

アロキシ静注 0.75 mg／
アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....	2
略号一覧.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 小児領域における CINV の疫学と治療法.....	4
1.5.2.1 CINV の臨床的/病態生理学的側面.....	4
1.5.2.2 CINV に対する既存治療薬及び問題点.....	4
1.5.3 開発の経緯.....	5
1.5.3.1 小児領域における臨床開発の経緯.....	5
1.5.3.2 本邦における承認申請の経緯.....	7
1.5.4 進行中及び計画中の臨床試験.....	7
1.5.4.1 進行中の臨床試験.....	7
1.5.4.2 計画中の臨床試験.....	7
1.5.5 参考文献.....	7

図一覧

図 1.5.3-1 開発の経緯図	5
------------------------	---

略号一覧表

略号	内容
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine ₃
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting：化学療法誘発性悪心・嘔吐
CR	Complete response：嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍剤
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy：中等度催吐性抗悪性腫瘍剤
NK ₁	Neurokinin 1
PALO	Palonosetron hydrochloride：パロノセトロン塩酸塩 パロノセトロン塩酸塩の投与量は，パロノセトロン換算量で記載した．
QOL	Quality of life：生活の質

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の主な発現メカニズムは、抗悪性腫瘍剤による刺激を受けて消化管粘膜の enterochromaffin 細胞から神経伝達物質セロトニンが分泌され、消化管 5-hydroxytryptamine₃（5-HT₃）受容体を介して求心性の迷走神経から直接又は Chemoreceptor trigger zone（CTZ）を経て嘔吐中枢に伝達される経路や、抗悪性腫瘍剤が CTZ を直接刺激し、その刺激が 5-HT₃ 受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が報告されている¹。

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 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、Syntex Inc.（米国）により創製され、1998 年に Helsinn Healthcare SA（Helsinn 社、スイス）へ承継、その後の開発が行われてきた。本邦における臨床開発は、大鵬薬品工業株式会社が実施している。

本剤は、5-HT₃ 受容体に対して選択的かつ強力な拮抗作用を示すことで、制吐作用を発現するものと考えられる。

1.5.2 小児領域における CINV の疫学と治療法

1.5.2.1 CINV の臨床的/病態生理学的側面

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、その治療は薬物療法が主体となっている。小児がんに対して使用される化学療法には、シスプラチンやシクロホスファミドといった抗悪性腫瘍剤が含まれ、これらの薬剤は CINV を引き起こすリスクが高いことが知られている。汎用されている多くの抗悪性腫瘍剤は、CINV リスクとして高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）から中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）に分類されている。また、CINV はその発現時期により、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に意識することで発現する予期性 CINV に分類される²。

本邦の制吐薬適正使用ガイドライン²には、小児がん治療において、制吐薬の適切な使用が患者の生活の質（QOL）を良好に維持しつつ、効果的な治療完遂のために必須と記載されている。

1.5.2.2 CINV に対する既存治療薬及び問題点

小児患者に推奨される制吐療法は、5-HT₃ 受容体拮抗薬及びデキサメタゾンの 2 剤併用を基軸として、Neurokinin 1（NK₁）受容体拮抗薬が催吐性リスクに応じ追加投与される^{2,4}。本邦の小児がん治療の臨床現場では、使用可能な 5-HT₃ 受容体拮抗薬の中でグラニセトロンが最も頻用されているが、小児腫瘍科医からの聞き取り調査によると、効果不十分の場合には追加投与している現状があり、現在の CINV に対する治療成績は必ずしも満足できるものではないとの意見があった。特に、遅発性 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も挙がっている。また、類薬で、本邦の生後 28 日以上の子児に対し安全性が確立している薬剤はない。

以上より、本邦で小児適応を有する制吐剤は限られており、上述したアンメットメディカルニーズを満たす更なる治療選択肢が望まれている。

1.5.3 開発の経緯

本剤の小児領域における開発の経緯を図 1.5.3-1 に示した。

試験番号 添付場所	年 試験 の種類	2002 H14	2003 H15	2004 H16	2005 H17	2006 H18	2007 H19	2008 H20	2009 H21	2010 H22	2011 H23	2012 H24	2013 H25	2014 H26	2015 H27	2016 H28	2017 H29	2018 H30	2019 H31 R1	2020 R2
PALO-99-07 第 5.3.5.1.4 項	海外第 III 相試験	12			8															
PALO-10-20 第 5.3.5.1.3 項	海外第 III 相試験									9		10								
10037050 第 5.3.5.2.1 項	国内第 III 相試験																			
	治験相談																			

図 1.5.3-1 開発の経緯図

1.5.3.1 小児領域における臨床開発の経緯

本剤は、CINV を適応症とした静脈内投与製剤として、2003 年 7 月に初めて米国で承認されて以降、現在までに日本、米国、欧州を含む世界 80 ヶ国以上で承認されている。

本剤の小児領域での開発は、海外が先行し進められてきた。2002 年より、生後 28 日超 17 歳以下の小児患者を対象に、本剤 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 0.25 mg）及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 0.75 mg）を検討する第 III 相試験（海外小児 PALO-99-07 試験）が開始された。その後の小児開発プログラムに関する米国食品医薬品局（FDA）との協議を経て、2011 年より、新生児以上 17 歳未満の小児患者を対象に本剤 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 0.75 mg）、本剤 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.50 mg）及びオンダンセトロンを比較する第 III 相試験（海外小児 PALO-10-20 試験）が開始された。海外小児 PALO-10-20 試験成績に基づいて、本剤は 2014 年 5 月に FDA から「ALOXI is indicated in pediatric patients aged 1 month to less than 17 years for: Prevention of acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including highly emetogenic cancer chemotherapy.」の適応で、2015 年 2 月に欧州医薬品庁（EMA）から「Aloxi is indicated in pediatric patients 1 month of age and older for: the prevention of acute nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy and prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.」の適応でそれぞれ承認を取得している。海外では、成人における推奨用量が 0.25 mg であるのに対し、小児では「20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （上限 1.50 mg）」となっている。

本邦では、アロキシ静注 0.75 mg の販売名で 2010 年 1 月に「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）」を効能・効果として承認され、2012 年 8 月にはアロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg が承認された。用法・用量は、「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」となっている。なお、承認当時、小児患者への投与経験がなかったことから、添付文書には使用上の注意として、小児等への投与は、「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。」と注意喚起を行っている。

アロキシ静注 0.75 mg 初回承認時、審査報告書（平成 21 年 10 月 6 日）に記載された医薬品医療機器総合機構の小児適応に対する見解は、「CINV は小児においても対策が必要とされている領域であり、製造販売後に小児に対して使用された場合には、その情報を把握するとともに、小児に対する適応の開発についても可能な限り速やかにかつ積極的に検討することが望ましい。」

であった。当時、海外では Helsinn 社による小児患者を対象とした臨床開発が進行しており、国内では [REDACTED] した上で、小児患者に対する臨床試験を立案することを計画した。

[REDACTED]、国内臨床試験計画（案）の検討を重ね、2016 年より、生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象とした本剤 20 µg/kg（上限 1.50 mg）の第 III 相試験（国内小児 10037050 試験）を開始した。なお、本試験は、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に実施した [REDACTED] 相談（受付番号：[REDACTED]）における [REDACTED] を経て実施したものである。

1.5.3.1.1 国内における臨床試験の概要

国内小児 10037050 試験

HEC 又は MEC 投与予定の生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象に、デキサメタゾン併用下、本剤を単回及び繰り返し投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同非盲検非対照第 III 相試験を実施した。本剤は 20 µg/kg（上限 1.50 mg）の用量で、静脈内投与又は点滴静脈内投与された。本試験に 60 名の患者が登録され、このうち 58 名が本剤の投与を受けた。

有効性は、Full analysis set (FAS) 58 名を対象に解析された。

主要評価項目とした 1 コースの HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし、制吐処置なし）（CR）率は 58.6%（95%信頼区間：44.9%～71.4%）であり、95%信頼区間の下限が閾値 CR 率（30%）を上回った（ $p < 0.0001$ ）ことから、本剤は国内小児患者に対し有効であることが検証された。また、繰り返し投与時においても本剤による一定の制吐効果が維持されていると考えた。

安全性は、治験薬投与例 58 名を対象に解析された。

本試験で発現した有害事象の多くは、抗悪性腫瘍剤投与時に発現することがよく知られている事象であった。副作用は 2 名に 4 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び急性膵炎）発現したが、いずれの事象も試験期間中にベースラインまで回復し、2 名以上に発現した副作用はみられなかった。死亡又は投与中止に至った有害事象はみられず、発現した重篤な有害事象は本剤との因果関係が否定された。本剤 20 µg/kg の小児患者における安全性は良好であった。

薬物動態の観点では、小児患者におけるパロノセトロン薬物動態に年齢による明らかな影響はみられなかった。

1.5.3.1.2 海外における臨床試験の概要

海外小児 PALO-10-20 試験

HEC 又は MEC 投与予定の新生児以上 17 歳未満の小児患者を対象に、本剤 10 µg/kg（上限 0.75 mg）、20 µg/kg（上限 1.50 mg）及びオンダンセトロン 0.15 mg/kg/回（4 時間ごとに計 3 回、上限 32 mg）の有効性、安全性の比較及び薬物動態を評価する多施設共同ランダム化二重盲検第 III 相試験を実施した。

主要評価項目とした急性期 CR 率は、PALO 10 µg/kg 群で 54.2%（90/166 名）、PALO 20 µg/kg 群で 59.4%（98/165 名）、オンダンセトロン群で 58.6%（95/162 名）であり、PALO 20 µg/kg 群のオンダンセトロン群に対する非劣性が検証された（ $p = 0.0022$ ）。一方、PALO 10 µg/kg 群は、オンダンセトロン群に対する非劣性を示すことができなかった。

薬物動態について、年齢の影響は顕著ではないと考えた。小児における投与量は、固定用量ではなく体重による換算が適切であることが確認された。

HEC 又は MEC 投与予定の生後 28 日超 17 歳以下の小児患者を対象に、本剤 3 µg/kg（上限 0.25 mg）及び 10 µg/kg（上限 0.75 mg）の安全性、薬物動態及び有効性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検第 III 相試験を実施した。

有害事象の発現割合は、PALO 3 $\mu\text{g/kg}$ 群 (80.0%, 28/35 名) よりも PALO 10 $\mu\text{g/kg}$ 群 (97.3%, 36/37 名) の方が高い傾向であったが、副作用については PALO 3 $\mu\text{g/kg}$ 群で 5.7% (2/35 名)、PALO 10 $\mu\text{g/kg}$ 群で 2.7% (1/37 名) であり、いずれの群も発現割合は低かった。

副次的に評価した有効性について、急性期 CR 率は PALO 3 $\mu\text{g/kg}$ 群 37.1% (13/35 名), PALO 10 $\mu\text{g/kg}$ 群 54.1% (20/37 名) であった.

