	用量反応
		術後患者	○	—	○	プラセボ対照
第III相	国内	高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	◎	◎	比較(グラニセトロン)
		中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	○	○	比較(オンダンセトロン)
	外国	中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	○	○	比較(ドラセトロン)
		高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	○	○	比較(オンダンセトロン)
		術後患者	—	—	○	プラセボ対照
		術後患者	—	—	○	プラセボ対照
繰り返し投与	国内	高度/中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	◎	◎	
	外国	高度/中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者	—	○	○	

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討もしくは評価の対象とせず

(2) 臨床効果<sup>1)</sup>

第Ⅲ相盲検化比較試験 1114 例の臨床試験成績は次のとおりである<sup>1)</sup>。

	投与群 <sup>*3</sup>	急性期 <sup>*4*6</sup>	遅発期 <sup>*5*6</sup>
催吐性抗悪性腫瘍剤 <sup>*1</sup> 投与後の嘔吐完全抑制率 <sup>*2</sup>	パロノセトロン 555 症例	75.3% (418 症例)	56.8% (315 症例)
	グラニセトロン 559 症例	73.3% (410 症例)	44.5% (249 症例)

\*1: シスプラチン(≧50mg/m<sup>2</sup>)、ドキシソルピシンとシクロホスファミドとの併用療法、又はエピルビシンとシクロホスファミドとの併用療法。

\*2: 嘔吐性事象(嘔吐、空嘔吐)なし、かつ制吐処置なしの症例数の割合。

\*3: 催吐性抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン 0.75mg 又はグラニセトロン 40 μg/kg を単回静脈内投与した。全例にデキサメタゾンが 3 日間併用投与された。

\*4: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0~24 時間

\*5: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 24~120 時間

\*6: 急性期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の非劣性(95%信頼区間-2.70%~7.27%)が認められ、遅発期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の優越性(p<0.0001)が認められた。

(3) 臨床薬理試験<sup>2)</sup>

健康成人 32 名に対して、プラセボ(8 名)、パロノセトロン 3、10、30 及び 90 μg/kg(各投与群 6 名)を単回静脈内投与し、安全性を確認した。プラセボを投与された 8 名中 4 名(50%)に、本剤を投与された 24 名中 14 名(58.3%)に有害事象が認められた。すべての有害事象は一過性であり回復した。用量増加に伴う有害事象の発現率や重症度の上昇は認められず、有害事象発現率と用量との関連はなかった。本剤の 3~90 μg/kg の忍容性が確認された。

注)本剤に対して承認されている用法・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 回静注又は点滴静注する」。

(4) 探索的試験

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行 用量反応試験<sup>3,4)</sup>

#### ① 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化並行用量反応試験				
対象	高度催吐性抗悪性腫瘍剤*1を投与される悪性腫瘍患者				
主な登録基準	高度催吐性抗悪性腫瘍剤(シスプラチン $\geq 50\text{mg/m}^2$ 、シクロフォスファミド $> 1500\text{mg/m}^2$ 、ダカルバジン)のうち、少なくとも1剤の単回投与を含む化学療法が計画されている症例				
主な除外基準	悪性腫瘍以外に重篤でコントロールできない合併症を有する症例				
試験方法	パロノセトロン(L群: $0.075\text{mg/body}$ 、M群: $0.25\text{mg/body}$ 又は H群: $0.75\text{mg/body}$ )を30秒かけて静脈内に bolus 投与し、その30分後に高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与				
主要評価項目	抗悪性腫瘍剤投与に起因する急性の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率				
副次評価項目	抗悪性腫瘍剤投与に起因する遅発性及び120時間全体の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率				
結 果	主要評価				
	3用量間の用量反応性を確認できなかった。				
		N	CR率(0~24時間)	対比スコア	P(片側) 0.2858
	L群	76	77.6%	-2	
	M群	77	81.8%	1	
H群	78	79.5%	1		
副次評価					
M及びH群のCR率は、L群より10%以上高かった。					
	N	CR率(24~120時間)	CR率(0~120時間)		
L群	76	40.8%	38.2%		
M群	77	53.2%	49.4%		
H群	78	56.4%	56.4%		
副作用					
L、M及びH群の合計の副作用発現頻度は39.0%(90/231例)であった。					
	群	副作用発現率(発現例数/評価対象例数)			
	L群	34.2% (26/76)			
	M群	44.2% (34/77)			
	H群	38.5% (30/78)			

\*1: NCCNガイドライン2004年第1版においてレベル5に分類されている高度催吐性抗悪性腫瘍剤

## V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行  
用量反応試験<sup>3,4)</sup>  
(つづき)

② 中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者<sup>4)</sup>

<b>試験デザイン</b>	多施設共同二重盲検無作為化並行用量反応試験																					
<b>対象</b>	中等度催吐性抗悪性腫瘍剤*1を投与される悪性腫瘍患者																					
<b>主な登録基準</b>	中等度催吐性抗悪性腫瘍剤のうち、少なくとも1剤の単回投与を含む化学療法が計画されている症例																					
<b>主な除外基準</b>	悪性腫瘍以外に重篤でコントロールできない合併症を有する症例																					
<b>試験方法</b>	パロノセトロン(L群：0.075mg/body、M群：0.25mg/body又はH群：0.75mg/body)を30秒かけて静脈内にbolus投与し、その30分後に中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与																					
<b>主要評価項目</b>	抗悪性腫瘍剤投与に起因する急性の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率																					
<b>副次評価項目</b>	抗悪性腫瘍剤投与に起因する遅発性及び120時間全体の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率																					
<b>結 果</b>	主要評価 3用量間の用量反応性を確認できなかった。																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>CR率(0~24時間)</th> <th>対比スコア</th> <th>P(片側)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>67</td> <td>85.1%</td> <td>-2</td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">0.2499</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>68</td> <td>82.4%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>69</td> <td>92.8%</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>				投与群	N	CR率(0~24時間)	対比スコア	P(片側)	L群	67	85.1%	-2	0.2499	M群	68	82.4%	1	H群	69	92.8%	1
	投与群	N	CR率(0~24時間)	対比スコア	P(片側)																	
	L群	67	85.1%	-2	0.2499																	
	M群	68	82.4%	1																		
H群	69	92.8%	1																			
副次評価 M及びH群のCR率は、用量の増加に伴い上昇していた。																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>N</th> <th>CR率(24~120時間)</th> <th>CR率(0~120時間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>67</td> <td>62.7%</td> <td>59.7%</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>68</td> <td>66.2%</td> <td>64.7%</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>69</td> <td>71.0%</td> <td>69.6%</td> </tr> </tbody> </table>				群	N	CR率(24~120時間)	CR率(0~120時間)	L群	67	62.7%	59.7%	M群	68	66.2%	64.7%	H群	69	71.0%	69.6%			
群	N	CR率(24~120時間)	CR率(0~120時間)																			
L群	67	62.7%	59.7%																			
M群	68	66.2%	64.7%																			
H群	69	71.0%	69.6%																			
副作用 L、M及びH群の合計の副作用発現頻度は27.0%(55/204例)であった。																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>副作用発現率(発現例数/評価対象例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>32.8% (22/67)</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>25.0% (17/68)</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>23.2% (16/69)</td> </tr> </tbody> </table>				群	副作用発現率(発現例数/評価対象例数)	L群	32.8% (22/67)	M群	25.0% (17/68)	H群	23.2% (16/69)											
群	副作用発現率(発現例数/評価対象例数)																					
L群	32.8% (22/67)																					
M群	25.0% (17/68)																					
H群	23.2% (16/69)																					

\*1：NCCNガイドライン2004年第1版においてレベル4又は3に分類されている中等度催吐性抗悪性腫瘍剤

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験<sup>1)</sup>

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者におけるグラニセトロンを対照としたパロノセトロン単回静脈内投与比較試験<sup>1)</sup>

