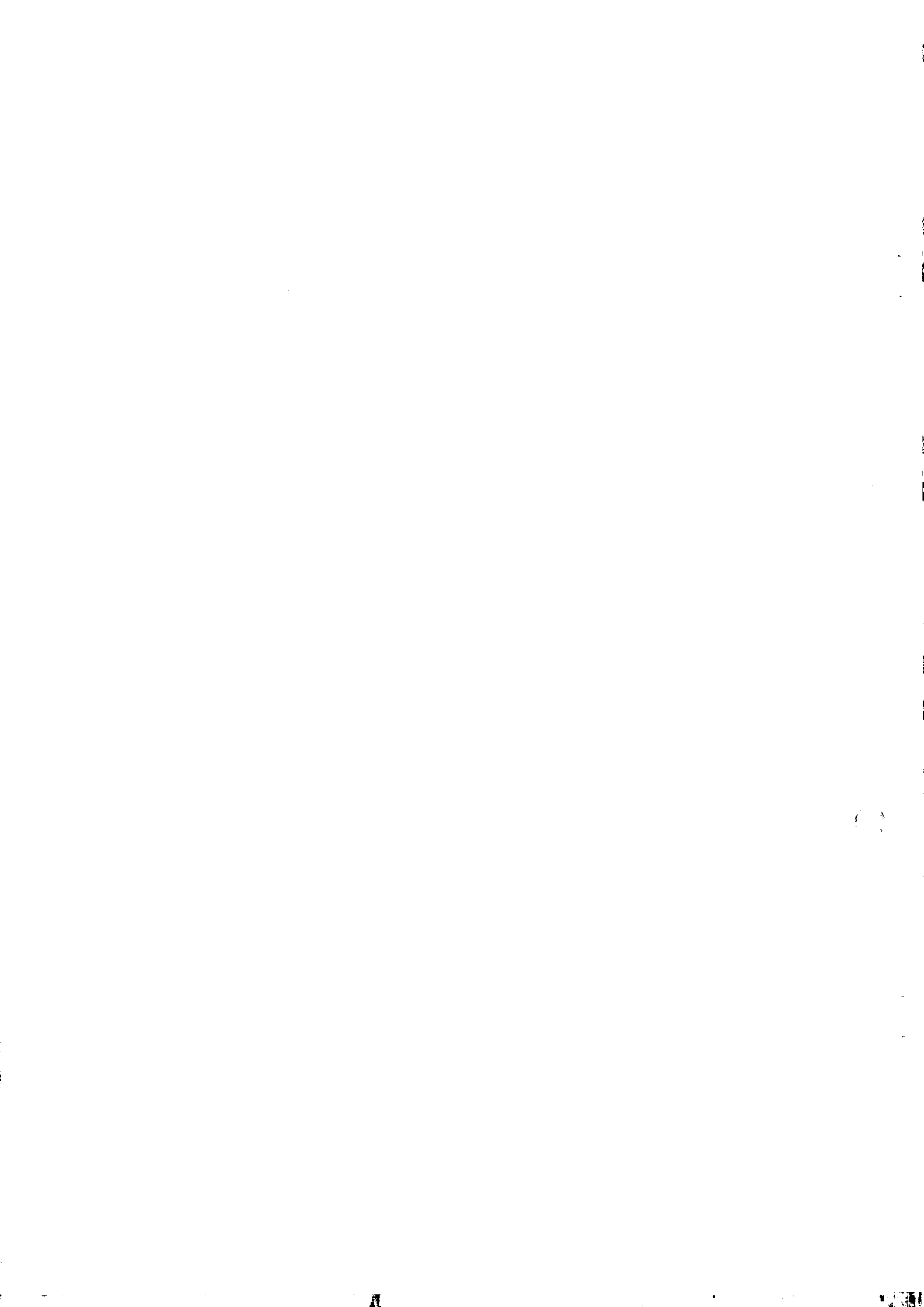


(報道発表用)

1	販売名	アロキシ静注 0.75 mg
2	一般名	パロノセトロン塩酸塩
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 瓶 (5mL) 中 パロノセトロン塩酸塩 0.84 mg (パロノセトロンとして 0.75mg) 含有
5	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 回静脈内投与する.
6	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)
7	備考	本剤は, 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型の制吐剤である.



(案)

200●年●月作成

日本標準商品分類番号 87 2391

貯 法：室温保存  
使用期限：3年(外箱及びラベルに表示の使用  
期限を参照のこと。)

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤  
劇薬，処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

**アロキシ® 静注 0.75 mg**

ALOXI I.V. Injection 0.75 mg  
パロノセトロン静注製剤

	アロキシ静注 0.75 mg
承認番号	●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月

**【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

**【組成・性状】**

**1. 組成**

本剤は、1 瓶中に下記の成分を含有する。

容量	5 mL 中	
有効成分	パロノセトロン塩酸塩 (パロノセトロンとして)	0.84 mg (0.75 mg)
	D-マンニトール	207.5 mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物	2.5 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	18.5 mg
	クエン酸水和物	7.8 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

**2. 製剤の性状**

本剤は無色澄明の液

pH：4.5～5.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

**【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)

**<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)。

**【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回静脈内投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

1. 本剤は、30秒以上かけて徐々に投与し、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。

**【使用上の注意】**

**1. 重要な基本的注意**

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。

**2. 副作用**

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)。

**(1)重大な副作用**

アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状(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。

**(2)その他の副作用**

**(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、γ-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) 1)国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載