HEC 又は MEC の投与が予定される生後 28 日以上 18 歳以下の小児患者を対象に実施した国内小児 10037050 試験において、本剤 20 µg/kg (上限 1.50 mg) の静脈内投与又は点滴静脈内投与は国内小児患者に対し有効であることが検証され、良好な安全性が確認された。また、国内小児 10037050 試験の有効性は、海外小児患者を対象にオンダンセトロンと比較した海外小児 PALO-10-20 試験及び国内成人を対象にグラニセトロンと比較した国内成人 10037030 試験の成績と遜色ないと考えた。更に、本剤の遅発期における有効性は、成人で示されている臨床的特徴を小児でも示唆するものであった。

以上より、本剤は、類薬では安全性が確立されていない生後 28 日以上の乳児を含めた小児がん患者に対する CINⅤ予防の新たな治療選択肢になり得ると考え、成人と同様の効能又は効果、新たな用法又は用量（案）で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1 佃守. 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. 日本臨床. 2003 ; 61 : 902-905. (第 5.4.1 項)

- 2 制吐薬適正使用ガイドライン. 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会.
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html>. Updated Oct 2018. Accessed 10 Mar 2020. (第 5.4.2 項)
- 3 ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO.
https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf. Updated July 2019. Accessed 11 Mar 2020. (第 5.4.3 項)
- 4 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et.al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:3240-3261.
(第 5.4.4 項)

アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6 最新の外国の添付文書等

大鵬薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

PALO（パロノセトロン塩酸塩，以下，本剤）の外国における開発及び製造販売は Helsinn Healthcare SA（スイス）が行っている。

外国では注射剤と経口剤の二つの剤形が発売されており，成人及び小児に対する化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の予防，並びに成人に対する術後 24 時間以内の悪心・嘔吐の予防に対して承認を取得している。本項には小児における CINV の予防に対しての本剤（注射剤）の使用状況を記載した。

本剤の注射剤（バイアル製剤）は，小児における CINV の予防に対して，2014 年 5 月 27 日に米国で初めて承認を取得し，2020 年 7 月 24 日時点で，米国，イギリス，ドイツ，フランス，カナダを含む 50 以上の国又は地域で承認を取得している。

本剤の注射剤（バッグ製剤）は，成人における CINV の予防に対して 2012 年 8 月 16 日に日本で承認を取得したが，外国で承認されている国又は地域はない。

米国と欧州における使用状況を表 1.6.1-1 に示した。また，最新の米国・欧州の添付文書（原文及びその和訳），企業中核データシートとして企業中核安全性情報（CCSI）を別添 1.6 に添付した。

表 1.6.1-1 外国における小児の CINV 予防としての使用状況（2020 年 7 月 24 日時点）

国名 (販売名)	剤形・含量	承認年月日	年齢	効能・効果 (概略)	用法・用量 (概略)
米国 (Aloxi®)	バイアル 0.25 mg/5 mL, 0.075 mg/1.5 mL	2014 年 5 月 27 日	生後 1 ヶ月 以上 17 歳未 満	高度催吐性がん化学療法を含む催吐性がん化学療法の初回及び反復投与に伴う急性期悪心・嘔吐の予防	化学療法開始約 30 分前から，20 µg/kg（最大 1.5 mg）を 15 分かけて注入する
欧州 (Aloxi®)	バイアル 0.25 mg/5 mL	2015 年 2 月 24 日	生後 1 ヶ月 以上	高度催吐性がん化学療法に伴う急性期の悪心・嘔吐の予防 中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防	がん化学療法投与約 30 分前から，20 µg/kg（最大総投与量は 1500 µg を超えないこと）を 15 分かけて単回静脈内投与（点滴静注）する

別添 1.6-1 米国の添付文書
(ALOXI[®])

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ALOXI INJECTION safely and effectively. See full prescribing information for ALOXI INJECTION.

ALOXI® (palonosetron HCl) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2003

INDICATIONS AND USAGE

ALOXI is a serotonin-3 (5-HT₃) receptor antagonist indicated in:
Adults for prevention of:

- acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC). (1)
- acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC). (1)
- postoperative nausea and vomiting (PONV) for up to 24 hours following surgery. Efficacy beyond 24 hours has not been demonstrated (1)

Pediatric patients aged 1 month to less than 17 years for prevention of:

- acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (2.1)

Age	Dose*	Infusion Time
Adults	0.25 mg as a single dose	Infuse over 30 seconds beginning approximately 30 minutes before the start of chemotherapy
Pediatrics (1 month to less than 17 years)	20 micrograms per kilogram (maximum 1.5 mg) as a single dose	Infuse over 15 minutes beginning approximately 30 minutes before the start of chemotherapy

*Note different dosing units in pediatrics

Postoperative Nausea and Vomiting (2.1)

- The recommended adult dosage is 0.075 mg as a single intravenous dose administered over 10 seconds immediately before the induction of anesthesia.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection:
- 0.25 mg palonosetron in 5 mL (0.05 mg/mL) in a single-dose vial (3)
 - 0.075 mg palonosetron in 1.5 mL (0.05 mg/mL) single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to palonosetron or any of its components (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock: reported in patients with or without known hypersensitivity to other selective 5-HT₃ receptor antagonists. If symptoms occur, discontinue ALOXI and initiate appropriate medical treatment. (5.1)
- Serotonin syndrome: reported with 5-HT₃ receptor antagonists alone, but particularly with concomitant use of serotonergic drugs. (5.2, 7.1)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions in
- chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults (≥5%) are: headache and constipation (6.1)
 - postoperative nausea and vomiting (≥ 2%) are: QT prolongation, bradycardia, headache, and constipation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact **HELSINN** at 1-844-357-4668 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Serotonergic Drugs: Monitor for serotonin syndrome; if symptoms occur, discontinue ALOXI and initiate supportive treatment. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE	10	OVERDOSAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	11	DESCRIPTION
2.1	Recommended Dosage	12	CLINICAL PHARMACOLOGY
2.2	Instructions for Intravenous Administration	12.1	Mechanism of Action
3	DOSAGE FORM AND STRENGTHS	12.2	Pharmacodynamics
4	CONTRAINDICATIONS	12.3	Pharmacokinetics
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
5.1	Hypersensitivity Reactions	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5.2	Serotonin Syndrome	14	CLINICAL STUDIES
6	ADVERSE REACTIONS	14.1	Prevention of Nausea and Vomiting Associated with MEC and HEC in Adults
6.1	Clinical Trials Experience	14.2	Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Emetogenic Chemotherapy, Including HEC in Pediatric Patients
6.2	Postmarketing Experience	14.3	Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Adults
7	DRUG INTERACTIONS	16.	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
7.1	Serotonergic Drugs	17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS		
8.1	Pregnancy		
8.2	Lactation		
8.4	Pediatric Use		
8.5	Geriatric Use		

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

ALOXI injection is indicated in adults for prevention of:

- acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC).
- acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC).
- postoperative nausea and vomiting (PONV) for up to 24 hours following surgery. Efficacy beyond 24 hours has not been demonstrated.

As with other antiemetics, routine prophylaxis is not recommended in patients in whom there is little expectation that nausea and/or vomiting will occur postoperatively. In patients where nausea and vomiting must be avoided during the postoperative period, ALOXI is recommended even where the incidence of postoperative nausea and/or vomiting is low.

ALOXI injection is indicated in pediatric patients 1 month to less than 17 years of age for prevention of:

- acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including highly emetogenic cancer chemotherapy.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

The recommended dosage of ALOXI injection for prevention of nausea and vomiting associated with HEC and MEC in adults and associated with emetogenic chemotherapy, including HEC in pediatric patients 1 month to less than 17 years of age is shown in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage of ALOXI Injection for the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Chemotherapy in Adults and Pediatric Patients 1 Month to Less than 17 Years

Age	Dose*	Infusion Time
Adults	0.25 mg as a single dose	Infuse over 30 seconds beginning approximately 30 minutes before the start of chemotherapy
Pediatrics (1 month to less than 17 years)	20 micrograms per kilogram (max 1.5 mg) as a single dose	Infuse over 15 minutes beginning approximately 30 minutes before the start of chemotherapy

*Note different dosing units in pediatrics

Postoperative Nausea and Vomiting

The recommended dosage of ALOXI injection in adults for PONV is 0.075 mg administered as a single intravenous dose over 10 seconds immediately before the induction of anesthesia.

2.2 Instructions for Intravenous Administration

- ALOXI injection is supplied ready for intravenous administration at a concentration of 0.05 mg/mL (50 mcg/mL).
- Do not mix ALOXI injection with other drugs.
- Flush the infusion line with normal saline before and after administration of ALOXI injection.
- Inspect ALOXI injection visually for particulate matter and discoloration before administration.
- Discard unused portion.

3. DOSAGE FORM AND STRENGTHS

ALOXI injection is sterile, clear, and colorless solution:

- 0.25 mg palonosetron in 5 mL (0.05 mg/mL) in a single-dose vial
- 0.075 mg palonosetron in 1.5 mL (0.05 mg/mL) in a single-dose vial

4. CONTRAINDICATIONS

ALOXI is contraindicated in patients known to have hypersensitivity to palonosetron [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, have been reported with administration of ALOXI injection [*see Adverse Reactions (6.2)*]. These reactions occurred in patients with or without known hypersensitivity to other 5-HT₃ receptor antagonists. If hypersensitivity reactions occur, discontinue ALOXI injection and initiate appropriate medical treatment. Do not reinitiate ALOXI injection in patients who have previously experienced symptoms of hypersensitivity [*see Contraindications (4)*].

5.2 Serotonin Syndrome

The development of serotonin syndrome has been reported with 5-HT₃ receptor antagonists. Most reports have been associated with concomitant use of serotonergic drugs (e.g., selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors, mirtazapine, fentanyl, lithium, tramadol, and intravenous methylene blue). Some of the reported cases were fatal. Serotonin syndrome occurring with overdose of another 5-HT₃ receptor antagonist alone has also been reported. The majority of reports of serotonin syndrome related to 5-HT₃ receptor antagonist use occurred in a post-anesthesia care unit or an infusion center.

Symptoms associated with serotonin syndrome may include the following combination of signs and symptoms: mental status changes (e.g. agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, with or without gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome, especially with concomitant use of ALOXI and other serotonergic drugs. If symptoms of serotonin syndrome occur, discontinue ALOXI and initiate supportive treatment. Patients should be informed of the increased risk of serotonin syndrome, especially if ALOXI is used concomitantly with other serotonergic drugs [*see Drug Interactions (7.1)*].

6. ADVERSE REACTIONS

Serious or otherwise clinically significant adverse reactions reported in other sections of labeling:

- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Adults

In double-blind randomized clinical trials for the prevention of nausea and vomiting induced by MEC or HEC, 1374 adult patients received a single dose of ALOXI injection, ondansetron (Studies 1 and 3) or dolasetron (Study 2) administered 30 minutes prior to chemotherapy [*see Clinical Studies (14.1)*].

Adverse reactions were similar in frequency and severity in all 3 treatment groups. Common adverse reactions reported in at least 2% of patients in these trials are shown in Table 2.

Table 2: Common Adverse Reactions* in Adults with Receiving MEC (Studies 1 and 2) or HEC (Study 3)

Adverse Reaction	ALOXI injection 0.25 mg intravenously (N=633)	Ondansetron 32 mg intravenously (N=410)	Dolasetron 100 mg intravenously (N=194)
Headache	9%	8%	16%
Constipation	5%	2%	6%
Diarrhea	1%	2%	2%
Dizziness	1%	2%	2%
Fatigue	< 1%	1%	2%
Abdominal Pain	< 1%	< 1%	2%
Insomnia	< 1%	1%	2%

* Reported in at least 2% of patients in any treatment group

Less common adverse reactions, reported in 1% or less of patients, in Studies 1, 2 and 3 were:

- Cardiovascular: non-sustained tachycardia, bradycardia, hypotension, hypertension, myocardial ischemia, extrasystoles, sinus tachycardia, sinus arrhythmia, supraventricular extrasystoles and QT prolongation.
- Dermatological: allergic dermatitis, rash
- Hearing and Vision: motion sickness, tinnitus, eye irritation and amblyopia
- Gastrointestinal System: diarrhea, dyspepsia, abdominal pain, dry mouth, hiccups and flatulence
- General: weakness, fatigue, fever, hot flash, flu-like syndrome
- Liver: transient, asymptomatic increases in AST and/or ALT and bilirubin. These changes occurred predominantly in patients receiving highly emetogenic chemotherapy
- Metabolic: hyperkalemia, electrolyte fluctuations, hyperglycemia, metabolic acidosis, glycosuria, appetite decrease, anorexia
- Musculoskeletal: arthralgia
- Nervous System: dizziness, somnolence, insomnia, hypersomnia, paresthesia
- Psychiatric: anxiety, euphoric mood
- Urinary System: urinary retention
- Vascular: vein discoloration, vein distention

In other studies, 2 subjects experienced severe constipation following a single ALOXI injection dose of approximately 0.75 mg (three times the recommended dose).