試験デザイン	多施設共同無作為化並行群間比較試験																																	
対象	高度催吐性抗悪性腫瘍剤を投与される悪性腫瘍患者																																	
主な登録基準	米国 NCCN ガイドライン 2006 年版において、高等度催吐性(催吐レベル「High」)に分類されている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン $\geq$ 50mg/m <sup>2</sup> 、アントラサイクリン系薬剤とシクロホスファミドとの併用)の投与が計画されている症例																																	
主な除外基準	悪性腫瘍以外に重篤でコントロールできない合併症を有する症例																																	
試験方法	パロノセトロン 0.75mg/body(又はプラセボ)を抗悪性腫瘍剤投与30分前に約1分かけて静脈内投与し、その後(同時も可)グラニセトロン 40 $\mu$ g/kg(又はプラセボ)を点滴静注し、投与終了後に抗悪性腫瘍剤を投与 尚、リン酸デキサメタゾンをパロノセトロン/グラニセトロン投与前45分以内、また抗悪性腫瘍剤投与後24~26時間と48~50時間後に投与																																	
主要評価項目	① 抗悪性腫瘍剤投与に起因する急性の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率 ② 抗悪性腫瘍剤投与に起因する遅発性の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率																																	
副次評価項目	抗悪性腫瘍剤投与に起因する120時間全体の消化器症状(悪心、嘔吐)の完全抑制(Complete Response, CR)率																																	
結果	主要評価① 急性消化器症状の抑制効果について、パロノセトロン/グラニセトロンに対する非劣性が検証された。																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>CR率 (0-24時間)</th> <th>95%信頼区間%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パロノセトロン群</td> <td>555</td> <td>75.3%</td> <td>下限: -2.70</td> </tr> <tr> <td>グラニセトロン群</td> <td>559</td> <td>73.3%</td> <td>上限: 7.27</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	N	CR率 (0-24時間)	95%信頼区間%	パロノセトロン群	555	75.3%	下限: -2.70	グラニセトロン群	559	73.3%	上限: 7.27																			
	投与群	N	CR率 (0-24時間)	95%信頼区間%																														
	パロノセトロン群	555	75.3%	下限: -2.70																														
	グラニセトロン群	559	73.3%	上限: 7.27																														
	主要評価② 遅発性消化器症状の抑制効果について、パロノセトロン/グラニセトロンに対する優越性が示された。																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>CR率 (24-120時間)</th> <th>Cochran-Mantel-Haenszel test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パロノセトロン群</td> <td>555</td> <td>56.8%</td> <td rowspan="2">P&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>グラニセトロン群</td> <td>559</td> <td>44.5%</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	N	CR率 (24-120時間)	Cochran-Mantel-Haenszel test	パロノセトロン群	555	56.8%	P<0.0001	グラニセトロン群	559	44.5%																				
	投与群	N	CR率 (24-120時間)	Cochran-Mantel-Haenszel test																														
	パロノセトロン群	555	56.8%	P<0.0001																														
	グラニセトロン群	559	44.5%																															
副次評価 120時間全体の消化器症状の抑制効果について、パロノセトロン/グラニセトロンに対する優越性が示された。																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>CR率 (0-120時間)</th> <th>Cochran-Mantel-Haenszel test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パロノセトロン群</td> <td>555</td> <td>51.5%</td> <td rowspan="2">P=0.0001</td> </tr> <tr> <td>グラニセトロン群</td> <td>559</td> <td>40.4%</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	N	CR率 (0-120時間)	Cochran-Mantel-Haenszel test	パロノセトロン群	555	51.5%	P=0.0001	グラニセトロン群	559	40.4%																					
投与群	N	CR率 (0-120時間)	Cochran-Mantel-Haenszel test																															
パロノセトロン群	555	51.5%	P=0.0001																															
グラニセトロン群	559	40.4%																																
安全性 パロノセトロン群の副作用発現率は30.5%(170/557例)であった。主な副作用項目別の発現率は両群で同様であった。																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用の種類</th> <th colspan="2">発現例数(%)</th> </tr> <tr> <th>パロノセトロン群 (N=557)</th> <th>グラニセトロン群 (N=562)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>便秘</td> <td>97(17.4)</td> <td>88(15.7)</td> </tr> <tr> <td>ALT上昇</td> <td>24(4.3)</td> <td>34(6.0)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>18(3.2)</td> <td>21(3.7)</td> </tr> <tr> <td>AST上昇</td> <td>16(2.9)</td> <td>33(5.9)</td> </tr> <tr> <td>QT延長</td> <td>15(2.7)</td> <td>18(3.2)</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>13(2.3)</td> <td>10(1.8)</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加</td> <td>10(1.8)</td> <td>18(3.2)</td> </tr> <tr> <td>尿中蛋白陽性</td> <td>9(1.6)</td> <td>16(2.8)</td> </tr> <tr> <td><math>\gamma</math>-GTP上昇</td> <td>7(1.3)</td> <td>14(2.5)</td> </tr> </tbody> </table>			副作用の種類	発現例数(%)		パロノセトロン群 (N=557)	グラニセトロン群 (N=562)	便秘	97(17.4)	88(15.7)	ALT上昇	24(4.3)	34(6.0)	頭痛	18(3.2)	21(3.7)	AST上昇	16(2.9)	33(5.9)	QT延長	15(2.7)	18(3.2)	血管障害	13(2.3)	10(1.8)	血中ビリルビン増加	10(1.8)	18(3.2)	尿中蛋白陽性	9(1.6)	16(2.8)	$\gamma$ -GTP上昇	7(1.3)	14(2.5)
副作用の種類	発現例数(%)																																	
	パロノセトロン群 (N=557)	グラニセトロン群 (N=562)																																
便秘	97(17.4)	88(15.7)																																
ALT上昇	24(4.3)	34(6.0)																																
頭痛	18(3.2)	21(3.7)																																
AST上昇	16(2.9)	33(5.9)																																
QT延長	15(2.7)	18(3.2)																																
血管障害	13(2.3)	10(1.8)																																
血中ビリルビン増加	10(1.8)	18(3.2)																																
尿中蛋白陽性	9(1.6)	16(2.8)																																
$\gamma$ -GTP上昇	7(1.3)	14(2.5)																																

3) 安全性試験 <sup>5)</sup>	<p>Thorough QT/QTc 試験<sup>5)</sup></p> <p>パロノセトロン投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、外国人健康成人男女 221 例を対象に二重盲検平行比較対照試験を実施した。QT 間隔延長の片側 95%信頼区間の上限値は、モキシフロキサシン 400mg で 10msec 以上であったのに対して、パロノセトロン 0.25mg、0.75mg、2.25mg の各用量ではプラセボと同様に 10msec 未満であり、プラセボとの差も 5msec 未満であった。また、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔や心電図波形にもパロノセトロンの影響は認められなかった。</p>
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特定使用成績 調査(特別調査)・ 製造販売後臨 床試験(市販後 臨床試験)	該当しない
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試 験の概要	該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤(グラニセトロン塩酸塩、アザセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩水和物、ラモセトロン塩酸塩、トロピセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩)

### 2. 薬理作用<sup>6~18)</sup>

#### (1) 作用部位・作用機序

抗悪性腫瘍薬による嘔吐の発現メカニズムは、消化管粘膜の enterochromaffin (EC)細胞が薬剤からの刺激を受けて神経伝達物質である 5-hydroxytryptamine (セロトニン、5-HT)が分泌され、消化管の 5-HT<sub>3</sub>受容体を介して、求心性の迷走神経から直接、又は chemoreceptor triggerzone (CTZ)を経て嘔吐中枢に伝達される経路と、薬剤が CTZ を直接刺激し、その刺激がドパミン受容体や 5-HT<sub>3</sub>受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が関係している。パロノセトロンは 5-HT<sub>3</sub>受容体において選択的かつ強力な拮抗作用を示すこと、ヒトにおいて約 40 時間と非常に長い半減期を示すことから、急性期及び 24 時間以降の遅発期においてもこの 5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断することにより制吐作用を発現するものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>6~17)</sup>

##### 1) 各種受容体との結合親和性 (*in vitro*)<sup>6,7)</sup>

ヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体(海馬細胞膜)への結合親和性を検討したところ、パロノセトロンは高い親和性を示した(pKi=10.01)。

5-HT 受容体を含む既知哺乳類の各種受容体とパロノセトロンとの結合親和性をそれぞれの放射性リガンドを用いた結合阻害試験により検討した。パロノセトロンは、5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して高い親和性(pKi=10.4)を示したが、他の 5-HT 受容体やその他の受容体への親和性はほとんど示さず、pKi は 5.9 以下であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>6~17)</sup>  
(つづき)

各種受容体に対するパロノセトロン<sup>®</sup>の結合親和性

受 容 体	受容体調製用組織	pK <sub>i</sub> ±標準誤差
5-HT <sub>3</sub>	ラット大脳皮質	10.4±0.2
5-HT <sub>1A</sub>	ラット大脳皮質	4.4±0.1
5-HT <sub>1C</sub>	ラット大脳皮質	4.6±0.3
5-HT <sub>1D</sub>	ウシ線条体	4.2±0.3
5-HT <sub>2</sub>	ラット大脳皮質	4.8±0.2
5-HT Uptake	ラット大脳皮質	5.3±0.0
α-adrenergic <sub>1A</sub>	ラット顎下腺	5.6±0.3
α-adrenergic <sub>1B</sub>	ラット肝	5.4±0.1
α-adrenergic <sub>2A</sub>	ウサギ脾	5.4±0.2
α-adrenergic <sub>2B</sub>	ラット腎	5.4±0.1
β-adrenergic <sub>1</sub>	ウサギ肺	< 4
β-adrenergic <sub>2</sub>	ラット肺	< 4
Muscarinic <sub>1</sub>	ラット大脳皮質	5.9±0.1
Muscarinic <sub>2</sub>	ラット心臓	4.9±0.1
Muscarinic <sub>3</sub>	ラット顎下腺	5.3±0.1
Dopamine <sub>1</sub>	ラット線条体	< 4
Dopamine <sub>2</sub>	ラット線条体	< 4
Angiotensin II-1	ラット肝	< 4
Angiotensin II-2	ウシ小脳	< 4
Ca <sup>++</sup> channel	ラット大脳皮質	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
Na <sup>+</sup> /saxitoxin	ラット大脳皮質	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
N-methyl-D-aspartate receptor channel	ラット全脳	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
GABA <sub>A</sub> /GABA	ラット全脳	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
GABA <sub>A</sub> /BDZ	ラット全脳	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
GABA <sub>A</sub> /Picrotoxin	ラット全脳	< 4 (pIC <sub>50</sub> )
Neurokinin <sub>1</sub>	ラット顎下腺	< 4
δ opioid	モルモット脳(小脳を除く)	4.0±0.4
κ opioid	モルモット脳(小脳を除く)	4.2±0.1
μ opioid	モルモット脳(小脳を除く)	3.7±0.2

### 2) 5-HT<sub>3</sub>受容体との結合親和性 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

[<sup>3</sup>H]-quipazine を標識リガンドとして用いた結合阻害試験により、強制発現蛋白におけるヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する親和性を、国内外で制吐剤として処方されている一連の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と比較した。ヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対しては、パロノセトロン及びラモセトロンが最も強い親和性を示した。

ヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体強制発現蛋白に対する結合阻害試験

薬 剤	K <sub>i</sub> (mol/L)		pK <sub>i</sub>
	平均値 (n=3)	標準誤差	
Palonosetron	6.34×10 <sup>-11</sup>	5.17×10 <sup>-13</sup>	10.20
Granisetron	6.87×10 <sup>-10</sup>	9.08×10 <sup>-11</sup>	9.16
Ondansetron	7.69×10 <sup>-10</sup>	2.13×10 <sup>-11</sup>	9.11
Tropisetron	7.72×10 <sup>-10</sup>	7.77×10 <sup>-11</sup>	9.11
Ramosetron	5.69×10 <sup>-11</sup>	4.70×10 <sup>-12</sup>	10.24
Dolasetron	4.13×10 <sup>-8</sup>	5.48×10 <sup>-9</sup>	7.38
Azasetron	1.19×10 <sup>-9</sup>	8.09×10 <sup>-11</sup>	8.92

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>6~17)</sup>  
(つづき)

3) 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用 (*in vivo*)<sup>9)</sup>

生体における5-HT<sub>3</sub>受容体刺激作用を反映するとされる2-メチル-5-HT誘発反射性徐脈(von Bezold-Jarish Effect)に対する作用を麻酔ラットで検討した。パロノセトロンは、2-メチル-5-HT誘発反射性徐脈を0.01~10 µg/kgの単回静脈内投与で用量依存的に抑制し、そのED<sub>50</sub>値はオンダンセトロン及びグラニセトロンの値よりも低値を示した。

### 麻酔ラットにおける2-メチル-5-HT誘発反射性徐脈抑制作用

処置	推定50%抑制用量(µg/kg) (95%信頼区間)		
	Palonosetron	Ondansetron	Granisetron
単回静脈内投与	0.04(0.024-0.063)	2.2(0.5-3.9)	0.10(0.01-0.19)

4) 制吐作用

① イヌにおける抗がん剤誘発嘔吐試験<sup>10~13)</sup>

ダカルバジン、アクチノマイシンD及びメクロレタミンの投与によって生じる嘔吐に対する予防効果をイヌで評価した。抗がん剤を静脈内投与する2時間前に、パロノセトロン、オンダンセトロン及び溶媒を静脈内投与し、嘔吐の発現を5時間観察した。パロノセトロン及びオンダンセトロンは、3種の抗がん剤による嘔吐発現回数を全て用量依存的に低下させた。パロノセトロンはオンダンセトロンよりも低用量で嘔吐を予防した。