**3. 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。

**4. 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。]

**5. 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。

**6. 適用上の注意**

保存時

本剤を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。

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

(1)日本人健康成人に静脈内投与したときのパロノセトロン  
の薬物動態は3～90 μg/kgの用量範囲で線形性を示した。

日本人健康成人におけるパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>

用量	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>dβ</sub> (L)
10 μg/kg	51.2 ± 9.4	34.1 ± 3.8	214 ± 56	621 ± 126

(平均値 ± 標準偏差), n = 6

なお、パロノセトロン<sup>1)</sup>の承認用量は0.75 mgである。

(2)日本人患者にシスプラチン及びデキサメタゾンの併用下でパロノセトロンを0.75 mgの用量で30秒間かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度はほぼ2相性で消失し、最終相の消失半減期は約40時間であった<sup>2)</sup>。

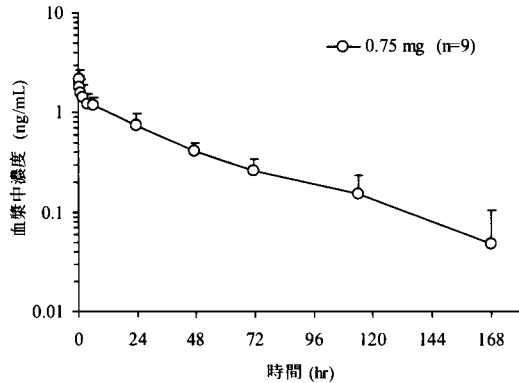


図 日本人患者における静脈内投与後の血漿中パロノセトロン濃度推移

(平均値 ± 標準偏差)

日本人患者におけるパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>

用量	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>dβ</sub> (L)
0.75 mg	66.4 ± 19.3	41.6 ± 13.1	203 ± 56	695 ± 191

(平均値 ± 標準偏差), n = 9

(3)外国人健康成人にパロノセトロン0.25 mgを3日間連日で静脈内投与したとき、投与3日目のAUC<sub>0-24hr</sub>は投与初日に比べて約2.1倍上昇した<sup>3)</sup>。なお、本邦でのパロノセトロン<sup>1)</sup>の承認用量は0.75 mgである。

(4)外国の臨床試験において、パロノセトロン0.75 mgを静脈内投与したとき、軽度、中等度の腎機能障害では薬物動態への明らかな影響は認められなかったが、重度の腎機能障害者では腎機能正常者に比べAUC<sub>0-inf</sub>が1.3倍程度増加した。また、パロノセトロン0.75 mgを静脈内投与したとき、肝機能障害はパロノセトロン<sup>1)</sup>のAUCに顕著な影響を及ぼさなかった。

2.分布

パロノセトロン<sup>1)</sup>の血漿蛋白結合率は約62% (*in vitro*)であった。有色ラットにおいてパロノセトロンまたは代謝物のメラニン含有組織(眼球・皮膚有色部)への高い親和性が認められた。

3.代謝

外国の臨床試験において、投与されたパロノセトロン<sup>1)</sup>の50%程度は代謝を受け、主代謝物としてN-オキシド体と6-S-ヒドロキシ体を生成した<sup>4)</sup>。これらの代謝物の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用はパロノセトロン<sup>1)</sup>の1%未満であった。この代謝には主にCYP2D6が関与しており、一部はCYP3A4及びCYP1A2も関与していることが示された。外国人健康成人においてCYP2D6活性が欠損又は低い者(PM)と正常な者(EM)との間でパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態に顕著な違いは見られなかった。

4.排泄<sup>4)</sup>

外国人健康成人に10 μg/kgの<sup>14</sup>C標識パロノセトロン<sup>1)</sup>を静脈内投与したとき、投与後144時間までに投与放射能の約80%が尿中に排泄され、未変化体としての尿中排泄率は約40%であった。また、全身クリアランス160 mL/hr/kgに対し、腎クリアランスは66.5 mL/hr/kgであった。

【臨床成績】<sup>5)</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。

	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、又はエビルピ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0.75 mg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。

【薬効薬理】

1.各種受容体との親和性<sup>6)</sup>

ヒト5-HT<sub>3</sub>受容体に対するパロノセトロン<sup>1)</sup>のpKi値は10.01であった。(in vitro)

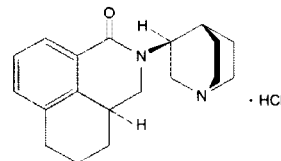
2.制吐作用<sup>7)</sup>

(1)パロノセトロン0.01 mg/kgを静脈内投与すると、ダカルバジン、アクチノマイシンD又はメクロレタミン投与により誘発されたビーグル犬の嘔吐を抑制した。また、ビーグル犬シスプラチン誘発性嘔吐を抑制した。その最小有効用量は、0.001 mg/kgであった。

(2)シスプラチンが誘発するフェレットの嘔吐を、0.001 mg/kgから有意に抑制し、0.003 mg/kg以上の静脈内投与においてほぼ完全に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パロノセトロン塩酸塩, Palonosetron Hydrochloride

化学名: (3aS)-2-[(3S)-Quinuclidin-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one monohydrochloride

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量: 332.87

性状: 白色~灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【包装】

アロキシ静注 0.75 mg : 5 mL 5瓶

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) Stoltz, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 44:520, 2004.
- 2) Maemondo, M. et al. : Annals of Oncology. doi:10.1093/annonc/mdp 195, 2009
- 3) Hunt, T. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 45:589, 2005.
- 4) Stoltz, R. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 25: 329, 2004.
- 5) Saito, M. et al. : Lancet Oncol. 10: 115, 2009
- 6) Wong, EHF et al. : Br. J. Pharmacol. 114:851, 1995
- 7) Eglen, RM et al. : Br. J. Pharmacol. 114:860, 1995

2.文献請求先

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451