Pediatrics Aged 2 Months to 17 Years

In a pediatric clinical trial, 163 pediatric cancer patients with a mean age of 8 years received a single 20 mcg/kg (maximum 1.5 mg) intravenous infusion of ALOXI injection 30 minutes before beginning the first cycle of emetogenic chemotherapy [see *Clinical Studies (14.2)*]. Adverse reactions were evaluated in pediatric patients receiving ALOXI injection for up to 4 chemotherapy cycles. The following adverse reactions were reported in less than 1% of patients:

- Nervous System: headache, dizziness, dyskinesia.
- General: infusion site pain.
- Dermatological: allergic dermatitis, skin disorder.

Postoperative Nausea and Vomiting

The most common adverse reactions reported in at least 2% of adults receiving ALOXI injection 0.075 mg intravenously immediately before induction of anesthesia in 3 randomized placebo-controlled trials [see *Clinical Studies (14.3)*] are shown in Table 3. Rates of adverse reactions between ALOXI injection and placebo groups were similar. Some events are known to be associated with, or may be exacerbated by, concomitant perioperative and intraoperative medications administered in this surgical population. A thorough QT/QTc study demonstrated ALOXI injection does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

Table 3: Common Adverse Reactions* in Trials of Adults with Postoperative Nausea and Vomiting

Adverse Reaction	ALOXI injection 0.075 mg intravenously (N=336)	Placebo (N=369)
Electrocardiogram QT prolongation	5%	3%
Bradycardia	4%	4%
Headache	3%	4%
Constipation	2%	3%

* Reported in at least 2% of patients in any treatment group

Less common adverse reactions, reported in 1% or less of patients, in these PONV clinical trials were:

- Cardiovascular: QTc prolongation, sinus bradycardia, tachycardia, blood pressure decreased, hypotension, hypertension, arrhythmia, ventricular extrasystoles, generalized edema, ECG T wave amplitude decreased, platelet count decreased. The frequency of these adverse effects did not appear to be different from placebo.
- Dermatological: pruritus
- Gastrointestinal System: flatulence, dry mouth, upper abdominal pain, salivary hypersecretion, dyspepsia, diarrhea, intestinal hypomotility, anorexia
- General: chills
- Liver: increases in AST and/or ALT, hepatic enzyme increased
- Metabolic: hypokalemia, anorexia
- Nervous System: dizziness
- Respiratory: hypoventilation, laryngospasm
- Urinary System: urinary retention

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of palonosetron HCl. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hypersensitivity reactions: including dyspnea, bronchospasm, swelling/edema, erythema, pruritus, rash, urticaria, anaphylaxis and anaphylactic shock [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Injection site reactions: including burning, induration, discomfort and pain

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Serotonergic Drugs

Serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic instability, and neuromuscular symptoms) has been described following the concomitant use of 5-HT₃ receptor antagonists and other serotonergic drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Monitor for the emergence of serotonin syndrome. If symptoms occur, discontinue ALOXI and initiate supportive treatment [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on palonosetron HCl use in pregnant women to inform a drug-associated risk.

In animal reproduction studies, no effects on embryo-fetal development were observed with the administration of oral palonosetron HCl during the period of organogenesis at doses up to 1,894 and 3,789 times the recommended human intravenous dose in rats and rabbits, respectively (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In animal reproduction studies, no effects on embryo-fetal development were observed in pregnant rats given oral palonosetron HCl at doses up to 60 mg/kg/day (1,894 times the recommended human intravenous dose based on body surface area) or pregnant rabbits given oral doses up to 60 mg/kg/day (3,789 times the recommended human intravenous dose based on body surface area) during the period of organogenesis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of palonosetron in human milk, the effects of palonosetron on the breastfed infant, or the effects of palonosetron on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ALOXI and any potential adverse effect on the breastfed infant from palonosetron or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Safety and effectiveness of ALOXI injection have been established in pediatric patients aged 1 month to less than 17 years for the prevention of acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including HEC. Use is supported by a clinical trial where 165 pediatric patients aged 2 months to less than 17 years were randomized to receive a single dose of ALOXI injection 20 mcg/kg (maximum 1.5 mg) administered as an intravenous infusion 30 minutes prior to the start of emetogenic chemotherapy [see *Clinical Studies (14.2)*]. While this study demonstrated that pediatric patients require a higher palonosetron dose than adults to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting, the safety profile is consistent with the established profile in adults [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Safety and effectiveness of ALOXI in neonates (less than 1 month of age) have not been established.

Postoperative Nausea and Vomiting Studies

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients for prevention of postoperative nausea and vomiting. Two pediatric trials were performed.

Pediatric Study 1, a dose finding study was conducted to compare two doses of palonosetron, 1 mcg/kg (maximum 0.075 mg) versus 3 mcg/kg (maximum 0.25 mg). A total of 150 pediatric surgical patients participated, age range 1 month to less than 17 years. No dose response was observed.

Pediatric Study 2, a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, active control, single-dose non-inferiority study, compared intravenous palonosetron HCl (1 mcg/kg, maximum 0.075 mg) versus intravenous ondansetron. A total of 670 pediatric surgical patients participated, age 30 days to less than 17 years. The primary efficacy endpoint, Complete Response (CR: no vomiting, no retching, and no antiemetic rescue medication) during the first 24 hours postoperatively was achieved in 78.2% of patients in the palonosetron group and 82.7% in the ondansetron group. Given the pre-specified non-inferiority margin of -10%, the stratum adjusted Mantel-Haenszel statistical non-inferiority confidence interval for the difference in the primary endpoint, complete response (CR), was [-10.5, 1.7%], therefore non-inferiority was not demonstrated. Adverse reactions to palonosetron were similar to those reported in adults.

8.5 Geriatric Use

Of the 1374 adult cancer patients in clinical studies of intravenously administered palonosetron HCl, 316 (23%) were 65 years and over, while 71 (5%) were at least 75 years and over. Of the 1520 adult patients in clinical studies of intravenously administered palonosetron HCl, 73 (5%) were at least 65 years old [see *Clinical Studies (14.1, 14.3)*]. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out. Population pharmacokinetics analysis did not reveal any differences in palonosetron pharmacokinetics between cancer patients 65 years of age and older compared to younger patients [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. No dose adjustment is required for geriatric patients.

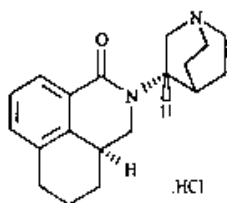
10. OVERDOSAGE

There is no known antidote to palonosetron. Overdose should be managed with supportive care.

Dialysis studies have not been performed, however, due to the large volume of distribution, dialysis is unlikely to be an effective treatment for palonosetron overdose. A single intravenous dose of palonosetron HCl at 30 mg/kg (947 and 474 times the human dose for rats and mice, respectively, based on body surface area) was lethal to rats and mice. The major signs of toxicity were convulsions, gasping, pallor, cyanosis and collapse.

11. DESCRIPTION

ALOXI (palonosetron hydrochloride) injection contains palonosetron as palonosetron HCl, an antiemetic and antinauseant agent. It is a serotonin-3 (5-HT₃) receptor antagonist with a strong binding affinity for this receptor. Chemically, palonosetron hydrochloride is: (3a*S*)-2-[(*S*)-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*benz[*de*]isoquinoline hydrochloride. The empirical formula is C₁₉H₂₄N₂O.HCl, with a molecular weight of 332.87. Palonosetron hydrochloride exists as a single isomer and has the following structural formula:



Palonosetron hydrochloride is a white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in water, soluble in propylene glycol, and slightly soluble in ethanol and 2-propanol.

ALOXI injection is a sterile, clear, colorless, non-pyrogenic, isotonic, buffered solution for intravenous administration. ALOXI injection is available as a 5 mL or 1.5 mL single-dose vial.

Each 5 mL vial contains: 0.25 mg palonosetron (equivalent to 0.28 mg palonosetron HCl), 207.5 mg mannitol, disodium edetate and citrate buffer in water for intravenous administration.

Each 1.5 mL vial contains: 0.075 mg palonosetron (equivalent to 0.084 mg palonosetron HCl), 62.25 mg mannitol, disodium edetate and citrate buffer in water for intravenous administration.

The pH of the solution in the 5 mL and 1.5 mL vials is 4.5 to 5.5.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Palonosetron is a 5-HT₃ receptor antagonist with a strong binding affinity for this receptor and little or no affinity for other receptors.

Cancer chemotherapy may be associated with a high incidence of nausea and vomiting, particularly when certain agents, such as cisplatin, are used. 5-HT₃ receptors are located on the nerve terminals of the vagus in the periphery and centrally in the chemoreceptor trigger zone of the area postrema. It is thought that chemotherapeutic agents produce nausea and vomiting by releasing serotonin from the enterochromaffin cells of the small intestine and that the released serotonin then activates 5-HT₃ receptors located on vagal afferents to initiate the vomiting reflex.

Postoperative nausea and vomiting is influenced by multiple patient, surgical and anesthesia related factors and is triggered by release of 5-HT in a cascade of neuronal events involving both the central

nervous system and the gastrointestinal tract. The 5-HT₃ receptor has been demonstrated to selectively participate in the emetic response.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of intravenous palonosetron on blood pressure, heart rate, and ECG parameters including QTc were comparable to intravenous ondansetron and dolasetron in CINV clinical trials. In PONV clinical trials the effect of palonosetron on the QTc interval was no different from placebo. In non-clinical studies palonosetron possesses the ability to block ion channels involved in ventricular de- and re-polarization and to prolong action potential duration.

At a dose of 9 times the maximum recommended adult dose, ALOXI injection does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

After intravenous dosing of palonosetron HCl in healthy subjects and cancer patients, an initial decline in palonosetron plasma concentrations is followed by a slow elimination from the body. Mean maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) are generally dose-proportional over the dose range of 0.3 to 90 mcg/kg in healthy subjects and in cancer patients. Following a single intravenous dose of palonosetron HCl at 3 mcg/kg (or 0.21 mg/70 kg) to six cancer patients, mean ($\pm$ SD) maximum plasma concentration was estimated to be 5630 ± 5480 ng/L and mean AUC was 35.8 ± 20.9 h•mcg/L.

Following intravenous administration of ALOXI injection 0.25 mg once every other day for 3 doses in 11 cancer patients, the mean increase in plasma palonosetron concentration from Day 1 to Day 5 was $42 \pm 34\%$. Following intravenous administration of ALOXI injection 0.25 mg once daily for 3 days in 12 healthy subjects, the mean ($\pm$ SD) increase in plasma palonosetron concentration from Day 1 to Day 3 was $110 \pm 45\%$.

After intravenous dosing of ALOXI injection in patients undergoing surgery (abdominal surgery or vaginal hysterectomy), the pharmacokinetic characteristics of palonosetron were similar to those observed in cancer patients.

Distribution

Palonosetron has a volume of distribution of approximately 8.3 ± 2.5 L/kg. Approximately 62% of palonosetron is bound to plasma proteins.

Elimination

After a single intravenous dose of 10 mcg/kg [¹⁴C]-palonosetron, approximately 80% of the dose was recovered within 144 hours in the urine with palonosetron representing approximately 40% of the administered dose. In healthy subjects, the total body clearance of palonosetron was 0.160 ± 0.035 L/h/kg and renal clearance was 0.067 ± 0.018 L/h/kg. Mean terminal elimination half-life is approximately 40 hours.