### イヌにおける3種の抗がん剤誘発嘔吐に対する作用

処置	静脈内 投与量 (mg/kg)	嘔吐回数(平均値±標準偏差)		
		Dacarbazine (30mg/kg IV)	Actinomycin D (0.15mg/kg IV)	Mechlorethamine (0.4mg/kg IV)
溶媒対照	0.0	10.33±2.66	17.50±11.43	10.00±4.69
Palonosetron	0.001	10.17±2.04	10.00±0.54 <sup>a</sup>	7.67±5.05
	0.003	6.67±4.13	10.83±2.04	6.00±4.29
	0.01	1.67±1.37 <sup>b</sup>	7.17±3.06 <sup>b</sup>	3.00±3.52 <sup>b</sup>
	0.03	0.83±1.17 <sup>b</sup>	5.17±4.45 <sup>b</sup>	0.17±0.41 <sup>b</sup>
Ondansetron	0.01	11.50±5.51	7.67±2.25 <sup>b</sup>	5.83±4.31
	0.03	8.17±2.79	14.67±4.68	3.50±2.07 <sup>a</sup>
	0.1	4.83±2.48 <sup>b</sup>	12.67±3.45	5.33±4.68
	0.3	1.33±0.82 <sup>b</sup>	5.83±4.45 <sup>b</sup>	4.67±1.63 <sup>a</sup>

a : p<0.05 (Dunnet's t-test)

b : p<0.01 (Dunnet's t-test)

また、シスプラチン 3mg/kgの静脈内投与によって生じる嘔吐に対する抑制効果をイヌで評価した。シスプラチンを投与する1時間後に、パロノセトロン、オンダンセトロン及び溶媒を静脈内投与し、嘔吐の発現を5時間観察した。パロノセトロンは1 µg/kg、オンダンセトロンは100 µg/kgから有意に嘔吐発現回数を抑制した。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>6~17)</sup>  
(つづき)

イヌにおけるシスプラチン誘発嘔吐に対する作用

処置	N	静脈内投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	嘔吐回数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)
溶媒対照	6	0.0	13.50 $\pm$ 5.89
Palonosetron	6	0.3	13.16 $\pm$ 6.11
	6	1.0	7.16 $\pm$ 4.26 <sup>a</sup>
	6	3.0	4.33 $\pm$ 4.03 <sup>b</sup>
	6	10.0	4.50 $\pm$ 5.24 <sup>b</sup>
	6	30.0	1.33 $\pm$ 1.21 <sup>b</sup>
	6	100.0	1.67 $\pm$ 1.83 <sup>b</sup>
	6	300.0	3.33 $\pm$ 3.01 <sup>b</sup>
Ondansetron	6	1.0	16.16 $\pm$ 5.14
	6	3.0	13.33 $\pm$ 4.17
	6	10.0	13.33 $\pm$ 3.01
	6	30.0	8.33 $\pm$ 3.20
	6	100.0	4.83 $\pm$ 2.40 <sup>b</sup>
	6	300.0	1.00 $\pm$ 2.00 <sup>b</sup>
	6	1000.0	1.16 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup>

a :  $p < 0.05$  (Dunnet's t-test)

b :  $p < 0.01$  (Dunnet's t-test)

② フェレットにおける抗がん剤誘発嘔吐試験<sup>14, 15)</sup>

フェレットを用いて、シスプラチン誘発急性期嘔吐に対する作用を検討した。シスプラチン 10mg/kg を静脈内投与する 30 分前に、パロノセトロン及び溶媒を静脈内投与し、嘔吐の発現を 5 時間観察した。パロノセトロン (0.001~0.1mg/kg) は、用量依存的に嘔吐発現回数を減少させた。パロノセトロン 0.003mg/kg 以上で嘔吐の発現回数は、溶媒対照の 4%未満であった。

フェレットにおけるシスプラチン誘発急性嘔吐に対する作用

処置	N	静脈内投与量 (mg/kg)	嘔吐回数 (平均値 $\pm$ 標準偏差)
溶媒対照	4	0.0	16.00 $\pm$ 2.71
Palonosetron	9	0.001	9.67 $\pm$ 2.87 <sup>a</sup>
	5	0.003	0.60 $\pm$ 0.89 <sup>a</sup>
	6	0.01	0.00 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>
	5	0.03	0.00 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>
	6	0.1	0.17 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>

a :  $p < 0.005$  (Dunnet's t-test)

次に、フェレットを用いて、低用量シスプラチン誘発遅発性嘔吐に対する作用を検討した。フェレットにシスプラチン 5mg/kg を腹腔内投与し、その 0、24 及び 48 時間後にパロノセトロン及び溶媒を静脈内投与した。シスプラチン投与後 24~72 時間に発現する遅発性嘔吐は、パロノセトロン 30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で有意に減少した。



## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>6~17)</sup>  
(つづき)

フェレットにおけるシスプラチン誘発遅発性嘔吐に対する作用

処置	静脈内投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	cisplatin 投与後 24-72 時間の嘔吐回数	抑制率 (%)
溶媒対照	0	474.7 $\pm$ 62.0	
Palonosetron	1	479.8 $\pm$ 82.1	-1.1
	3	450.2 $\pm$ 50.6	5.2
	10	418.0 $\pm$ 85.3	11.9
	30	242.0 $\pm$ 45.2*	49.0
	100	261.7 $\pm$ 35.5*	44.9

平均値 $\pm$ 標準誤差

\* :  $p < 0.025$  (Shirley-Williams test)

③ イヌにおける非抗がん剤誘発嘔吐試験<sup>16, 17)</sup>

非抗がん剤のアポモルフィン及び硫酸銅誘発嘔吐に対して、パロノセトロン 0.001~1.0mg/kg の静脈内投与は影響を及ぼさなかった。

(3) 作用発現時間・  
持続時間<sup>18)</sup>

イヌを用いて、シスプラチン誘発嘔吐に対する作用持続時間を検討した。シスプラチン 3mg/kg を静脈内投与する 12、10、8、6、4、2 又は 1 時間前に、パロノセトロン (0.1mg/kg) を静脈内投与し、嘔吐の発現を 5 時間観察した。パロノセトロンはシスプラチン投与 10 時間以内の前投与より制吐作用がみられた。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・

測定法 <sup>2, 3, 19~27)</sup>

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度  
到達時間

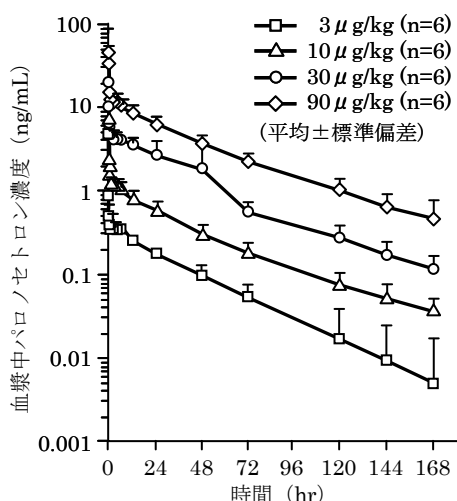
静脈内投与終了直後

(3) 臨床試験で確認され  
た血中濃度 <sup>2, 3, 19~22)</sup>

1) 日本人における検討

#### ① 日本人健康成人(単回投与)<sup>2)</sup>

日本人健康成人男子に本剤を 3~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で、30 秒かけて単回静脈内投与した。投与後の血漿中濃度はほぼ 2 相性で消失し、最終相の消失半減期は平均で 30.8~36.8 時間と極めて遅い消失を示した。薬物動態は、検討した用量範囲で線形性を示した。なお、パロノセトロン承認用量は 0.75mg である。



日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移

日本人健康成人男子に本剤を静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	N	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ (ng·hr/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{CL}_{\text{tot}}$ (mL/min)	$\text{Vd}_{\beta}$ (L)
3	6	4.68±4.68	6.91±1.24	15.2±4.58	30.8±9.22	214±60	533±70
10	6	7.79±3.31	22.6±3.38	51.2±9.44	34.1±3.75	214±56	621±126
30	6	23.3±32.3	89.2±13.0	208±68.3	31.3±3.55	171±46	463±134
90	6	52.6±36.7	226±39.4	561±129	36.8±4.72	176±31	551±67

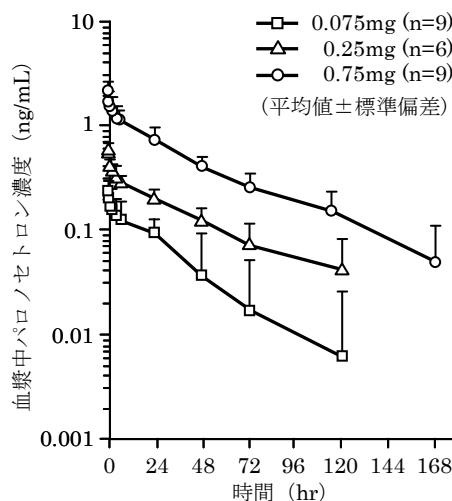
(平均値±S.D.)

## VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2, 3, 19~22)</sup>  
(つづき)

### ② 日本人患者(単回投与)<sup>3)</sup>

日本人がん患者に本剤を 0.075~0.75mg の用量で、30 秒かけて単回静脈内投与した。投与後の血漿中濃度はほぼ 2 相性で消失し、最終相の消失半減期は 0.25mg 及び 0.75mg の用量で、それぞれ 43.3 及び 41.6 時間と極めて遅い消失を示した。薬物動態は検討した用量範囲で線形性を示した。なお、パロノセトロン承認用量は 0.75mg である。



日本人がん患者に本剤を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移

日本人がん患者に本剤を静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	Vd <sub>β</sub> (L)
0.075	9	0.245 ±0.113	2.90 ±1.26	20.53 <sup>a)</sup>	53.1 <sup>a)</sup>	61 <sup>a)</sup>	280 <sup>a)</sup>
0.25	6	0.625 ±0.072	6.71 ±0.89	20.16 ±3.78 <sup>b)</sup>	43.3 ±13.7 <sup>b)</sup>	213 ±43 <sup>b)</sup>	766 ±141 <sup>b)</sup>
0.75	9	2.277 ±0.589	25.14 ±6.28	66.38 ±19.28	41.6 ±13.1	203 ±56	695 ±191

a) N=1, b) N=5、平均値±S.D.

