

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤劇薬、処方箋医薬品^注

パロノセトロン塩酸塩注射剤

パロノセトロン 静注0.75mg/2mLシリンジ「トowa」

PALONOSETRON INTRAVENOUS INJECTION 0.75mg/2mL SYRINGE “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：2年

注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00149
販売開始	2022年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1シリンジ（2mL）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）
添加剤	D-マンニトール ……………80.0mg エデト酸Na水和物 ……………2.5mg クエン酸Na水和物 ……………7.4mg クエン酸水和物 ……………3.12mg 水酸化Na ……………適量 塩酸 ……………適量

3.2 製剤の性状

性状	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）

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.1参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。

7.2 本剤の消失半減期は約40時間であり、短時間で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。[16.1.2参照]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管障害のある患者

本剤投与後観察を十分に行うこと。消化管運動の低下があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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（そう痒感、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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	めまい	不安、多幸感、傾眠、不眠症、過眠症、末梢感覚性ニューロパシー、異常感覚
代謝			糖尿	食欲不振、食欲減退、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、電解質変動、低カルシウム血症
心臓・循環器		QT延長	低血圧	上室性期外収縮、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、高血圧
消化器	便秘 (17.6%)		下痢、口内乾燥、上腹部痛	腹痛、腹部膨満、消化不良
腎臓・泌尿器				尿閉
肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常	
皮膚			発疹	アレルギー性皮膚炎
呼吸器		しゃっくり		
耳			耳鳴	乗り物酔い
眼				眼刺激、弱視
臨床検査		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇	LDH上昇、ALP上昇	
その他		血管痛	倦怠感、潮紅、静脈炎	注射部位反応（疼痛、紅斑）、発熱、熱感、悪寒、関節痛、インフルエンザ様症状、無力症、疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は、30秒以上かけて緩徐に投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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^注の薬物動態は3~90 μg/kg^注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^注の薬物動態パラメータ^{1),2)}

用量	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _β (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)

16.1.2 日本人成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0.75mg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。³⁾

日本人成人患者におけるパロノセトロン^注の薬物動態パラメータ^{2),3)}

用量	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _β (L)
0.75mg	66.4±19.3	41.6±13.1	203±56	695±191

(平均値±標準偏差, n=9)

16.1.3 外国人健康成人にパロノセトロン0.25mg^注を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_{max}は約60%に低下したが、AUC_{0-inf}は同等であった。⁴⁾

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^注の薬物動態パラメータ⁴⁾

投与	T _{max} ^{*1} (min)	C _{max} ^{**2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{**2} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ^{**3} (hr)	CL _{tot} ^{**3} (mL/min)	Vd _{ss} ^{**3} (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%)

(^{*1}中央値, ^{**2}幾何平均値又は^{**3}平均値 (変動係数), n=11)

16.1.4 外国人健康成人にパロノセトロン0.25mg^注を3日間連日で静脈内投与したとき、投与3日目のAUC_{0-24hr}は投与初日に比べて約2.1倍上昇した。⁵⁾

16.1.5 外国の臨床試験において、パロノセトロン0.75mg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_{0-inf}が1.3倍程度増加した。また、パロノセトロン0.75mgを静脈内投与したとき、肝機能障害はパロノセトロン^注のAUCに顕著な影響を及ぼさなかった。^{6),7)}

16.3 分布

パロノセトロン^注の血漿蛋白結合率は約62%であった (*in vitro*)。

有色ラットにおいてパロノセトロン又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。⁸⁾

16.4 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^注の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。これらの代謝物の5-HT₃受容体拮抗作用はパロノセトロン^注の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^注の薬物動態に顕著な違いは見られなかった。^{2),9)}

16.5 排泄

外国人健康成人に10 μg/kg^注の¹⁴C標識パロノセトロン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160mL/hr/kgに対し、腎クリアランスは66.5mL/hr/kgであった。⁹⁾

注) パロノセトロン^注の承認用量は0.75mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

高度嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与に起因する急性及び遅発性の消化器症状(悪心・嘔吐)に対するパロノセトロン0.75mg単回静脈内投与の有効性についてグラニセトロン40 μg/kg単回静脈内投与を対照として比較した。¹⁰⁾

	投与群 ^{**3}	急性期 ^{**4**6}	遅発期 ^{**5**6}
嘔吐性抗悪性腫瘍剤 ^{**1} 投与後の嘔吐完全抑制率 ^{**2}	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/m²)、ドキソルビ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}: 嘔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}: 高度嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与後0~24時間

^{**5}: 高度嘔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。

パロノセトロン^注の副作用発現率は30.5%(170/557例)であった。主な副作用は便秘17.4%(97/557例)、ALT増加4.3%(24/557例)、頭痛3.2%(18/557例)、AST増加2.9%(16/557例)、心電図QT補正間隔延長2.7%(15/557例)、血管障害2.3%(13/557例)であった。¹⁰⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

5-HT₃受容体において選択的な拮抗作用を示す。¹¹⁾

18.2 各種受容体との親和性

ヒト5-HT₃受容体に対するパロノセトロン^注のpKi値は10.01であった (*in vitro*)。¹²⁾

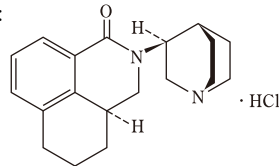
18.3 制吐作用

18.3.1 パロノセトロン0.01mg/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イヌの嘔吐を抑制した。また、イヌの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、0.001mg/kgであった。¹³⁾

18.3.2 シスプラチンが誘発するフェレットの嘔吐を、0.001mg/kgから有意に抑制し、0.003mg/kg以上の静脈内投与においてほぼ完全に抑制した。¹³⁾

19. 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: C₁₉H₂₄N₂O・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、エタノール(99.5)に溶けにくい。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 ビロー包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。
- 20.2 シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 20.3 ビロー包装から取り出す際、ブランジャーを持って無理に引き出さないこと。[ガasketが変形し、ブランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
- 20.4 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 20.5 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 20.6 シリンジ先端のキャップを外したのち、シリンジ先端部に触れないこと。
- 20.7 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- 20.8 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 20.9 本剤は光の影響を受けやすいので、シリンジは使用の直前にビロー包装より取り出し、直ちに使用すること。
- 20.10 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。

22. 包装

2mL×5シリンジ

23. 主要文献

- 1) Stoltz, R., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44(5) : 520-531
- 2) 薬物動態(血漿中濃度及び代謝)(アロキシ静注: 2010年1月20日承認、申請資料概要2.5.3.1)
- 3) Maemondo, M., et al. : Ann. Oncol. 2009 ; 20(11) : 1860-1866
- 4) Shah, A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46(10) : 1139-1145
- 5) Hunt, T. L., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45(5) : 589-596
- 6) 血漿中濃度(腎機能障害患者)(アロキシ静注: 2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.6.21)

- 7) 血漿中濃度(肝機能障害患者)(アロキシ静注:2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.6.22)
- 8) 分布(アロキシ静注:2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.4、2.6.4.9)
- 9) Stoltz, R., et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2004 ; 25(8) : 329-337
- 10) Saito, M., et al. : Lancet Oncol. 2009 ; 10(2) : 115-124
- 11) 薬理試験(効力を裏付ける試験)(アロキシ静注:2010年1月20日承認、申請資料概要2.4.2.1)
- 12) Wong, E. H. F., et al. : Br. J. Pharmacol. 1995 ; 114(4) : 851-859
- 13) Eglen, R. M., et al. : Br. J. Pharmacol. 1995 ; 114(4) : 860-866

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売(輸入)元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号