Metabolism

Palonosetron is eliminated by multiple routes with approximately 50% metabolized to form two primary metabolites: N-oxide-palonosetron and 6-S-hydroxy-palonosetron. These metabolites each have less than 1% of the 5-HT₃ receptor antagonist activity of palonosetron. *In vitro* metabolism studies have suggested that CYP2D6 and to a lesser extent, CYP3A4 and CYP1A2 are involved in the metabolism of palonosetron. However, clinical pharmacokinetic parameters are not significantly different between poor and extensive metabolizers of CYP2D6 substrates.

Specific Populations

Pediatric Patients

Pharmacokinetic data was obtained from a subset of pediatric cancer patients that received 10 mcg/kg or 20 mcg/kg as a single intravenous dose of ALOXI injection. When the dose was increased from 10 mcg/kg to 20 mcg/kg a dose-proportional increase in mean AUC was observed. Peak plasma concentrations (C_T) reported at the end of the 15-minute infusion of 20 mcg/kg were highly variable in all age groups and tended to be lower in patients less than 6 years than in older patients as shown in Table 4. The median half-life was 30 hours in overall age groups and ranged from about 20 to 30 hours across age groups after administration of 20 mcg/kg.

The total body clearance (L/h/kg) in patients 12 to 17 years old was similar to that in healthy adults. There are no apparent differences in volume of distribution when expressed as L/kg.

Table 4: Pharmacokinetics Parameters in Pediatric Cancer Patients following Intravenous Infusion of 20 mcg/kg ALOXI Injection Over 15 minutes

PK Parameter ^a	Pediatric Age Group			
	Less than 2 years	2 years to less than 6 years	6 years to less than 12 years	12 years to less than 17 years
	N=12	N=42	N=38	N=44
C _T ^b , ng/L	9025 (197)	9414 (252)	16275 (203)	11831 (176)
		N=5	N=7	N=10
AUC _{0-∞} , h·mcg/L		103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)
	N=6	N=14	N=13	N=19
Clearance ^c , L/h/kg	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)
V _{ss} ^c , L/kg	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)

^a Geometric Mean (CV) except for t_{1/2} which is median values

^b C_T is the plasma palonosetron concentration at the end of the 15-minute infusion

^c Clearance and V_{ss} calculated from 10 and 20 mcg/kg and are weight adjusted

Racial or Ethnic Groups

The pharmacokinetics of palonosetron were characterized in 24 healthy Japanese subjects over an intravenous dose range of 3 to 90 mcg/kg. Total body clearance was 25% higher in Japanese subjects compared to Whites, however, this increase is not considered to be clinically meaningful.

Patients with Renal Impairment

Mild to moderate renal impairment does not significantly affect palonosetron pharmacokinetic parameters. Total systemic exposure increased by approximately 28% in patients with severe renal impairment relative to healthy subjects. This increase is not considered clinically meaningful.

Patients with Hepatic Impairment

Hepatic impairment does not significantly affect total body clearance of palonosetron compared to the healthy subjects.

Drug Interaction Studies

In vitro studies indicated that palonosetron is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4/5 (CYP2C19 was not investigated) nor does it induce the activity of CYP1A2, CYP2D6, or CYP3A4/5. Therefore, the potential for clinically significant drug interactions with palonosetron appears to be low.

Dexamethasone

Coadministration of 0.25 mg ALOXI injection and 20 mg dexamethasone administered intravenously in healthy subjects revealed no pharmacokinetic drug-interactions between palonosetron and dexamethasone.

Oral Aprepitant

In an interaction study in healthy subjects where a single 0.25 mg intravenous dose of ALOXI injection was administered on day 1 and oral aprepitant for 3 days (125 mg/80 mg/80 mg), the pharmacokinetics of palonosetron were not significantly altered (AUC: no change, C_{max}: 15% increase).

Metoclopramide

A study in healthy subjects involving a single 0.75 mg intravenous dose of ALOXI injection and steady state oral metoclopramide (10 mg four times daily) demonstrated no significant pharmacokinetic interaction.

Corticosteroids, Analgesics, Antiemetics/Antinauseants, Antispasmodics and Anticholinergic Agents

In controlled clinical trials, ALOXI injection has been safely administered with corticosteroids, analgesics, antiemetics/antinauseants, antispasmodics and anticholinergic agents.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 104-week carcinogenicity study in CD-1 mice, animals were treated with oral doses of palonosetron HCl at 10, 30 and 60 mg/kg/day. Treatment with palonosetron was not tumorigenic. The highest tested dose produced a systemic exposure to palonosetron (Plasma AUC) of about 150 to 289 times the human exposure (AUC= 29.8 h•mcg/L) at the recommended intravenous dose of 0.25 mg. In a 104-week carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, male and female rats were treated with oral doses of 15, 30 and 60 mg/kg/day and 15, 45 and 90 mg/kg/day, respectively. The highest doses produced a systemic exposure to palonosetron (Plasma AUC) of 137 and 308 times the human exposure at the recommended dose. Treatment with palonosetron produced increased incidences of adrenal benign pheochromocytoma and combined benign and malignant pheochromocytoma, increased incidences of pancreatic Islet cell adenoma and combined adenoma and carcinoma and pituitary adenoma in male rats. In female rats, it produced hepatocellular adenoma and carcinoma and increased the incidences of thyroid C-cell adenoma and combined adenoma and carcinoma.

Palonosetron was not genotoxic in the Ames test, the Chinese hamster ovarian cell (CHO/HGPRT) forward mutation test, the *ex vivo* hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) test or the mouse micronucleus test. It was, however, positive for clastogenic effects in the Chinese hamster ovarian (CHO) cell chromosomal aberration test.

Palonosetron HCl at oral doses up to 60 mg/kg/day (about 1894 times the recommended human intravenous dose based on body surface area) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

14. CLINICAL STUDIES

14.1 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with MEC and HEC in Adults

Efficacy of a single intravenous dose of ALOXI injection in preventing acute and delayed nausea and vomiting associated with MEC or HEC were studied in 4 trials. In these double-blind studies, complete response rates (no emetic episodes and no rescue medication) and other efficacy parameters were assessed through at least 120 hours after administration of chemotherapy. The safety and efficacy of ALOXI injection in repeated courses of chemotherapy was also assessed.

Moderately Emetogenic Chemotherapy

Two double-blind trials (Study 1 and Study 2) involving 1132 patients compared a single dose of ALOXI injection with either a single-dose of ondansetron (Study 1) or dolasetron (Study 2) given 30 minutes prior to MEC, including carboplatin, cisplatin ≤ 50 mg/m², cyclophosphamide < 1500 mg/m², doxorubicin > 25 mg/m², epirubicin, irinotecan, and methotrexate > 250 mg/m². Concomitant corticosteroids were not administered prophylactically in Study 1 and were only used by 4 to 6% of patients in Study 2. The majority of patients in these studies were women (77%), White (65%) and naïve to previous chemotherapy (54%). The mean age was 55 years.

Highly Emetogenic Chemotherapy

A double-blind, dose-ranging trial evaluated the efficacy of a single intravenous dose of ALOXI injection from 0.3 to 90 mcg/kg (equivalent to < 0.1 mg to 6 mg fixed dose) in 161 chemotherapy-naïve adult cancer patients receiving HEC, either cisplatin ≥ 70 mg/m² or cyclophosphamide > 1100 mg/m². Concomitant corticosteroids were not administered prophylactically. Analysis of data from this trial indicates that 0.25 mg is the lowest effective dose in preventing acute nausea and vomiting associated with HEC.

A double-blind trial involving 667 patients compared a single intravenous dose of ALOXI injection with a single intravenous dose of ondansetron (Study 3) given 30 minutes prior to HEC, including cisplatin ≥ 60 mg/m², cyclophosphamide > 1500 mg/m², and dacarbazine. Corticosteroids were co-administered prophylactically before chemotherapy in 67% of patients. Of the 667 patients, 51% were women, 60% White, and 59% naïve to previous chemotherapy. The mean age was 52 years.

Efficacy Results

Studies 1, 2 and 3 show that ALOXI injection was effective in the prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of MEC and HEC in the acute phase (0 to 24 hours) [Table 5]. Clinical superiority over other 5-HT₃ receptor antagonists has not been adequately demonstrated in the acute phase. In Study 3, efficacy was greater when prophylactic corticosteroids were administered concomitantly.

Studies 1 and 2 show that ALOXI injection was effective in the prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat course of MEC in the delayed phase (24 to 120 hours) [Table 6] and overall phase (0 to 120 hours) [Table 7].

Table 5: Prevention of Acute Nausea and Vomiting (0 to 24 Hours) in Adults with Nausea and Vomiting Associated with MEC or HEC in Studies 1, 2 and 3: Complete Response Rates

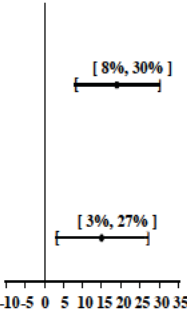
Chemotherapy	Study	Treatment Group	N ^a	% with Complete Response	p-value ^b	97.5% Confidence Interval ALOXI injection minus Comparator ^c
Moderately Emetogenic	1	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	81	0.009	Difference in Complete Response Rates
		Ondansetron 32 mg intravenously	185	69		
	2	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	63	NS	
		Dolasetron 100 mg intravenously	191	53		
Highly Emetogenic	3	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	223	59	NS	
		Ondansetron 32 mg intravenously	221	57		

^a Intent-to-treat cohort

^b 2-sided Fisher's exact test. Significance level at $\alpha=0.025$.

^c These studies were designed to show non-inferiority. A lower bound greater than -15% demonstrates non-inferiority between ALOXI injection and comparator.

Table 6: Prevention of Delayed Nausea and Vomiting (24 to 120 Hours) Associated with MEC in Adults in Studies 1 and 2: Complete Response Rates

Chemotherapy	Study	Treatment Group	N ^a	% with Complete Response	p-value ^b	97.5% Confidence Interval ALOXI injection minus Comparator ^c
Moderately Emetogenic	1	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	74	<0.001	 Difference in Complete Response Rates
		Ondansetron 32 mg intravenously ^d	185	55		
	2	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	54	0.004	
		Dolasetron 100 mg intravenously	191	39		

^a Intent-to-treat cohort

^b 2-sided Fisher's exact test. Significance level at $\alpha=0.025$.

^c These studies were designed to show non-inferiority. A lower bound greater than -15% demonstrates non-inferiority between ALOXI injection and comparator.

^d Ondansetron 32 mg intravenous was used in the clinical trial. Although this dose was used in the trial, it is no longer the currently recommended dose. Refer to the ondansetron prescribing information for the current recommended dose.

Table 7: Prevention of Overall Nausea and Vomiting (0 to 120 Hours) Associated with MEC in Adults in Studies 1 and 2: Complete Response Rates

Chemotherapy	Study	Treatment Group	N ^a	% with Complete Response	p-value ^b	97.5% Confidence Interval ALOXI injection minus Comparator ^c
Moderately Emetogenic	1	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	69	<0.001	[7%, 31%] [0%, 24%] -10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 Difference in Complete Response Rates
		Ondansetron 32 mg intravenously ^d	185	50		
	2	ALOXI injection 0.25 mg intravenously	189	46	0.021	
		Dolasetron 100 mg intravenously	191	34		

^a Intent-to-treat cohort

^b 2-sided Fisher's exact test. Significance level at $\alpha=0.025$.

^c These studies were designed to show non-inferiority. A lower bound greater than -15% demonstrates non-inferiority between ALOXI and comparator.

^d Ondansetron 32 mg intravenously was used in the clinical trial. Although this dose was used in the trial, it is no longer the currently recommended dose. Refer to the ondansetron prescribing information for the current recommended dose.