### 2) 外国人における検討

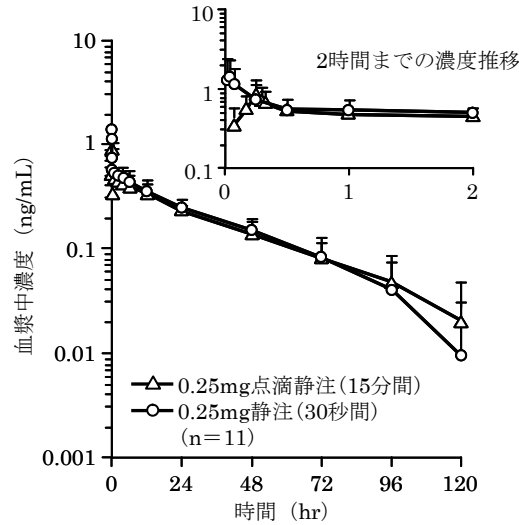
#### ① 反復投与<sup>19)</sup>

外国人健康成人 12 名を対象に、本剤 0.25mg を 1 日 1 回、3 日間連日で静脈内投与したときの薬物動態は、AUC<sub>0-24hr</sub> が投与 1 日目で 8.90ng·hr/mL であるのに対して 3 日目では 18.2ng·hr/mL となり、約 2.1 倍の上昇が認められた。

#### ② 緩徐な投与<sup>20)</sup>

外国人健康成人にパロノセトロン 0.25mg を 15 分間かけて点滴静注したとき、同用量を 30 秒間かけて静注したときと比べて、C<sub>max</sub> は約 60% に低下したが、AUC<sub>0-inf</sub> は同等であった。なお、本邦でのパロノセトロン承認用量は 0.75mg である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2, 3, 19~22)</sup>  
(つづき)



外国人健康成人に 0.25 mg の用量で点滴静注又は静注したときの血漿中パロノセトロン濃度推移 (平均値±標準偏差)

外国人健康成人に 0.25mg の用量で点滴静注又は静注したときのパロノセトロンの薬物動態パラメータ

投与	T <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (min)	C <sub>max</sub> * <sup>2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> * <sup>2</sup> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> * <sup>3</sup> (hr)	CL <sub>tot</sub> * <sup>3</sup> (mL/min)	Vd <sub>ss</sub> * <sup>3</sup> (L)
点滴静注 (15分間)	15	0.851 (44%)	20.1 (25%)	37.0 (24%)	214 (26%)	611 (24%)
静注 (30秒間)	3	1.38 (60%)	20.3 (21%)	33.3 (30%)	209 (21%)	554 (30%)

(\*<sup>1</sup>中央値、\*<sup>2</sup>幾何平均値又は\*<sup>3</sup>平均値 (変動係数)、n=11)

③ 腎機能障害者における検討<sup>21)</sup>

外国人腎機能障害者に本剤 0.75mg を 30 秒かけて単回静脈内投与したとき、重度の腎機能障害者では健康成人に比べ、半減期が延長し、AUC は 1.3 倍ほど上昇した。軽度・中等度の腎機能障害者における薬物動態は健康成人と明らかな違いはなかった。

腎機能障害者に本剤を静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

腎機能 <sup>a)</sup>	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	CL <sub>renal</sub> (mL/min)	Vd <sub>β</sub> (L)
正常 (健康成人)	9	2.549 (35%)	78.0 (36%)	39.3 ±9.8	173 ±73.1	52.5 ±28.6	617 ±396
軽度・中等度 腎機能障害	9	2.574 (40%)	83.5 (25%) <sup>b)</sup>	47.3 ±13.8 <sup>b)</sup>	154 ±38.8 <sup>b)</sup>	62.1 ±15.9	607 ±142 <sup>b)</sup>
重度 腎機能障害	7	2.600 (47%)	100 (59%) <sup>c)</sup>	61.5 ±18.4 <sup>c)</sup>	149 ±107 <sup>c)</sup>	23.3 ±18.5 <sup>c)</sup>	668 ±226 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> Ccr\*: 正常 >80mL/min、軽度・中等度 30~80mL/min、重度 <30mL/min  
(\*Cockcroft-Gault 式から算出したクレアチンクリアランス)

<sup>b)</sup> N=8, <sup>c)</sup> N=4、算術平均値±S.D.又は幾何平均値(CV,%)

④ 肝機能障害者における検討<sup>22)</sup>

外国人肝機能障害者に本剤 0.75mg を 30 秒かけて単回静脈内投与したとき、半減期は中等度及び重度の肝機能障害者で健康成人に比べて延びる傾向にあったが、AUC は健康成人と軽度~重度の肝機能障害者間で明らかな違いはなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

- (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2, 3, 19~22)</sup>  
(つづき)

肝機能障害患者に本剤を静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

肝機能	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	Vd <sub>β</sub> (L)
正常 (健康成人)	9	2,549 (35%)	78.0 (36%)	39.3 ±9.8	173 ±73	617 ±396
軽度 肝機能障害	8	1,779 (46%)	57.2 (33%)	30.7 ±5.6 <sup>a)</sup>	214 ±64 <sup>a)</sup>	564 ±176 <sup>a)</sup>
中等度 肝機能障害	8	1,799 (31%)	82.5 (34%) <sup>a)</sup>	56.3 ±28.4	160 ±60 <sup>a)</sup>	636 ±230 <sup>a)</sup>
重度 肝機能障害	8	0,994 (36%)	60.6 (53%) <sup>a)</sup>	59.9 ±26.1	248 ±183 <sup>a)</sup>	913 ±252 <sup>a)</sup>

Child-Pugh スコア：軽度 5~6、中等度 7~9、重度 10 以上

<sup>a)</sup> N=7、算術平均値±S.D.又は幾何平均値(CV,%)

- (4) 中毒域

該当資料なし

- (5) 食事・併用薬の影響<sup>23~26)</sup>

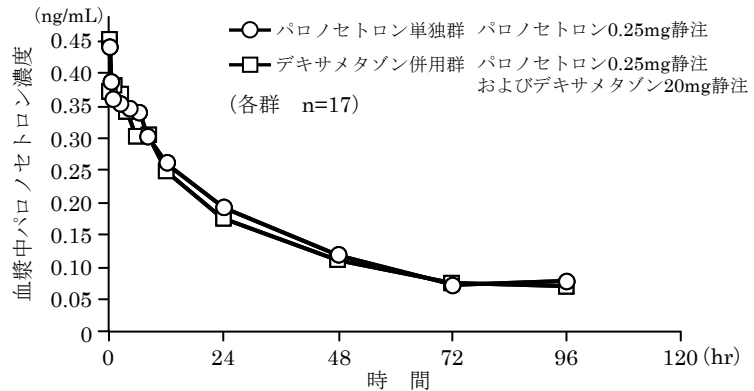
- 1) 食事の影響

該当資料なし

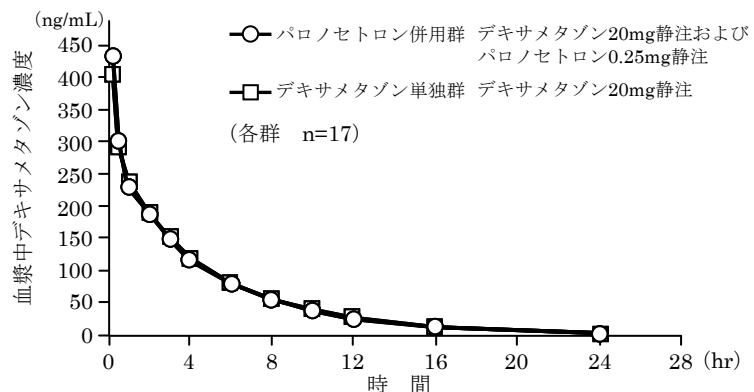
- 2) 併用薬の影響

- ① デキサメタゾンとの相互作用<sup>23)</sup>

外国人健康成人 17 名を対象に、本剤 0.25mg とデキサメタゾン 20mg を静脈内投与にて併用した時の薬物動態は、それぞれ単独投与時の薬物動態とほぼ同等であることが示され、併用による両剤の薬物動態への影響は見られなかった。



デキサメタゾン併用・非併用時におけるパロノセトロン血漿中濃度



パロノセトロン併用・非併用時におけるデキサメタゾン血漿中濃度

(5) 食事・併用薬の影響<sup>23~26)</sup>  
(つづき)

② メトクロプラミドとの相互作用<sup>24)</sup>

外国人健康成人 12 名を対象に、本剤(0.75mg の静脈内投与)とメトクロプラミド(10mg、6 回の反復経口投与)を併用投与した時の薬物動態は、それぞれ単独投与時の薬物動態とほぼ同等であることが示され、併用による両剤の薬物動態への影響は見られなかった。

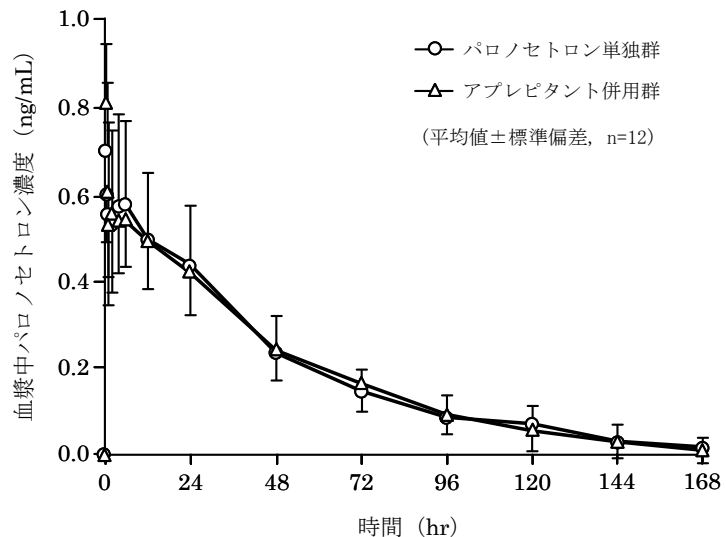
<参考：in vitro>チトクローム P450(CYP)への影響<sup>26)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた酵素阻害試験により、本剤は臨床用量において CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害しないと考えられた。また、ヒト非凍結肝細胞を用いた酵素誘導試験において、本剤に CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用は認められなかった。

③ アプレピタントとの相互作用<sup>25)</sup>

外国人健康成人 12 名に、本剤(0.25mg を 10 秒間かけて単回静脈内投与)とアプレピタント(パロノセトロン<sup>®</sup>の投与 30 分前に 125mg の経口投与、投与 2、3 日目に 80mg の経口投与)を併用投与した時の本剤の薬物動態は、本剤単独投与時の結果とほぼ同等であり、アプレピタントの併用による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。

なお、アプレピタントとパロノセトロン本邦臨床用量(0.75mg)での相互作用は検討されていない。



アプレピタント併用・非併用におけるパロノセトロン血漿中濃度推移

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因<sup>27)</sup>

日本人がん患者(24 例)及び外国人がん患者(37 例)を対象とした母集団解析より、クリアランスに対して Cockcroft-Gault 式より算出されるクレアチニンクリアランスだけが有意に影響することが示されたが、その影響は顕著ではなく、腎機能障害者における薬物動態結果と整合した結果であった。(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度 2)外国人における検討」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