14.2 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Emetogenic Chemotherapy, Including HEC in Pediatric Patients

One double-blind, active-controlled clinical trial was conducted in pediatric cancer patients. The total population (N = 327) had a mean age of 8.3 years (range 2 months to 16.9 years) and were 53% male; and 96% white. Patients were randomized and received a 20 mcg/kg (maximum 1.5 mg) intravenous infusion of ALOXI injection 30 minutes prior to the start of emetogenic chemotherapy (followed by placebo infusions 4 and 8 hours after the dose of ALOXI injection) or 0.15 mg/kg of intravenous ondansetron 30 minutes prior to the start of emetogenic chemotherapy (followed by ondansetron 0.15 mg/kg infusions 4 and 8 hours after the first dose of ondansetron, with a maximum total dose of 32 mg). Emetogenic chemotherapies administered included doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatin, dactinomycin, carboplatin, and daunorubicin. Adjuvant corticosteroids, including dexamethasone, were administered with chemotherapy in 55% of patients.

Complete Response in the acute phase of the first cycle of chemotherapy was defined as no vomiting, no retching, and no rescue medication in the first 24 hours after starting chemotherapy. Efficacy was based on demonstrating non-inferiority of intravenous ALOXI injection compared to intravenous ondansetron. Non-inferiority criteria were met if the lower bound of the 97.5% confidence interval for the difference in Complete Response rates of intravenous ALOXI injection minus intravenous ondansetron was larger than -15%. The non-inferiority margin was 15%.

Efficacy Results

As shown in Table 8, intravenous ALOXI 20 mcg/kg (maximum 1.5 mg) demonstrated non-inferiority to the active comparator during the 0 to 24-hour time interval.

Table 8: Prevention of Acute Nausea and Vomiting (0 to 24 Hours) Associated with Emetogenic Chemotherapy in Pediatric Patients: Complete Response Rates

ALOXI injection 20 mcg/kg intravenously (N=165)	Ondansetron 0.15 mg/kg for 3 intravenous doses (N=162)	Difference [97.5% Confidence Interval] ^a : ALOXI injection minus intravenous Ondansetron Comparator
59.4%	58.6%	0.36% [-11.7%, 12.4%]

^a To adjust for multiplicity of treatment groups, a lower-bound of a 97.5% confidence interval was used to compare to -15%, the negative value of the non-inferiority margin.

In patients that received ALOXI injection at a lower dose than the recommended dose of 20 mcg/kg, non-inferiority criteria were not met.

14.3 Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Adults

In a multicenter, randomized, stratified, double-blind, parallel-group, clinical trial, ALOXI injection was compared to placebo for PONV in 546 patients undergoing abdominal and gynecological surgery. All patients received general anesthesia. The trial was conducted predominantly in the US in the out-patient setting for patients undergoing elective gynecologic or abdominal laparoscopic surgery and stratified at randomization for the following risk factors: gender, non-smoking status, history of PONV and/or motion sickness.

Patients were randomized to receive a single dose of ALOXI injection 0.025 mg, 0.050 mg or 0.075 mg or placebo, each given intravenously immediately prior to induction of anesthesia. Antiemetic activity of was evaluated during the 0 to 72-hour time period after surgery.

Of the 138 patients treated with ALOXI injection 0.075 mg and evaluated for efficacy, 96% were women; 66% had a history of PONV or motion sickness; 85% were non-smokers. As for race, 63% were White, 20% were Black, 15% were Hispanic, and 1% were Asian. The age of patients ranged from 21 to 74 years, with a mean age of 38years. Three patients were greater than 65 years of age.

Co-primary efficacy measures were Complete Response (CR) defined as no emetic episode and no use of rescue medication in 0 to 24 hours and 24 to 72 hours postoperatively.

Secondary efficacy endpoints included:

- Complete Response (CR) 0 to 48 hours and 0 to 72 hours
- Complete Control (CC) defined as CR and no more than mild nausea
- Severity of nausea (none, mild, moderate, severe)

The primary hypothesis was that at least one of the three palonosetron doses were superior to placebo.

Complete Response Rates for ALOXI injection 0.075 mg and placebo in this trial are described in the Table 9.

Table 9: Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Adults: Complete Response Rates

Treatment	n/N (%)	ALOXI injection vs Placebo	
		Δ	p-value ^a
Co-primary Endpoints			
Complete Response Rate (0 to 24 hours)			
ALOXI injection 0.075 mg intravenously	59/138 (42.8%)	16.8%	0.004
Placebo	35/135 (25.9%)		
Complete Response Rate (24 to 72 hours)			
ALOXI injection 0.075 mg intravenously	67/138 (48.6%)	7.8%	0.188
Placebo	55/135 (40.7%)		

^a To reach statistical significance for each co-primary endpoint, the required significance limit for the lowest p-value was p<0.017.

Δ Difference (%): palonosetron 0.075 mg minus placebo

ALOXI injection as a single dose of 0.075 mg reduced the severity of nausea compared to placebo. Analyses of other secondary endpoints indicate that ALOXI injection 0.075 mg was numerically better than placebo, however, statistical significance was not formally demonstrated.

A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, dose ranging study was performed to evaluate ALOXI injection for PONV following abdominal or vaginal hysterectomy. Five intravenous doses (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 and 30 mcg/kg) were evaluated in a total of 381 intent-to-treat patients. The primary efficacy measure was the proportion of patients with CR in the first 24 hours after recovery from surgery. The lowest effective dose was ALOXI injection 1 mcg/kg (approximately 0.075 mg) which had a CR rate of 44% versus 19% for placebo, p=0.004 and significantly reduced the severity of nausea versus placebo, p=0.009.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ALOXI (palonosetron HCl) injection is supplied as a sterile, clear and colorless solution:

- 0.25 mg palonosetron in 5 mL (0.05 mg/mL) in a single-dose vial individually packaged in a carton (NDC # 69639-103-01).
- 0.075 mg palonosetron in 1.5 mL (0.05 mg/mL) in a s single-dose vial packaged in a carton containing 5 vials (NDC # 69639-103-05).

Storage

- Store at controlled temperature of 20–25°C (68°F–77°F).Excursions permitted to 15–30°C (59–86°F).
- Protect from freezing.
- Protect from light.

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions

Advise patients that hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, have been reported in patients with or without known hypersensitivity to other 5-HT₃ receptor antagonists. Advise patients to seek immediate medical attention if any signs or symptoms of a hypersensitivity reaction occur with administration of ALOXI injection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Serotonin Syndrome

Advise patients of the possibility of serotonin syndrome, especially with concomitant use of ALOXI injection and another serotonergic agent such as medications to treat depression and migraines. Advise patients to seek immediate medical attention if the following symptoms occur: changes in mental status, autonomic instability, neuromuscular symptoms with or without gastrointestinal symptoms [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Manufactured by OSO Biopharmaceuticals, LLC, Albuquerque, NM, USA or Pierre Fabre, Médicament Production, Idron, Aquitaine, France and Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland

Manufactured for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

Distributed by Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc. Iselin, NJ 08830 under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

PATIENT INFORMATION
ALOXI® (Ah-lock-see)
(palonosetron HCl)
injection, for intravenous use

Read this Patient Information before you receive ALOXI and each time you receive ALOXI. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is ALOXI?

ALOXI is a prescription medicine called an “antiemetic.”

ALOXI is used in adults to help prevent the nausea and vomiting that happens:

- right away or later with certain anti-cancer medicines (chemotherapy)
- up to 24 hours while recovering from anesthesia after surgery

ALOXI is used in children 1 month old to less than 17 years of age to help prevent the nausea and vomiting that happens right away with certain anti-cancer medicines (chemotherapy).

- It is not known if ALOXI is safe and effective in children less than 1 month old to help prevent nausea and vomiting after chemotherapy.
- It is not known if ALOXI is safe and effective in children for the prevention of nausea and vomiting while recovering from anesthesia after surgery.

Who should not receive ALOXI?

Do not receive ALOXI if you are allergic to palonosetron hydrochloride or any of the ingredients in ALOXI. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in ALOXI.

What should I tell my doctor before receiving ALOXI?

Before receiving ALOXI, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have had an allergic reaction to another medicine for nausea or vomiting
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ALOXI will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ALOXI passes into your breast milk or if it will affect your baby or your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you will receive ALOXI.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

ALOXI and certain other medicines can affect each other, causing serious side effects.

How will I receive ALOXI?

- ALOXI will be given to you in your vein by intravenous (I.V.) injection.
- ALOXI is usually given about 30 minutes before you receive your anti-cancer medicine (chemotherapy) or right before anesthesia for surgery.

What are the possible side effects of ALOXI?

ALOXI may cause serious side effects, including:

- **Serious allergic reactions**, such as anaphylaxis. Get emergency medical help right away if you get any of the following symptoms.
 - hives
 - swollen face
 - breathing trouble
 - chest pain
- **Serotonin Syndrome.** A possible life threatening problem called serotonin syndrome can happen with medicines called 5-HT₃ receptor antagonists, including ALOXI, especially when used with medicines used to treat depression and migraine headaches called serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and certain other medicines. Tell your doctor or nurse right away if you have any of the following symptoms of serotonin syndrome:
 - agitation, seeing things that are not there
 - fast heartbeat or unusual and frequent changes in your blood pressure
 - (hallucinations), confusion, or coma
 - tremors, stiff muscles, muscle twitching, overactive reflexes, or loss of coordination
 - dizziness, sweating, flushing, or fever
 - nausea, vomiting, or diarrhea
 - seizures

The most common side effects in adults who receive ALOXI to help prevent nausea and vomiting that happens with **certain anti-cancer medicine (chemotherapy)** include: headache and constipation.

The most common side effects in adults who receive ALOXI to help prevent nausea and vomiting that happens while **recovering from anesthesia** after surgery include: serious or life-threatening heart rhythm changes (QT prolongation), slow heartbeat, headache, and constipation.

These are not all the possible side effects from ALOXI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of ALOXI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your doctor or pharmacist for information about ALOXI that is written for health professionals.

What are the ingredients in ALOXI?

Active ingredient: palonosetron hydrochloride

Inactive ingredients: mannitol, disodium edetate, and citrate buffer in water

Mfd by OSO Biopharmaceuticals, LLC, A buquerque, NM, USA or Pierre Fabre, Médicament Production, Idron, Aquitaine, France and Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland Mfd for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

Distributed by Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc. Iselin, NJ 08830 under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

ALOXI® is a registered trademark of Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Switzerland

For more information, go to www.ALOXI.com or call **1-844-357-4668**.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 04/2020

処方情報の要点

これらの要点には、ALOXI 注射液を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。ALOXI 注射液の詳細な処方情報を参照のこと。

ALOXI® (パロノセトロン塩酸塩) 静注用
米国での初回承認：2003 年

効能・効果

ALOXI は 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、以下の目的で使用する。
成人を対象とした以下の予防：

- 中等度催吐性のがん化学療法 (MEC) の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐 (1)
- 高度催吐性のがん化学療法 (HEC) の初回及び反復投与に伴う急性悪心・嘔吐 (1)
- 術後 24 時間までの術後の悪心・嘔吐 (PONV) 。 24 時間を超えての有効性は示されていない (1)

生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者を対象とした以下の予防：

- 高度催吐性のがん化学療法 (HEC) を含む催吐性のがん化学療法の初回及び反復投与に伴う急性悪心・嘔吐 (1)

用法・用量

化学療法に伴う悪心・嘔吐 (2.1)

年齢	用量*	注入時間
成人	単回投与として 0.25 mg	化学療法開始約 30 分前から 30 秒 以上かけて注入する。
小児 (生後 1 ヶ月以上 17 歳未満)	単回投与として 20 µg/kg (最大 1.5 mg)	化学療法開始約 30 分前から 15 分 かけて注入する。

*小児では投与単位が異なることに注意すること。

術後の悪心・嘔吐 (2.1)

- 成人用量として、麻酔導入直前に 10 秒以上かけて 0.075 mg を単回静脈内投与することが推奨される。

剤形及び分量

注射液：
単回投与バイアル 5 mL 中にパロノセトロン 0.25 mg (0.05 mg/mL) (3)
単回投与バイアル 1.5 mL 中にパロノセトロン 0.075 mg (0.05 mg/mL) (3)

禁忌

パロノセトロン、又は本剤の成分のいずれかに対する過敏症 (4)。

警告及び使用上の注意

- アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックを含む過敏症反応：**他の選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬に対する既知の過敏症の有無にかかわらず、患者で報告されている。症状が発現した場合、ALOXI の投与を中止し、適切な治療を開始する (5.1)。
- セロトニン症候群：**5-HT₃ 受容体拮抗薬の単独投与で報告されているほか、特にセロトニン作動薬との併用で報告されている (5.2, 7.1)。

副作用

最も高頻度の副作用

- 成人における化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する使用時 (発現率 5%以上)：頭痛及び便秘 (6.1)
- 術後の悪心・嘔吐に対する使用時 (発現率 2%以上)：QT 延長、徐脈、頭痛及び便秘 (6.1)

副作用疑いを報告するには、HELSINN (1-844-357-4668) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

薬物相互作用

セロトニン作動薬：セロトニン症候群の発現についてモニタリングする。症状が発現した場合、ALOXI の投与を中止し、支持療法を開始する (7.1)。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書は 17 項を参照のこと。

改訂：2020 年 4 月

詳細な処方情報：内容*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 推奨用量
 - 2.2 静脈内投与に関する指示
- 3 剤形及び分量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 過敏症反応
 - 5.2 セロトニン症候群
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験での使用経験
 - 6.2 市販後の使用経験
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 セロトニン作動薬
- 8 特定の背景を有する患者への投与
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 授乳
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
- 12 薬効薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態

- 13 非臨床毒性試験
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
- 14 臨床成績
 - 14.1 成人における MEC 及び HEC に伴う悪心・嘔吐の予防
 - 14.2 小児患者における催吐性化学療法 (HEC を含む) に伴う悪心・嘔吐の予防
 - 14.3 成人における術後の悪心・嘔吐の予防
- 16 包装/貯法及び取扱い
- 17 患者カウンセリング情報

* 詳細な処方情報から除外された項又は小項は記載されていない。

詳細な処方情報

1 効能・効果

ALOXI 注射液は、成人を対象に以下の予防を目的として使用する。

- 中等度催吐性のがん化学療法（MEC）の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐
- 高度催吐性のがん化学療法（HEC）の初回及び反復投与に伴う急性悪心・嘔吐
- 術後 24 時間までの術後の悪心・嘔吐（PONV）。24 時間を超えての有効性は示されていない。

他の制吐剤と同様に、術後に悪心及び／又は嘔吐が生じるとは考えにくい患者に対しては、ルーチンの予防投与は推奨されない。術後の悪心・嘔吐を回避しなければならない患者に対しては、術後の悪心・嘔吐の発現率が低い場合でも ALOXI が推奨される。

ALOXI 注射液は、生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者を対象に以下の予防を目的として使用する。

- 高度催吐性のがん化学療法（HEC）を含む催吐性のがん化学療法の初回及び反復投与に伴う急性悪心・嘔吐

2 用法・用量

2.1 推奨用量

化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防

成人における MEC 及び HEC に伴う悪心・嘔吐、並びに生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者における HEC を含む催吐性のがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的とした、ALOXI 注射液の推奨用量を表 1 に示す。

表 1：成人及び生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者における化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防を目的とした ALOXI 注射液の推奨用量

年齢	用量*	注入時間
成人	単回投与として 0.25 mg	化学療法開始約 30 分前から 30 秒 以上かけて注入する。
小児 (生後 1 ヶ月以上 17 歳未満)	単回投与として 20 µg/kg (最大 1.5 mg)	化学療法開始約 30 分前から 15 分 かけて注入する。

*小児では投与単位が異なることに注意すること。

術後の悪心・嘔吐

成人の PONV 予防として、麻酔導入直前に 10 秒以上かけて 0.075 mg を単回静脈内投与することが推奨される。

2.2 静脈内投与に関する指示

- ALOXI 注射液は 0.05 mg/mL (50 µg/mL) の濃度で静脈内投与できる状態で交付される。
- ALOXI 注射液を他の薬剤と混合しないこと。
- ALOXI 注射液の投与前後に、注入ラインを生理食塩水で洗い流す。
- ALOXI 注射液は、投与前に微粒子や変色がないか目視検査すること。
- 未使用部分の薬剤は廃棄すること。

3 剤形及び分量

ALOXI 注射液は、無菌、無色澄明の溶液である。

- 単回投与バイアル 5 mL 中にパロノセトロン 0.25 mg (0.05 mg/mL)
- 単回投与バイアル 1.5 mL 中にパロノセトロン 0.075 mg (0.05 mg/mL)

4 禁忌

ALOXI は、パロノセトロンに過敏症があることがわかっている患者には投与しないこと〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬に対する既知の過敏症の有無にかかわらず、ALOXI 注射液の投与に伴い、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックを含む過敏症反応が報告されている〔副作用 (6.2) 参照〕。過敏症反応が発現した場合、ALOXI 注射液の投与を中止し、適切な治療を開始する。過敏症反応の症状が既に認められている患者に対して、ALOXI 注射液を再投与しないこと〔禁忌 (4) 参照〕。

5.2 セロトニン症候群

5-HT₃ 受容体拮抗薬においてセロトニン症候群の発現が報告されている。ほとんどの報告で、セロトニン作動薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、モノアミン酸化酵素阻害薬、ミルタザピン、フェンタニル、リチウム、トラマドール、メチレンブルー静注など〕との併用が報告されている。報告された患者の一部は死亡に至った。また、他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬単独の過量投与によるセロトニン症候群も報告されている。5-HT₃ 受容体拮抗薬の使用によるセロトニン症候群の報告の大半は、麻酔後の回復室又は化学療法センターで発生したものである。

セロトニン症候群に伴う症状には、以下の徴候及び症状の組合せがある：精神状態変化（激越、幻覚、譫妄、昏睡など）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高熱など）、神経筋症状（振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害など）、

痙攣発作〔胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢など）の有無は問わない〕。セロトニン症候群の発現については、特に本剤と他のセロトニン作動薬の併用時に患者を観察すること。セロトニン症候群の症状が発現した場合には、本剤を中止し、支持療法を開始すること。特に、本剤と他のセロトニン作動薬を併用する場合には、セロトニン症候群のリスク上昇について患者に説明すること〔薬物相互作用 (7.1) 参照〕。

6 副作用

処方情報のその他の項で報告される重篤な副作用又はその他の臨床的に意味のある副作用は、以下のとおりである。

- 過敏症反応〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕
- セロトニン症候群〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率が必ずしも別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較できるものではなく、また、実際の発現率を反映したものでもない。

化学療法に伴う悪心・嘔吐

成人

MEC又はHECに伴う悪心・嘔吐の予防に関する二重盲検ランダム化臨床試験では、成人患者1374名に対して化学療法開始30分前にALOXI注射液、オンダンセトロン（試験1及び3）又はドラセトロン（試験2）を単回投与した〔臨床試験 (14.1) 参照〕。3つの投与群すべてにおいて、副作用の頻度及び重症度はほぼ同じであった。これらの試験において2%以上の患者で報告された高頻度の副作用を表2に示す。

表2：MEC（試験1及び2）又はHEC（試験3）を投与した成人において高頻度で発現した副作用*

副作用	ALOXI注射液0.25 mg の静脈内投与 (633名)	オンダンセトロン 32 mgの静脈内投与 (410名)	ドラセトロン 100 mgの静脈内投与 (194名)
頭痛	9%	8%	16%
便秘	5%	2%	6%
下痢	1%	2%	2%
浮動性めまい	1%	2%	2%
疲労	< 1%	1%	2%
腹痛	< 1%	< 1%	2%
不眠症	< 1%	1%	2%

*いずれかの投与群において患者の2%以上で報告された副作用

試験1、2及び3において、患者の1%以下で報告された低頻度の副作用は以下のとおりである。

- 心血管系：非持続性頻脈、徐脈、低血圧、高血圧、心筋虚血、期外収縮、洞性頻脈、洞性不整脈、上室性期外収縮及びQT延長。
- 皮膚：アレルギー性皮膚炎、発疹。
- 聴覚及び視覚：乗り物酔い、耳鳴、眼刺激及び弱視。
- 消化器系：下痢、消化不良、腹痛、口内乾燥、しゃっくり及び鼓腸。
- 全身：脱力、疲労、発熱、ほてり、インフルエンザ様症状。
- 肝臓：一過性、無症候性のAST及び／又はALT及びビリルビン増加。これらの変化は、高度催吐性の化学療法を受けている患者に主に認められた。
- 代謝：高カリウム血症、電解質変動、高血糖、代謝性アシドーシス、糖尿、食欲減退、食欲不振。
- 筋骨格系：関節痛。
- 神経系：浮動性めまい、傾眠、不眠症、過眠症、錯感覚。
- 精神系：不安、多幸感。
- 泌尿器系：尿閉。
- 血管系：静脈退色、静脈拡張。

他の試験では、推奨用量の3倍となる約0.75 mgの用量でALOXI注射液を単回投与したところ、重度の便秘が2名発現した。

生後2ヶ月以上17歳以下の小児

小児臨床試験において、催吐性化学療法の初回サイクル開始30分前に、小児がん患者163名（平均年齢8歳）にALOXI注射液20 µg/kg（最大1.5 mg）を単回静脈内投与した〔臨床試験 (14.2) 参照〕。最大4サイクルの化学療法に対してALOXI注射液を投与した小児患者を対象に副作用を評価した。患者の1%未満において、以下の副作用が報告された。

- 神経系：頭痛、浮動性めまい、ジスキネジア。
- 全身：注入部位疼痛。
- 皮膚：アレルギー性皮膚炎、皮膚障害。

術後の悪心・嘔吐

成人を対象とした麻酔導入直前にALOXI注射液0.075 mgを静脈内投与したランダム化プラセボ対照試験3試験〔臨床試験 (14.3) 参照〕において、患者の2%以上に発現した高頻度の副作用を表3に示す。ALOXI注射液群とプラセボ群の副作用発現率はほぼ同じであった。いくつかの事象は、この手術集団に投与される周術期及び術中の併用薬との関連性が知られており、また併用薬によって悪化する可能性がある。Thorough QT/QTc試験では、ALOXI注射液が臨床的に意味のある程度までQT間隔を延長しないことが認められた〔薬効薬理 (12.2) 参照〕。

表 3：成人を対象とした術後の悪心・嘔吐試験において高頻度で発現した副作用*

副作用	ALOXI注射液0.075 mgの静脈内投与 (336名)	プラセボ (369名)
心電図 QT 延長	5%	3%
徐脈	4%	4%
頭痛	3%	4%
便秘	2%	3%

*いずれかの投与群において患者の2%以上で報告された副作用

これらの PONV 臨床試験において、患者の 1%以下で報告された低頻度の副作用は以下のとおりである。

- 心血管系：心電図 QTc 延長，洞性徐脈，頻脈，血圧低下，低血圧，高血圧，不整脈，心室性期外収縮，全身性浮腫，心電図 T 波振幅減少，血小板数減少。これらの有害事象の発現頻度はプラセボと差がないようであった。
- 皮膚：そう痒症。
- 消化器系：鼓腸，口内乾燥，上腹部痛，流涎過多，消化不良，下痢，腸運動低下，食欲不振。
- 全身：悪寒。
- 肝臓：AST 及び／又は ALT の上昇，肝酵素上昇。
- 代謝：低カリウム血症，食欲不振。
- 神経系：浮動性めまい。
- 呼吸器系：低換気，喉頭痙攣。
- 泌尿器系：尿閉。