<p>2. 薬物速度論的 パラメータ<sup>28)</sup></p>	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	$k_{el} : 0.021 \pm 0.002 \text{ 1/hr}$ ( $t_{1/2} : 34.1 \pm 3.8\text{hr}$ ) (健康成人に $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時) $k_{el} : 0.018 \pm 0.006 \text{ 1/hr}$ ( $t_{1/2} : 41.6 \pm 13.1\text{hr}$ ) (患者に $0.75\text{mg}$ 投与時)
(5) クリアランス	$CL_{tot} : 214 \pm 56\text{mL/min}$ (健康成人に $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時) $CL_{tot} : 203 \pm 56\text{mL/min}$ (患者に $0.75\text{mg}$ 投与時) 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。
(6) 分布容積	$Vd_{\beta} : 621 \pm 126\text{L}$ (健康成人に $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時) $Vd_{\beta} : 695 \pm 191\text{L}$ (患者に $0.75\text{mg}$ 投与時) 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。
(7) 血漿蛋白結合率 <sup>28)</sup>	平衡透析法にて測定したヒト血漿蛋白結合率は約 62% ( <i>in vitro</i> ) であり、濃度に依存せず一定の結合率を示した <sup>28)</sup> 。
3. 吸収	該当しない
4. 分布 <sup>29~31)</sup>	
(1) 血液-脳関門 通過性 <sup>29, 30)</sup>	該当資料なし <参考> <sup>29, 30)</sup> ラットの脳内濃度については、「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (5) その他の組成への移行性」の項参照。
(2) 血液-胎盤関門 通過性 <sup>31)</sup>	該当資料なし <参考> <sup>31)</sup> 胎児への移行性(ラット) 妊娠 16 日目のラットに $^{14}\text{C}$ 標識パロノセトロン $0.445\text{mg/kg}$ を単回静脈内投与した。投与 2 時間後の胎盤及び胎児組織中の放射能濃度は母胎血液中放射能濃度のそれぞれ 1.66 倍、0.85~1.49 倍であった。羊水の放射能濃度は母体血液中放射能濃度より低かった。投与後 24 時間の母胎血液、胎盤及び胎児組織中の放射能濃度は検出限界以下であった。

(3) 乳汁への移行性<sup>31)</sup>

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

乳汁中への移行(ラット)

分娩後 11 日目の授乳中ラットに <sup>14</sup>C 標識パロノセトロン 0.445mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿の 6 倍高い濃度の放射能が乳汁中に認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性<sup>29, 30)</sup>

該当資料なし

<参考><sup>29, 30)</sup>

ラットにおける組織内濃度

ラットに <sup>14</sup>C 標識パロノセトロン 0.5mg/kg 単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、多くの組織で血漿より高い放射能濃度を示した。最も高い濃度比を示した組織は、消化管、腎臓、膀胱であり、次いで肺、肝臓、副腎及び精巣に高い放射能が認められた。また、延髄及び大脳/小脳に血漿とほぼ同程度の放射能濃度が認められ、その放射能としてパロノセトロンのみが検出された。多くの組織では血漿とおおむね類似した時間推移で放射能が消失したが、メラニン含有組織である眼球及び皮膚有色部は投与後 96 時間以降も放射能が認められ、これらの組織に対するパロノセトロンまたは代謝物の高い親和性が示唆された。

5. 代謝<sup>26, 32~35)</sup>

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>32, 33)</sup>

代謝部位：主に肝臓

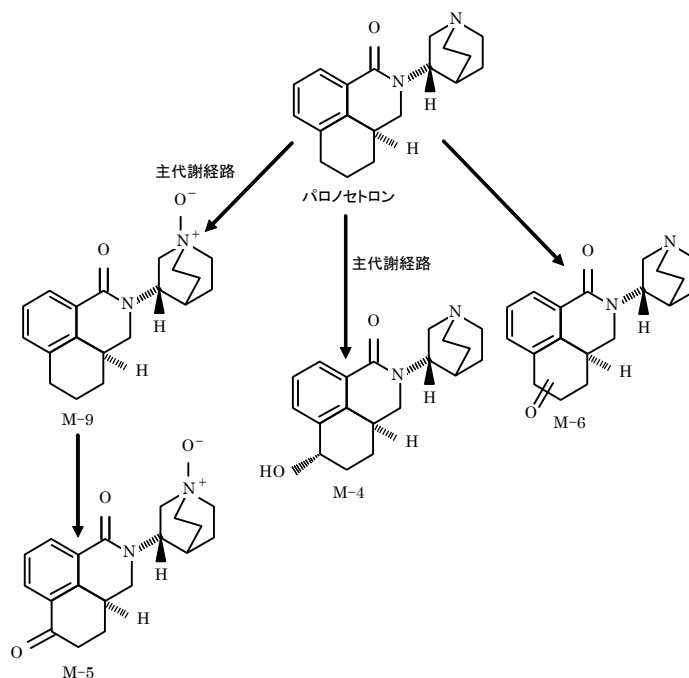
外国人健康成人 6 名(男性 3 名、女性 3 名)に 10 µg/kg の <sup>14</sup>C 標識パロノセトロンを 30 秒間かけて単回静脈内投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態が検討された。血漿中放射能の多くをパロノセトロンが占め、血漿中では主に未変化体として存在していることが示された。血漿中で 3 種の代謝物が検出されたが、M4(6-*S*-ヒドロキシ体)及び M9(*N*-オキシド体)の濃度は未変化体と比較してかなり低く、M5(*N*-オキシド体-6-ケト体)はわずかにその存在が確認されたのみだった。投与放射能の 79.5%が 144 時間までに尿中に排泄され、そのうちの 40.2%を代謝物が占めたことから、本剤の 50%程度が代謝にて消失することが示された。代謝物 M4 及び M9 の尿中排泄率は、それぞれ 10.9%及び 12.5%であり、代謝物 M6(ケト体)は尿中でわずかに検出されたのみだった。(「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2)排泄率」の項参照)



## VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 代謝部位及び  
代謝経路<sup>32, 33)</sup>  
(つづき)

ヒトにおける推定代謝経路は以下に示すとおりである。



ヒトにおけるパロノセトロン<sup>®</sup>の推定代謝経路

- (2) 代謝に関与する  
酵素(CYP450等)  
の分子種<sup>26, 34)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた検討では、代謝物 M4、M9 及び水酸化体が検出された。代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) 分子種としては、CYP2D6 が主要であったが、CYP3A4 及び CYP1A2 も寄与していると考えられた。

外国人健康成人の CYP2D6 活性が欠損又は低い者 (PM) と正常な者 (EM) を対象に本剤 0.75mg を 30 秒間かけて単回静脈内投与したとき、PM と EM との間に顕著な薬物動態パラメータの違いは見られなかった。

外国人健康成人の CYP2D6 活性の PM と EM に  
本剤を静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

被験者	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	Vd <sub>β</sub> (L)
EM*	3	1.600 (19%)	78.1 (9%)	49.5 ±2.4	161 ±15	686 ±31
PM*	3	1.571 (27%)	66.0 (22%)	44.1 ±10.7	192 ±40	723 ±182

\* CYP2D6 活性 (デキストロメトルフアン代謝活性)  
算術平均値 ± S.D. 又は幾何平均値 (CV, %)

- (3) 初回通過効果の有無  
及びその割合

該当しない

- (4) 代謝物の活性の有無  
及び比率<sup>35)</sup>

ヒト主要代謝物 M4 及び M9 におけるモルモット摘出回腸の 5-HT 誘発性収縮反応を指標とした 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対するアンタゴニスト活性は、いずれもパロノセトロン<sup>®</sup>の 1% 未満であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄<sup>32)</sup>

(1) 排泄部位及び経路<sup>32)</sup>

主に尿中排泄<sup>32)</sup>

(2) 排泄率<sup>32)</sup>

外国人健康成人 6 名(男性 3 名、女性 3 名)に 10 $\mu$ g/kg の <sup>14</sup>C 標識パロノセトロンを 30 秒間かけて単回静脈内投与した際、投与後 240 時間までに投与量の 83.2%が尿中に排泄され、そのほとんどが 144 時間までの排泄であった。糞中への排泄は 3.38%であった。未変化体としての 144 時間までの尿中排泄率は 39.3%と尿中総排泄率の約 50%を占め、代謝物 M4 及び M9 の尿中排泄率は、それぞれ 10.9%及び 12.5%であった。また、全身クリアランス 160mL/hr/kg に対し、未変化体の腎クリアランスは 66.5mL/hr/kg であった。

外国人健康成人に <sup>14</sup>C 標識パロノセトロン 10 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの尿中排泄率

性別	被験者数	尿中排泄率 (%)					
		投与後 0~240 時間		投与後 0~144 時間			
		放射能	放射能	パロノセトロン	M9	M4	他の代謝物
女性	3	85.9 ±6.9	81.1 ±6.9	36.8 ±5.0	13.8 ±2.1	11.6 ±1.6	18.9 ±3.1
男性	3	80.5 ±5.9	77.8 ±5.9	41.8 ±14.0	11.2 ±6.5	10.2 ±4.1	14.6 ±6.1
全体	6	83.2 ±6.4	79.5 ±6.0	39.3 ±1.6	12.5 ±0.5	10.9 ±0.7	16.8 ±0.7

平均値±S.D.

(3) 排泄速度<sup>32)</sup>

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2)排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

本剤には海外臨床試験及び海外市販後自発報告から報告例は少ないものの、重篤な過敏症の報告があるため記載した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

**バッグ製剤(生理食塩液に関する注意)：**

- 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。]

〈解説〉

バッグ製剤(0.75mg/50mL)は、生理食塩液を含有しており、50mL中に塩化ナトリウムが450mg含まれている。このため、心臓、循環器系機能障害のある患者は、バッグ製剤の投与により、ナトリウム負荷及び循環血液量が増加し、心臓に負担がかかり、症状が悪化するおそれがある。また、腎障害のある患者は、水分やナトリウムの調節能力が低下していることから、バッグ製剤の投与により、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。このような患者に投与する場合は、十分な注意が必要である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、本剤投与後観察を十分に行うこと。

〈解説〉

国内の臨床試験では消化管運動低下による重篤な便秘、イレウス又は腸閉塞の報告はなかったが、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤では消化管運動抑制作用が知られていることから、本剤の海外添付文書及び類薬(グラニセトロン、オンダンセトロン)添付文書の記載を参考に記載した。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

国内で実施された臨床試験(治験)において、安全性の評価対象となった総症例数 1343 症例中、460 例(34.3%)に副作用が報告されている。主な副作用は便秘 222 例(16.5%)、頭痛 52 例(3.9%)、血管痛 42 例(3.1%)等であった。また、主な臨床検査値の異常については、ALT(GPT)上昇 73 例(5.4%)、QT 延長 58 例(4.3%)、AST(GOT)上昇 49 例(3.6%)、血中ビリルビン増加 31 例(2.3%)及びγ-GTP 上昇 28 例(2.1%)等であった(承認時)。

〈解説〉

国内臨床試験の成績に基づき集計した。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

**ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。**

〈解説〉

国内外において重篤なアナフィラキシー等が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル(アナフィラキシー)」参照)。

一般的に薬物によるアナフィラキシーは、その代謝・排出過程で症状が再燃する可能性があるため、数日の観察を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (国内臨床試験)

分類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
精神神経系		頭痛	めまい、不眠症
代謝			糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症
心臓・循環器		QT延長	上室性期外収縮、高血圧、低血圧
消化器	便秘		下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛
肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常
皮膚		発疹	
呼吸器		しゃっくり	
耳			耳鳴
臨床検査		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	LDH上昇、ALP上昇
その他		血管痛	倦怠感、疲労、注射部位反応(疼痛、紅斑)、潮紅、静脈炎、発熱、悪寒

#### (海外臨床試験)

分類\頻度	1%未満
精神神経系	不安、多幸感、傾眠、過眠症、末梢感覚性ニューロパシー、異常感覚
代謝	低カリウム血症、電解質変動、低カルシウム血症、食欲減退
心臓・循環器	頻脈、徐脈、心筋虚血、洞性頻脈、洞性不整脈、静脈退色、静脈拡張
消化器	消化不良
腎臓・泌尿器	尿閉
皮膚	アレルギー性皮膚炎
耳	乗り物酔い
眼	眼刺激、弱視
その他	関節痛、インフルエンザ様症状、熱感、無力症

注) 国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載

#### 〈解説〉

国内臨床試験において発現した副作用、本剤の海外添付文書及び類薬の添付文書を参考に記載した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧

国内臨床試験の副作用一覧を次に示した。(承認時)

### 副作用発現状況

	承認時までの状況
調査施設数	184 施設
調査施設例数	1,374 例
安全性評価対象症例	1,343 例
副作用の発現症例数	460 例
副作用の発現件数	826 件
副作用の発現症例率	34.3% (460/1,343)

副作用項目	総数(1,343例) 例数(%)
何らかの副作用	460(34.3)
代謝および栄養障害	5(0.4)
食欲不振	4(0.3)
低カリウム血症	1(0.1)
精神障害	5(0.4)
不快気分	1(0.1)
不眠症	4(0.3)
神経系障害	59(4.4)
不動性めまい	4(0.3)
味覚異常	3(0.2)
頭痛	52(3.9)
感覚障害	1(0.1)
傾眠	1(0.1)
眼障害	3(0.2)
流涙増加	1(0.1)
視覚障害	1(0.1)
角膜障害	1(0.1)
耳および迷路障害	4(0.3)
耳管閉塞	1(0.1)
耳鳴	3(0.2)
心臓障害	7(0.5)
心房細動	2(0.1)
動悸	1(0.1)
洞不全症候群	1(0.1)
洞性頻脈	1(0.1)
上室性期外収縮	2(0.1)
血管障害	58(4.3)
鼻出血	1(0.1)
潮紅	3(0.2)
高血圧	3(0.2)
低血圧	2(0.1)
静脈炎	3(0.2)
血管炎	3(0.2)
血管障害	42(3.1)
ほてり	3(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(1.3)
しゃっくり	17(1.3)

Med DRA ver 10.0  
(次頁へつづく)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧  
(つづき)

副作用発現状況(つづき)	
副作用項目	例数(%)
胃腸障害	236(17.6)
腹部膨満	2(0.1)
腹痛	2(0.1)
上腹部痛	3(0.2)
便秘	222(16.5)
下痢	10(0.7)
血性下痢	1(0.1)
口内乾燥	4(0.3)
消化不良	1(0.1)
胃炎	1(0.1)
痔核	1(0.1)
胃不快感	1(0.1)
口内炎	1(0.1)
口の感覚鈍麻	2(0.1)
肝胆道系障害	11(0.8)
肝機能異常	7(0.5)
肝炎	1(0.1)
高ビリルビン血症	1(0.1)
肝障害	2(0.1)
皮膚および皮下組織障害	26(1.9)
冷汗	2(0.1)
接触性皮膚炎	1(0.1)
湿疹	1(0.1)
紅斑	1(0.1)
瘙痒症	1(0.1)
発疹	16(1.2)
皮膚剥脱	2(0.1)
蕁麻疹	1(0.1)
色素沈着障害	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	8(0.6)
背部痛	1(0.1)
関節腫脹	1(0.1)
筋骨格痛	1(0.1)
筋痛	2(0.1)
四肢痛	1(0.1)
筋骨格硬直	2(0.1)
腎および尿路障害	2(0.1)
血尿	2(0.1)
生殖系および乳房障害	1(0.1)
外陰膣不快感	1(0.1)
全身障害および投与局所様態	20(1.5)
胸部不快感	2(0.1)
胸痛	1(0.1)
悪寒	2(0.1)
疲労	2(0.1)
異常感	2(0.1)
熱感	1(0.1)
注射部位紅斑	2(0.1)
注射部位疼痛	2(0.1)
倦怠感	5(0.4)
発熱	3(0.2)
口渇	1(0.1)

Med DRA ver 10.0  
(次頁へつづく)

**VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目**

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧  
(つづき)

副作用発現状況(つづき)	
副作用項目	例数(%)
臨床検査	203(15.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	73(5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49(3.6)
血中アルブミン減少	2(0.1)
血中アミラーゼ減少	1(0.1)
血中アミラーゼ増加	1(0.1)
血中ビリルビン増加	31(2.3)
血中カルシウム増加	1(0.1)
血中コレステロール増加	6(0.4)
血中コリンエステラーゼ減少	2(0.1)
血中クレアチニン増加	5(0.4)
血中ブドウ糖増加	2(0.1)
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(0.7)
血中カリウム増加	2(0.1)
血中尿素増加	2(0.1)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(0.1)
心電図 QT 補正間隔延長	58(4.3)
心電図 ST 部分下降	4(0.3)
心電図 T 波逆転	2(0.1)
好酸球数増加	2(0.1)
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	28(2.1)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.4)
尿中血陽性	5(0.4)
ヘモグロビン減少	2(0.1)
リンパ球数減少	2(0.1)
白血球数減少	1(0.1)
白血球数増加	1(0.1)
尿中蛋白陽性	27(2.0)
尿中ウロビリルン陽性	3(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(0.9)
心電図 ST-T 変化	1(0.1)

Med DRA ver 10.0

(5) 基礎疾患、合併症、  
重症度及び手術の  
有無等背景別の副  
作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに  
対する注意及び試  
験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。[「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項]を参照

**9. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

〈解説〉

高齢者は一般に生理機能が低下していることが多く、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重な投与が必要なため設定した。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。]

〈解説〉

- (1) 国内外の臨床試験において妊婦への使用経験はなく、安全性は確立していない。生殖・発生毒性試験において危険性を示唆する報告はないが、ラットにおいて胎児への移行が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 動物実験においてラットの乳汁中への移行が認められる。本剤投与中は授乳を中止すること。

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

〈解説〉

国内臨床試験では低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

なお、小児を対象とした海外臨床試験では59例の投与経験があり、小児への忍容性は確認されている。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

**保存時**

**バイアル製剤：**

紙箱から取り出して長期間保存した場合は、光によりわずかに分解することがあるため、紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光を考慮すること。

**バッグ製剤：**

外袋から取り出して長期間保存した場合は、光によりわずかに分解することがあるため、外袋から取り出した後は速やかに使用すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 14. 適用上の注意 (つづき)

(解説)

バイアル製剤：

D65ランプ(昼光色蛍光ランプ)下において紙箱包装(5バイアル/紙箱)及び、室内散乱光下において本剤を紙箱から取り出した状態で、光安定性試験を行った結果、いずれにおいても性状及び類縁物質に変化はなく安定であった。しかし、D65ランプ下において本剤を紙箱から取り出した状態で光安定性試験を行った結果、規格の範囲内ではあるものの類縁物質の増加が認められたため記載した(「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照)。

バッグ製剤：

D65ランプ(昼光色蛍光ランプ)下において二次包装の状態及び、室内散乱光下\*において二次包装から取り出した一次包装の状態、光安定性試験を行った結果、いずれにおいても性状及び類縁物質に変化はなく安定であった。しかし、D65ランプにおいて一次包装の状態、光安定性試験を行った結果、類縁物質の増加が認められたため記載した(「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照)。

\*：病院薬局の通常の保存条件下(約300～750lx、平均500lxで1日平均8時間)で1箇月間(30日)に相当

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験<sup>36~44)</sup>

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験<sup>36)</sup>

モルモット近位結腸標本を用いて、本剤の5-HT<sub>4</sub>受容体に対する影響を検討した。パロノセトロンは、3.0~300 μMの濃度で5-メトキシトリプタミン誘発性収縮を有意に抑制し、IC<sub>50</sub>値は12 μMであった。

#### (3) 安全性薬理試験<sup>37~44)</sup>

##### 1) 中枢神経系<sup>37, 38)</sup>

マウスを用いた痙攣誘発試験及び抗不安モデル試験において明らかな作用は認められなかった。

##### 2) 心血管系<sup>39, 40)</sup>

イオン電流及び活動電位持続時間に関する*in vitro*並びに*in vivo*試験を実施した結果、hERGテール電流抑制についてのIC<sub>50</sub>値はオンダンセトロンと同等であり、臨床用量を上回る濃度においてイオン電流及び活動電位持続時間に影響がみられた。麻酔イヌを用いた試験では、QT間隔及び心電図パラメータに影響は認められなかった。

##### 3) 呼吸器系<sup>41)</sup>

イヌに本薬を投与した結果、呼吸器系に対する影響は確認されなかった。

##### 4) 自律神経系<sup>42)</sup>

イヌに本薬を投与した結果、交感神経節刺激に対し血压反応の減弱が認められ、本薬の交感神経節ムスカリン受容体に対する軽度な阻害作用が示唆された。

##### 5) 胃腸管系<sup>43)</sup>

ラットに本薬を投与した結果、投与後4時間の摂食行動に対して影響を及ぼさず、胃内容排出時間に作用は認められなかった。

##### 6) 腎/泌尿器系<sup>44)</sup>

正常血压ラットに本薬を投与した結果、腎機能に関する生理学的影響は認められなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>45~64)</sup>