6.2 市販後の使用経験

承認後のパロノセトロン塩酸塩使用時に認められた副作用を以下に示す。これらの症状を自発的に報告された患者の規模が不確かなため，必ずしもその発現頻度を確実に推測することや，薬剤との因果関係を判断することはできない。

- 過敏症反応：呼吸困難，気管支痙攣，腫脹／浮腫，紅斑，そう痒症，発疹，蕁麻疹，アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックなど〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。
- 注射部位反応：灼熱感，硬結，不快感及び疼痛など。

7 薬物相互作用

7.1 セロトニン作動薬

セロトニン症候群（精神状態変化，自律神経不安定及び神経筋症状など）が，5-HT₃受容体拮抗薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）をはじめとする他のセロトニン作動薬との併用後に報告されている。セロトニン症候群の発現についてモニタリングする。症状が発現した場合，ALOXI の投与を中止し，支持療法を開始する〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。

8 特定な背景を有する患者への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦を対象としたパロノセトロン塩酸塩投与に関するデータは得られておらず，薬剤関連のリスクは不明である。

動物を用いた生殖試験では，器官形成期にラット及びウサギにおけるヒト静脈内投与の推奨用量のそれぞれ最大 1894 倍及び 3789 倍の用量でパロノセトロン塩酸塩を経口投与した結果，胚・胎児発生に対する影響は認められなかった〔データ参照〕。

妊婦の対象患者に対する主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠において，先天異常，妊娠喪失又はその他の有害な転帰の背景リスクが存在する。米国の一般集団で臨床的に認知された妊娠における主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

動物生殖試験では，器官形成期に妊娠ラットにパロノセトロン塩酸塩を最大 60 mg/kg/日（体表面積換算でヒト静脈内投与の推奨用量の 1894 倍）の用量で経口投与した場合，あるいは妊娠ウサギに最大 60 mg/kg/日（体表面積換算でヒト静脈内投与の推奨用量の 3789 倍）の用量で経口投与した場合，胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒトの母乳中へのパロノセトロンの移行，パロノセロンが乳児に及ぼす影響，及びパロノセトロンが母乳産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。授乳に際しては，その発育及び健康上のベネフィットとともに，授乳婦における ALOXI の臨床的必要性，並びにパロノセトロン及び母体の基礎疾患が乳児に及ぼす悪影響の可能性を考慮すること。

8.4 小児への投与

化学療法に伴う悪心・嘔吐

HEC を含む催吐性のがん化学療法の初回及び反復投与による急性期の悪心・嘔吐の予防として，生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者に対する ALOXI 注射液の安全性及び有効性が確立されている。この使用は，生後 2 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者 165 名をランダム化し，催吐性化学療法開始 30 分前に ALOXI 注射液 20 µg/kg（最大 1.5 mg）を単回静注として投与する臨床試験によって裏付けられている〔臨床試験〕

〔14.2〕参照〕。この試験では、小児患者に対しては化学療法に伴う悪心・嘔吐を予防するために成人より高い用量のパロノセトロンが必要であることが示されたが、安全性プロファイルは成人において確立されているプロファイルと一致している〔副作用 (6.1) 参照〕。

新生児（生後1ヶ月未満）における ALOXI の安全性及び有効性は確立していない。

術後の悪心・嘔吐試験

小児患者における術後の悪心・嘔吐の予防に関する安全性及び有効性は確立していない。小児を対象とした2試験を実施した。

小児試験1では、パロノセトロン1 µg/kg（最大0.075 mg）と3 µg/kg（最大0.25 mg）の2つの用量を比較する用量設定試験が行われた。生後1ヶ月以上17歳未満の小児外科患者150名が参加した。用量反応性は認められなかった。

小児試験2は、パロノセトロン塩酸塩の静脈内投与（1 µg/kg、最大0.075 mg）とオンダンセトロンの静脈内投与を比較した多施設共同、二重盲検、並行群間比較、ダブルダミー、ランダム化、実薬対照、単回投与非劣性試験とした。生後30日以上17歳未満の小児外科患者670名が参加した。有効性の主要評価項目である術後24時間以内の完全抑制率（CR：嘔吐なし、むかつきなし、制吐処置もなし）は、パロノセトロン群の患者の78.2%、オンダンセトロン群の患者の82.7%であった。事前に規定した非劣性マージンを-10%としたとき、主要評価項目である完全抑制率（CR）の差の層調整済み Mantel-Haenszel 統計学的非劣性信頼区間は [-10.5, 1.7%] であったため、非劣性は示されなかった。パロノセトロンによる副作用は、成人で報告された副作用とほぼ同じであった。

8.5 高齢者への投与

パロノセトロン塩酸塩の静脈内投与の臨床試験に参加した成人がん患者1374名のうち、316名（23%）が65歳以上、71名（5%）が75歳以上であった。パロノセトロン塩酸塩の静脈内投与の臨床試験における成人患者1520名のうち、73名（5%）が65歳以上であった〔臨床試験 (14.1, 14.3) 参照〕。これらの試験では、高齢被験者と若年被験者との間で安全性及び有効性に全体的な差は認められなかったが、一部の高齢被験者で感受性が高まる可能性は否定できない。母集団薬物動態解析では、65歳以上のがん患者と65歳未満のがん患者との間に、パロノセトロンの薬物動態の差異は認められなかった〔薬効薬理 (12.3) 参照〕。高齢患者に対する用量調整は不要である。

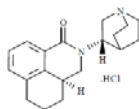
10 過量投与

パロノセトロンには解毒剤はない。過量投与は支持療法によって管理すること。

透析試験は実施されていないが、分布容積が大きいので、透析がパロノセトロンの過量投与に対して有効な治療法となる可能性は低い。パロノセトロン塩酸塩 30 mg/kg（ラット及びマウスに対して、体表面積換算でヒト用量のそれぞれ947倍及び474倍）の単回静脈内投与は、ラット及びマウスに対して致死性であった。主な毒性徴候は、痙攣、あえぎ、蒼白、チアノーゼ及び虚脱であった。

11 組成・性状

ALOXI（パロノセトロン塩酸塩）注射液は、鎮吐・制吐性薬剤であるパロノセトロンをパロノセトロン塩酸塩として含有する。セロトニンのサブタイプ3（5-HT₃）受容体に対して強い結合親和性を持つ拮抗薬である。パロノセトロン塩酸塩の化学名は(3a*S*)-2-[(*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*benz[*de*]isoquinoline hydrochloride、化学式はC₁₉H₂₄N₂O·HCl、分子量は332.87である。パロノセトロン塩酸塩は単独の異性体であり、構造式は以下のとおりである。



パロノセトロン塩酸塩は白色～灰白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、エタノール及び2-プロパノールに溶けにくい。

ALOXI 注射液は、静脈内投与用の滅菌された無色澄明の発熱性物質を含まない等張性の緩衝液である。ALOXI 注射液は5 mL 又は1.5 mL の単回投与バイアルである。

5 mL バイアルは、静脈内注射液として、それぞれパロノセトロン 0.25 mg（パロノセトロン塩酸塩 0.28 mg に相当）、マンニトール 207.5 mg、エデト酸二ナトリウム及びクエン酸緩衝液を含有する。

1.5 mL バイアルは、静脈内注射液として、それぞれパロノセトロン 0.075 mg（パロノセトロン塩酸塩 0.084 mg に相当）、マンニトール 62.25 mg、エデト酸二ナトリウム及びクエン酸緩衝液を含有する。

5 mL 及び1.5 mL バイアル中の溶液の pH 値は4.5～5.5 である。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

パロノセトロンは5-HT₃受容体拮抗薬であり、この受容体に対して強い結合親和性を示し、他の受容体に対しては結合親和性がほとんど又は全くない。

がん化学療法は、特にシスプラチンなどの特定の薬剤を使用した場合、悪心・嘔吐を高頻度で誘発する可能性がある。5-HT₃受容体は、末梢の迷走神経の神経終末に、そして主として最後野の化学受容体トリガゾーンに存在する。化学療法剤は小腸の腸クロム親和性細胞からセロトニンを放出し、放出されたセロトニンは求心性迷走神経の5-HT₃受容体を活性化させて嘔吐性反射を惹起させることにより悪心・嘔吐を誘発すると考えられている。

術後の悪心・嘔吐の発現は、個々の患者、手術及び麻酔に関連した複数の因子の影響を受け、中枢神経系と消化管の両方の神経系カスケードにおける5-HTの放出が引き金となっている。5-HT₃受容体は選択的に嘔吐反応に関与することが示されている。

12.2 薬力学

心臓の電気生理

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）の臨床試験において、血圧、心拍数、QTcなどの心電図パラメータに対するパロノセトロン静脈内投与の影響は、オンダンセトロン及びドラセトロン静脈内投与とほぼ同じであった。術後の悪心・嘔吐（PONV）臨床試験では、QTc間隔に対するパロノセトロンの影響にプラセボとの差は認められなかった。非臨床試験において、パロノセトロンは心室の脱分極及び再分極に関与するイオンチャネルを遮断し、活動電位持続期間を延長させることが示された。

成人に対して推奨される最大用量の9倍の用量で ALOXI 注射液を投与しても、臨床的に意味のある程度まで QT 間隔が延長されることはない。

12.3 薬物動態

健康成人及びがん患者へパロノセトロン塩酸塩を静脈内投与した後の血漿中未変化体濃度はほぼ2相性で消失した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）の平均値は、健康成人とがん患者いずれも 0.3~90 µg/kg の用量範囲においておおむね用量比例性を示した。がん患者6名に 3 µg/kg（又は 0.21 mg/70 kg）のパロノセトロン塩酸塩を単回静脈内投与した後の最高血漿中濃度の平均値（±SD）は 5630 ± 5480 ng/L と推定され、AUC の平均値は 35.8 ± 20.9 h•µg/L であった。

がん患者11名に ALOXI 注射液 0.25 mg を隔日で3回静脈内投与したところ、1日目から5日目までの血漿中パロノセトロン濃度の平均上昇率は 42 ± 34% であった。健康成人12名に ALOXI 注射液 0.25 mg を1日1回、3日間静脈内投与したところ、1日目から3日目までの血漿中パロノセトロン濃度の平均（±SD）上昇率は、110 ± 45% であった。

手術（腹部手術又は膣式子宮摘出術）を受けた患者に ALOXI 注射液を静脈内投与したところ、パロノセトロンの薬物動態特性は、がん患者で認められたものとほぼ同じであった。

分布

パロノセトロンの分布容積は約 8.3 ± 2.5 L/kg である。パロノセトロンの約 62% が血漿蛋白に結合する。

排泄

[¹⁴C]-パロノセトロン 10 µg/kg を単回静脈内投与後、その用量の約 80% が 144 時間以内に尿中に排泄された、パロノセトロンは投与量の約 40% が回収された。健康被験者におけるパロノセトロンの全身クリアランスは 0.160 ± 0.035 L/h/kg、腎クリアランスは 0.067 ± 0.018 L/h/kg であった。平均終末相消失半減期は約 40 時間である。

代謝

パロノセトロンは、約 50% が代謝されて、N-オキサイド-パロノセトロンと 6-S-ヒドロキシパロノセトロンの2つの主要代謝物を生成し、複数の経路から排泄される。これらの代謝物の 5-HT₃ 受容体拮抗活性はともにパロノセトロンの 1% 未満である。in vitro 代謝試験では、パロノセトロンの代謝には CYP2D6 が関与しており、程度は低い が CYP3A4 と CYP1A2 も関与していることが示唆されている。しかし、CYP2D6 基質の代謝能が低い者と高い者の間で臨床薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