#### (1) 単回投与

##### 毒性試験<sup>45~47)</sup>

動物種	概略の致死量 (mg/kg, i.v.)
ラット	30
マウス	30
イヌ	>20

(2) 反復投与  
毒性試験<sup>48~51)</sup>

ラットに1、3、10mg/kg/dayを1ヵ月間静脈内投与した結果、無毒性量は10mg/kg/dayであった。イヌに1、3、10mg/kg/dayを1ヵ月間静脈内投与した結果、高用量群で一過性の流涎、発赤、血清カルシウム及びコレステロールの低値が散見されたが、その他に所見は認められず無毒性量は3mg/kg/dayであった。ラットに2、7、10mg/kg/dayを26週間静脈内投与した結果、高用量群で一過性の痙攣等がみられたが休薬により回復した。その他に所見は認められず、無毒性量は7mg/kg/dayであった。イヌに1、3、6mg/kg/dayを9ヵ月間静脈内投与した結果、無毒性量は6mg/kg/dayであった。

(3) 生殖発生  
毒性試験<sup>52~56)</sup>1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>52, 53)</sup>

雄ラットに1、3、10mg/kg/dayを1ヵ月間静脈内投与した結果、受胎能への影響は認められなかった。雌ラットに9、30、60mg/kg/dayを2週間経口投与した結果、高用量群で交尾動物数の減少に伴う妊娠動物数の減少が認められたが、親動物の一般毒性、胎児の発生・発育への影響は認められなかった。

2) 胎児器官形成期投与試験<sup>54, 55)</sup>

ラットに18、60、120mg/kg/day、ウサギに18、60、90mg/kg/dayを経口投与した結果、催奇形性は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>56)</sup>

雌ラットに9、30、60mg/kg/dayを経口投与した結果、高用量群では母動物に体重及び摂取量の低下等がみられ、これらの毒性に伴い出生児(F1)の生存に影響がみられたが、F1世代の発達又は生殖能に対する影響は認められなかった。

(4) その他の  
特殊毒性<sup>57~64)</sup>1) 遺伝毒性<sup>57~60)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であり、培養細胞を用いた染色体異常試験では構造異常が認められたが、マウスを用いた小核試験並びにラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験は陰性であった。

2) 局所刺激性<sup>61)</sup>

高濃度の本薬(10mg/mL)及び臨床製剤を用いたウサギにおける血管刺激性試験の結果、局所刺激性は陰性であった。

3) 光毒性<sup>62~64)</sup>

光アレルギー試験、*in vitro*光細胞毒性試験並びに光-染色体異常誘発試験を実施した結果、いずれの試験においても光毒性に関する所見は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>・アロキシ静注 0.75mg・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg            製剤：劇薬、処方箋医薬品            注意－医師等の処方箋により使用すること            有効成分：パロノセトロン塩酸塩 劇薬</p>														
2. 有効期間又は使用期限	<p>・アロキシ静注 0.75mg            使用期限：3年(外箱及び容器に表示の使用期限を参照)            ・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg            使用期限：3年(外箱及び容器に表示の使用期限を参照)</p>														
3. 貯法・保存条件	室温保存														
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>・「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。</p>														
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	<p><b>バッグ製剤：</b>            (1) 製品の品質を保持するため、本剤を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。            (2) 次の場合には使用しないこと。                1) 外袋が破損している時や内側に液滴が認められる時                2) 内容液が着色又は混濁している時            (3) 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。            (4) 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。            (5) 原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。</p>														
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必要事項等)	<p>・「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。</p>														
(3) 調剤時の留意点について	該当しない														
5. 承認条件等	該当しない														
6. 包装	<p>アロキシ静注 0.75mg : 5mL×5 瓶            アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg : 50mL×5 袋</p>														
7. 容器の材質	<p>・アロキシ静注 0.75mg</p> <table border="1" data-bbox="549 1816 1431 1924"> <thead> <tr> <th rowspan="2">バイアル</th> <th rowspan="2">ゴム栓</th> <th colspan="2">キャップ</th> </tr> <tr> <th>内キャップ</th> <th>外キャップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ガラス</td> <td>塩化ブチルゴム</td> <td>アルミニウム</td> <td>ポリプロピレン</td> </tr> </tbody> </table> <p>・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg</p> <table border="1" data-bbox="549 1968 975 2042"> <thead> <tr> <th>バッグ</th> <th>ゴム栓</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポリエチレン</td> <td>イソプレン</td> </tr> </tbody> </table>	バイアル	ゴム栓	キャップ		内キャップ	外キャップ	ガラス	塩化ブチルゴム	アルミニウム	ポリプロピレン	バッグ	ゴム栓	ポリエチレン	イソプレン
バイアル	ゴム栓			キャップ											
		内キャップ	外キャップ												
ガラス	塩化ブチルゴム	アルミニウム	ポリプロピレン												
バッグ	ゴム栓														
ポリエチレン	イソプレン														

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：グラニセトロン塩酸塩、アザセトロン塩酸塩、 オンダンセトロン塩酸塩水和物、ラモセトロン塩酸塩、 トロピセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩												
9. 国際誕生年月日	2003年7月25日(米国)												
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アロキシ静注 0.75mg 承認年月日：2010年1月20日 承認番号：22200AMX00247000</li> <li>・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg 承認年月日：2012年8月16日 承認番号：22400AMX01368000</li> </ul>												
11. 薬価基準収載年月日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アロキシ静注 0.75mg 2010年4月16日</li> <li>・アロキシ点滴静注バッグ 0.75mg 2012年11月30日</li> </ul>												
12. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日 及びその内容	<p>用法及び用量変更の年月日：2012年8月16日</p> <p>内容：用法・用量の中の「静脈内投与する。」を「静注又は点滴静注する。」 に変更。</p>												
13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない												
14. 再審査期間	10年(2010年1月20日～2020年1月19日)												
15. 投薬期間制限医薬品 に関する情報	該当しない												
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 30%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 35%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アロキシ静注 0.75mg</td> <td>119704401</td> <td>2391404A1020</td> <td>621970401</td> </tr> <tr> <td>アロキシ点滴 静注バッグ 0.75mg</td> <td>121863301</td> <td>2391404G1022</td> <td>622186301</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	アロキシ静注 0.75mg	119704401	2391404A1020	621970401	アロキシ点滴 静注バッグ 0.75mg	121863301	2391404G1022	622186301
販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード										
アロキシ静注 0.75mg	119704401	2391404A1020	621970401										
アロキシ点滴 静注バッグ 0.75mg	121863301	2391404G1022	622186301										
17. 保険給付上の注意	該当しない												

## XI . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Saito, M. et al. : Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 10(2), 115-124(2009).
- 2) Stoltz, R. et al. : Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 44(5), 520-531 (2004).
- 3) Maemondo, M. et al. : A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 20(11), 1860-1866 (2009).
- 4) Segawa, Y. et al. : A phase II dose-ranging study of palonosetron in Japanese patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, including anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* 20(11), 1874-1880(2009).
- 5) Seiberling, M. et al. : Dose-response evaluation of single doses of IV palonosetron 0.25, 0.75, 2.25 mg and oral moxifloxacin 400mg versus placebo on ECG parameters: a double blind, randomized, parallel study in male and female healthy volunteers. 社内資料, 研究報告書 No.332(2009).
- 6) Wong, E.H.F. et al. : The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT<sub>3</sub> receptors, *in vitro*. *Br. J. Pharmacol.* 114(4), 851-859(1995).
- 7) Wong, E.H.F. et al. : The receptor binding profile of RS-25259-197 at 5HT<sub>3</sub> and other receptors using radioligand binding techniques. 社内資料, 研究報告書 No.346(2009).
- 8) 澁澤幸一 他 : パロノセトロン及びその類薬における, 強制発現蛋白を用いたヒトセロトニン 3 受容体に対する親和性の検討. 社内資料, 研究報告書 No.336(2009).
- 9) Lee, C.H. et al. : The effects of intravenous administration of RS-25259-197 on the bradycardic response to 2-methyl-5-hydroxytryptamine in anesthetized rats. 社内資料, 研究報告書 No.286 (2009).
- 10) Turke, M.L. et al. : Effect of RS-25259-197 and ondansetron on dacarbazine-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.283 (2009).
- 11) Turke, M.L. et al. : Effect of RS-25259-197 and ondansetron on actinomycin D-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.284 (2009).

## 1. 引用文献(つづき)

- 12) Turke, M.L. et al. : Effect of RS-25259-197 and ondansetron on mechloroethamine-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.285(2009).
- 13) Turke, M.L. et al. : Effect of intravenously administered RS-25259-197 and ondansetron on cisplatin-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.280(2009).
- 14) Perry, M.R. et al. : Effect of intravenously administered RS-25259-197 on cisplatin-induced emesis in ferrets.社内資料, 研究報告書 No.281(2009).
- 15) 加藤英男 他: 塩酸パロノセトロン of フェレット-シスプラチン誘発遅延性嘔吐に対する作用.社内資料, 研究報告書 No.333(2009).
- 16) Gianettoni, J.I. et al. : Effect of RS-25259-197, ondansetron, and granisetron on apomorphine-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.288(2009).
- 17) Gianettoni, J.I. et al. : Effect of RS-25259-197, ondansetron, and granisetron on copper sulfate-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.289(2009).
- 18) Gianettoni, J.I. et al. : Duration of action of intravenously administered RS-25259-197 on cisplatin-induced emesis in dogs. 社内資料, 研究報告書 No.287(2009).
- 19) Hunt, T. L. et al. : Evaluation of safety and pharmacokinetics of Consecutive multiple-day dosing of palonosetron in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 45(5), 589-596(2005).
- 20) Shah, A. et al. : Pharmacokinetic evaluation and safety profile of a 15-minute versus 30-second infusion of palonosetron in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 46(10) 1139-1145(2006).
- 21) Matzke, G.R. et al. : An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg palonosetron in patients with varying degrees of renal impairment compared to healthy volunteers. 社内資料, 研究報告書 No.320(2009).
- 22) Noveck, R.J. et al. : An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg palonosetron in patients with varying degrees of hepatic impairment in comparison to healthy volunteers. 社内資料, 研究報告書 No.321(2009).
- 23) Grossmann, M. et al. : Evaluation of pharmacokinetic interaction between palonosetron (0.25mg i.v.) and dexamethasone (20mg i.v.): a randomized three-way crossover study in healthy males and females. 社内資料, 研究報告書 No.330(2009).



## 1. 引用文献(つづき)

- 24) Höppener, F.J.P. et al. : Evaluation of pharmacokinetic interaction between palonosetron (0.75 mg iv) and metoclopramide (10 mg po every 6 hours): A randomised three-way crossover study in healthy males and females. 社内資料, 研究報告書 No.322(2009).
- 25) Hunt, T.L. et al. : Phase I, open-label, randomized, crossover study in healthy subjects to determine the pharmacokinetics and safety of palonosetron i.v. coadministered with emend. 社内資料, 研究報告書 No.329(2009).
- 26) Bogaards, J.J.P. et al. : Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the *in vitro* metabolism of palonosetron, the interaction of palonosetron and M9 with cytochrome P450, and possible induction of cytochrome P450 by palonosetron and M9. 社内資料, 研究報告書 No.318(2009).
- 27) 北村龍一 他 : 日米の患者におけるパロノセトロン之母集団薬物動態解析. 社内資料, 研究報告書 No.335(2009).
- 28) Bowen, L. et al. : Binding of RS-25259-197 to plasma protein *in vitro*. 社内資料, 研究報告書 No.303(2009).
- 29) Weller, P. et al. : Metabolic disposition following single intravenous and oral doses of [<sup>14</sup>C]-RS-25259-197 and tissue distribution after a single intravenous dose of [<sup>14</sup>C]-RS-25259-197 to rats. 社内資料, 研究報告書 No.304(2009).
- 30) Weller, P. et al. : Metabolic disposition and tissue distribution to brain, eye and intestines after a single intravenous dose of [<sup>14</sup>C]-RS-25259-197 to pigmented rats. 社内資料, 研究報告書 No.306(2009).
- 31) 高尾厚志 他 : ラットにおける <sup>14</sup>C-PALO の薬物動態試験(胎盤・胎児移行性, 乳汁移行性, 組織移行性の検討). 社内資料, 研究報告書 No.334(2009).
- 32) Stoltz, R. et al. : Pharmacokinetics, metabolism and excretion of intravenous [<sup>14</sup>C]-palonosetron in healthy human volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* 25(8), 329-337(2004).
- 33) Macpherson, D. : Expert report on the biotransformation of palonosetron in laboratory species and man. 社内資料, 研究報告書 No.327(2009).
- 34) de Smit, O.J.B. et al. : The Pharmacokinetics and metabolic disposition of 0.75mg palonosetron iv in extensive and poor metabolisers of dextromethorphan, a CYP2D6 substrate. 社内資料, 研究報告書 No.312(2009).
- 35) Maurin, A. et al. : Palonosetron. HCl, RS-17825-007, M4 and ondansetron evaluation of any possible antagonist activity on 5-HT<sub>3</sub> receptors of isolated ileum of guinea-pigs. 社内資料, 研究報告書 No.325(2009).

## 1. 引用文献(つづき)

- 36) Maurin, A. et al. : Palonosetron. HCl Evaluation of any possible 5-HT<sub>4</sub> agonist or antagonist activity on isolated proximal colon guinea-pigs. 社内資料, 研究報告書 No.344(2009).
- 37) Williams, C. N. et al. : Palonosetron hydrochloride assessment of proconvulsant activity in mice following oral administration.社内資料, 研究報告書 No.313(2009).
- 38) Wong, E. et al. : An assessment of the actions of RS-25259-197 on mouse behavior in the black:white test box. 社内資料, 研究報告書 No.295(2009).
- 39) Lacerda, A.E. et al. : Effect of palonosetron and ondansetron on cloned hERG channels expressed in mammalian cells. 社内資料, 研究報告書 No.319 (2009).
- 40) Calder, C. et al. : The effects of RS-25259-197 on intra-atrial, intra-ventricular and atrioventricular conduction in the anaesthetized dog. 社内資料, 研究報告書 No.301 (2009).
- 41) Martin, D. et al. : Effects of RS-25259-197 on respiratory function and blood pressure in anesthetized dogs. 社内資料, 研究報告書 No.300 (2009)
- 42) Johnson, L.G. et al. : Interaction of RS-25259-197 with autonomic agents in anesthetized dogs. 社内資料, 研究報告書 No.302 (2009).
- 43) Turke, M.L. et al. : Effect of RS-25259-197 on gastric emptying of a test meal in rats. 社内資料, 研究報告書 No.282 (2009).
- 44) Lake, K.D. et al. : The effect of RS-25259-197 on renal function in conscious, saline-loaded rats. 社内資料, 研究報告書 No.290 (2009).
- 45) Sonderfan, A.J. et al. : Acute intravenous toxicity study in rats with RS-25259-197. 社内資料, 研究報告書 No.296 (2009).
- 46) Sonderfan, A.J. et al. : Acute intravenous toxicity study in mice with RS-25259-197. 社内資料, 研究報告書 No.291 (2009).
- 47) Sonderfan, A.J. et al. : Acute intravenous toxicity study in dogs with RS-25259-197.社内資料, 研究報告書 No.292 (2009).
- 48) Sonderfan, A.J. et al. : Intravenous 1-month toxicity study in rats with RS-25259-197.社内資料, 研究報告書 No.308 (2009).
- 49) Sonderfan, A.J. et al. : Intravenous 1-month toxicity study in dogs with RS-25259-197. 社内資料, 研究報告書 No.297 (2009).
- 50) Smith, T. et al. : Palonosetron hydrochloride:26 week intravenous administration toxicity study in the rat with a 4 week treatment-free period. 社内資料, 研究報告書 No.315 (2009).
- 51) Smith, T. et al. : Palonosetron hydrochloride:9 month intravenous administration toxicity study in the dog with a 4 week treatment-free period. 社内資料, 研究報告書 No.317 (2009).

1. 引用文献(つづき)

- 52) Andrew, F.D. et al. : Intravenous male fertility study with RS-25259-197 in rats. 社内資料, 研究報告書 No.305 (2009).
- 53) Sonderfan, A.J. et al. : Oral female fertility and early embryonic development study of RS-25259-197 in rats. 社内資料, 研究報告書 No.309 (2009).
- 54) Sonderfan, A.J. et al. : Oral teratology study with RS-25259-197 in rats .社内資料, 研究報告書 No.310 (2009).
- 55) Sonderfan, A.J. et al. : Oral teratology study with RS-25259-197 in rabbits. 社内資料, 研究報告書 No.311 (2009).
- 56) Ridings, J. et al. : Palonosetron hydrochloride:Oral (gavage) study of pre- and postnatal development in the rat. 社内資料, 研究報告書 No.314 (2009).
- 57) San, R.H.C. et al. : Salmonella/mammalian-microsome preincubation mutagenicity assay (Ames test) and Escherichia coli WP2 uvrA reverse mutation preincubation assay. 社内資料, 研究報告書 No.293 (2009).
- 58) Putman, D.L. et al. : Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. 社内資料, 研究報告書 No.299 (2009).
- 59) Murli, H. et al. : Mutagenicity test on RS-25259-197 in vivo micronucleus assay.社内資料, 研究報告書 No.298(2009).
- 60) Golzio, L. et al. : Palonosetron unscheduled DNA synthesis in rat liver cells in vivo. 社内資料, 研究報告書 No.316(2009).
- 61) Sonderfan, A.J. et al. : Vein irritation study in the rabbit with an intravenous formulation of RS-25259-197. 社内資料, 研究報告書 No.294 (2009).
- 62) Honarvar, N. et al. : Cytotoxicity assay *in vitro* with BALB/C3T3 cells: Neutral red (NR) test with palonosetron at simultaneous irradiation with artificial sunlight. 社内資料, 研究報告書 No.324 (2009).
- 63) Schulz, M. et al. : Chromosome aberration test *in vitro*: photomutagenicity in Chinese hamster V79 cells with palonosetron. 社内資料, 研究報告書 No.326 (2009).
- 64) Arcelin, G. et al. : Palonosetron : Determination of photoallergenicity in albino guinea pigs (including information about allergenicity, photoirritation and irritation). 社内資料, 研究報告書 No.323 (2009).

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

Helsinn Healthcare SA (Helsinn 社、スイス)は、米国、EU(イタリア、ドイツ、英国、アイルランドなどの EU 加盟国の計 28 カ国)、スイス、オーストラリア、イスラエル、メキシコ、ブラジル、南アフリカ、ベトナム、日本を含む合計 79 カ国でパロノセトロン<sup>®</sup>の承認を取得している(2017 年 7 月現在)。

米国と EMA (EU の一括承認)で承認されている販売名、剤形・含量、承認年月日、効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量 (パロノセトロン 遊離塩基として)	効能又は効果	用法及び用量
米国 (Aloxi <sup>®</sup> ) 2003 年 7 月 25 日	バイアル <u>0.25mg/5mL</u>	中等度催吐性癌化学療法 <sup>①</sup> の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性及び遅発性悪心・嘔吐の予防と高度催吐性癌化学療法 <sup>②</sup> の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性悪心・嘔吐の予防	化学療法開始約 30 分前に <u>0.25mg</u> を 30 秒以上で単回静脈内投与する
EU (28 カ国) (Aloxi <sup>®</sup> ) 2005 年 3 月 22 日	バイアル <u>0.25mg/5mL</u>	高度催吐性癌化学療法時の急性悪心・嘔吐と中等度催吐性癌化学療法時の悪心・嘔吐の予防	化学療法開始約 30 分前に <u>0.25mg</u> を 30 秒以上で単回静脈内投与する

ただし、\_\_\_部の「剤形・含量、効能又は効果、用法及び用量」については、本邦との承認事項と異なる。

なお、米国では 2008 年 3 月に追加効能として「術後 24 時間までの悪心・嘔吐の予防」の適応を取得している。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。]

	分類
オーストラリアの分類(The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	B1(2013年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2. 海外における臨床支援  
情報(つづき)

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013年7月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.
EUのSPC (2013年6月)	4.2 Posology and method of administration (抜粋) <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy in children have not been established. Currently available data are described in section 5.1 and section 5.2, but no recommendation on posology can be made.  5.1 Pharmacodynamic properties (抜粋) <u>Paediatric population</u> <u>Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV):</u> The safety and efficacy of Palonosetron i.v at single doses of 3µg/kg and 10µg/kg was investigated in a clinical study in 72 patients in the following age groups, >28 days to 23 months (12 patients), 2 to 11 years (31 patients), and 12 to 17 years of age (29 patients), receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. No safety concerns were raised at either dose level. The primary efficacy variable was the proportion of patients with a complete response (CR, defined as no emetic episode and no rescue medication) during the first 24 hours after the start of chemotherapy administration. Efficacy after palonosetron 10 µg/kg compared to palonosetron 3µg/kg was 54.1% and 37.1% respectively. Pharmacokinetic information is provided in section 5.2.  5.2 Pharmacokinetic properties (抜粋) <u>Pharmacokinetics in special populations</u> <u>Paediatric population</u> Across all age groups, (>28 days to 23 months (11 patients), 2 to 11 years (30 patients), and 12 to 17 years of age (29 patients)) of CINV paediatric patients, exposure to palonosetron was generally dose proportional for the 3µg/kg and 10µg/kg dose levels. Both clearance and volume of distribution appear to increase with increasing age largely due to the expected increase in body weight among the age groups. Mean terminal elimination half-life values ranged from 21-37 hours and did not change with dose or age. There was no effect of gender on clearance, volume of distribution or half-life. Please see section 4.2 for information on paediatric use.

### XIII. 備 考

---

その他の関連資料

該当しない

MEMO

MEMO



MEMO

製造販売元  
資料請求先  
(医薬品情報課)



大鵬薬品工業株式会社  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

提携先

 **HEL SINN** スイス