特別な集団

小児患者

ALOXI 注射液 10 µg/kg 又は 20 µg/kg を単回静脈内投与された一部の小児がん患者から、薬物動態データが得られた。用量を 10 µg/kg から 20 µg/kg に増量すると、平均 AUC が用量比例的に上昇した。表 4 に示すように、20 µg/kg の 15 分間注入終了時に認められた最高血漿中濃度（C_T）は、すべての年齢群で大きなばらつきがあり、6 歳未満の患者では 6 歳以上の小児患者よりも低い傾向があった。20 µg/kg 投与後の半減期の中央値は年齢群全体で 30 時間であり、年齢群全体で約 20 時間から 30 時間の範囲であった。

12 歳以上 17 歳以下の患者における全身クリアランス（L/h/kg）は健康成人とほぼ同じであった。L/kg で表した場合、分布容積に明らかな差はない。

表 4：小児がん患者に ALOXI 注射液 20 µg/kg を 15 分間かけて静脈内投与した後の薬物動態パラメータ

PK パラメータ ^a	小児年齢群			
	2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 17 歳未満
	12 名	42 名	38 名	44 名
C _T ^b (ng/L)	9025 (197)	9414 (252)	16275 (203)	11831 (176)
		5 名	7 名	10 名
AUC _{0-∞} (h•µg/L)		103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)
	6 名	14 名	13 名	19 名
クリアランス ^c (L/h/kg)	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)
V _{ss} ^c (L/kg)	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)

- a 幾何平均値（CV）。ただし、t_{1/2} は中央値。
b C_T は 15 分間の投与終了時の血漿中パロノセトロン濃度である。
c クリアランス及び V_{ss} は 10 及び 20 µg/kg から算出し、体重で調整した。

人種又は民族群

日本人の健康成人 24 名に対して 3~90 µg/kg の用量範囲で静脈内投与を行い、パロノセトロンの薬物動態の特性を解明した。全身クリアランスは日本人の方が白人より 25% 高かったが、日本人におけるクリアランス増加に臨床的な意味は認められない。

腎機能障害患者

軽度から中等度の腎機能障害がパロノセトロン[®]の薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼすことはない。重度の腎機能障害患者では、健康成人と比較して総全身曝露量が約28%増加した。ただし、この総全身曝露量の増加に臨床的な意味は認められない。

肝機能障害患者

健康成人と比較して、肝機能障害がパロノセトロン[®]の全身クリアランスに有意な影響を及ぼすことはない。

薬物相互作用試験

*in vitro*試験から、パロノセトロンは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を阻害せず（CYP2C19は検討されていない）、CYP1A2、CYP2D6又はCYP3A4/5の活性も誘導しないことが示された。したがって、パロノセトロンでは臨床上有意味のある薬物相互作用の可能性は低いと思われる。

デキサメタゾン

健康成人にデキサメタゾン 20 mg 併用下で ALOXI 注射液 0.25 mg を静脈内投与した試験では、両薬剤間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

経口アプレピタント

健康成人に ALOXI 注射液 0.25 mg を 1 日目に単回静脈内投与し、経口アプレピタントを 3 日間投与（1 日目：125 mg、2 日目：80 mg、3 日目：80 mg）した薬物相互作用の試験では、パロノセトロン[®]の薬物動態に明らかな変化は認められなかった（AUC：変化なし、C_{max}：15%増加）。

メトクロプラミド

健康成人に、ALOXI 注射液 0.75 mg の単回静脈内投与及び定常状態でのメトクロプラミド（10 mg、1 日 4 回）経口投与を行った試験では、有意な薬物動態学的相互作用は認められなかった。

コルチコステロイド、鎮痛薬、鎮吐／制吐薬、鎮痙薬及び抗コリン薬

臨床比較試験では、ALOXI 注射液はコルチコステロイド、鎮痛薬、鎮吐／制吐薬、鎮痙薬及び抗コリン薬と安全に併用することができた。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

CD-1 マウスを用いた 104 週間のがん原性試験では、パロノセトロン塩酸塩を 10、30 及び 60 mg/kg/日の各用量で経口投与した。パロノセトロン[®]の投与では腫瘍形成性を示さなかった。最高用量においてパロノセトロン[®]の全身曝露量（血漿中 AUC）は、ヒトの推奨用量 0.25 mg を静脈内投与した時の曝露量（AUC = 29.8 h•µg/L）の約 150～289 倍に達した。Sprague-Dawley ラットを用いた 104 週のがん原性試験では、ラットの雄と雌にそれぞれ 15、30 及び 60 mg/kg/日及び 15、45 及び 90 mg/kg/日の用量で経口投与した。最高用量においてパロノセトロン[®]の全身曝露量（血漿中 AUC）は、ヒトの推奨用量で曝露した場合の 137 倍及び 308 倍に達した。パロノセトロン[®]の投与で、雄のラットに副腎の良性褐色細胞腫の発生増加や良性・悪性褐色細胞腫の併発、膵島細胞腺腫の発生増加や腺腫と癌腫の併発、下垂体腺腫が認められた。雌のラットでは、肝細胞性腺腫や癌腫が生じ、甲状腺 C 細胞腺腫や腺腫・癌腫併発が増加した。

パロノセトロンは、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）染色体異常試験では染色体異常誘発作用が陽性であったが、エームズ試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO/HGPRT）正突然変異試験、*ex vivo* 肝細胞不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

パロノセトロン塩酸塩を最大 60 mg/kg/日（体表面積換算でヒト静脈内投与時の推奨用量の約 1894 倍）の用量で経口投与しても、ラットの雄・雌共に受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。

14 臨床成績

14.1 成人における MEC 及び HEC に伴う悪心・嘔吐の予防

4 試験において、MEC 又は HEC に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防に対する ALOXI 注射液の単回静脈内投与の有効性を検討した。これらの二重盲検試験において、完全抑制率（嘔吐の発現なし及び制吐処置なし）とその他の有効性パラメータを、化学療法後から 120 時間以上にわたり評価した。また、化学療法の反復投与における ALOXI 注射液の安全性及び有効性についても評価した。

中等度催吐性化学療法

患者 1132 名を対象とした二重盲検試験の 2 試験（試験 1 及び試験 2）では、MEC（カルボプラチン、シスプラチン 50 mg/m²以下、シクロホスファミド 1500 mg/m²未満、ドキシソルビシン 25 mg/m²超、エピルビシン、イリノテカン及びメトトレキサート 250 mg/m²超を含む）の 30 分前に投与して、ALOXI 注射液の単回投与とオンダンセトロン（試験 1）又はドラセトン（試験 2）の単回投与とを比較した。コルチコステロイドの予防的併用投与は、試験 1 では行わず、試験 2 では患者の 4%～6%が行った。各試験の患者の大半は、女性（77%）かつ白人（65%）で、過去に化学療法未治療（54%）であった。平均年齢は 55 歳であった。

高度催吐性化学療法

二重盲検、用量設定試験では、化学療法未施行で HEC（シスプラチン 70 mg/m²以上又はシクロホスファミド 1100 mg/m²超）を受けている成人がん患者 161 名を対象に、ALOXI 注射液 0.3～90 µg/kg（0.1 mg 未満～6 mg の固定用量に相当）の単回静脈内投与の有効性を評価した。コルチコステロイドの予防的併用投与は行わなかった。本試験の結果、HEC に伴う急性悪心・嘔吐を予防できるパロノセトロン[®]の最低有効用量は 0.25 mg であることが示された。

患者 667 名を対象とした二重盲検試験では、HEC（シスプラチン 60 mg/m²以上、シクロホスファミド 1500 mg/m²超及びダカルバジンを含む）の 30 分前に投与して、ALOXI 注射液の単回静脈内投与とオンダンセトロン[®]の単回静脈内投与とを比較した（試験 3）。患者の 67%に対

し、化学療法の前にコルチコステロイドを予防的に併用投与した。667名のうち、51%が女性、60%が白人、59%は過去に化学療法未治療であった。平均年齢は52歳であった。

有効性の結果
試験1、2及び3から、MEC及びHECの初回及び反復投与に伴う悪心・嘔吐に対し、ALOXI注射液が急性期（0～24時間）に予防効果を有することが示された[表5]。他の5-HT₃受容体拮抗薬に対する臨床的優位性は、急性期では十分に証明されなかった。試験3では、コルチコステロイドの予防的併用時に有効性が高かった。

試験1及び2から、MECの初回及び反復投与に伴う悪心・嘔吐に対し、ALOXI注射液が遅発期（24～120時間）[表6]及び全期間（0～120時間）[表7]に予防効果を有することが示された。

表5：MEC又はHECに伴う悪心・嘔吐に関する、試験1、2及び3の成人患者における急性悪心・嘔吐の予防（0～24時間）：完全抑制率

化学療法	試験	投与群	被験者数 ^a	完全抑制率 (%)	p 値 ^b	97.5%信頼区間 ALOXI 注射液 - 対照薬 ^c 完全抑制率の差
中等度 催吐性	1	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	81	0.009	
		オンダンセトロン 32 mg の静脈内投与	185	69		
	2	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	63	有意差 なし	
		ドラセトロン 100 mg の静脈内投与	191	53		
高度 催吐性	3	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	223	59	有意差 なし	
		オンダンセトロン 32 mg の静脈内投与	221	57		

a Intent-to-treat コホート
b Fisher の直接確率検定（両側）。有意水準は $\alpha = 0.025$ 。
c これらの試験は非劣性の検証を目的とした。下限が-15%を超えた場合、ALOXI 注射液と対照薬との間に非劣性があることを示している。

表 6：MEC に伴う悪心・嘔吐に関する，試験 1 及び 2 の成人患者における遅発性悪心・嘔吐の予防（24～120 時間）：完全抑制率

化学療法	試験	投与群	被験者数 ^a	完全抑制率 (%)	p 値 ^b	97.5%信頼区間 ALOXI-対照薬 ^c
中等度 催吐性	1	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	74	<0.001	完全抑制率の差
		オンダンセトロン 32 mg の静脈内投与 ^d	185	55		
	2	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	54	0.004	
		ドラセトロン 100 mg の静脈内投与	191	39		

a Intent-to-treat コホート

b Fisher の直接確率検定（両側）．有意水準は $\alpha = 0.025$ ．

c これらの試験は非劣性の検証を目的とした．下限が-15%を超えた場合，ALOXI 注射液と対照薬との間の非劣性があることを示している．

d 臨床試験ではオンダンセトロン 32 mg を静脈内投与した．本試験で使用した同用量は，現在では推奨用量ではない．最新の推奨用量については，オンダンセトロンの処方情報を参照のこと．

表 7：試験 1 及び 2 の成人患者における全期間の悪心・嘔吐の予防（0～120 時間）：完全抑制率

化学療法	試験	投与群	被験者数 ^a	完全抑制率 (%)	p 値 ^b	97.5%信頼区間 ALOXI-対照薬 ^c
中等度 催吐性	1	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	69	<0.001	完全抑制率の差
		オンダンセトロン 32 mg の静脈内投与 ^d	185	50		
	2	ALOXI 注射液 0.25 mg の静脈内投与	189	46	0.021	
		ドラセトロン 100 mg の静脈内投与	191	34		

a Intent-to-treat コホート

b Fisher の直接確率検定（両側）．有意水準は $\alpha = 0.025$ ．

c これらの試験は非劣性の検証を目的とした．下限が-15%を超えた場合，ALOXI と対照薬との間に非劣性があることを示している．

d 臨床試験ではオンダンセトロン 32 mg を静脈内投与した．本試験で使用した同用量は，現在では推奨用量ではない．最新の推奨用量については，オンダンセトロンの処方情報を参照のこと．

14.2 小児患者における催吐性化学療法（HECを含む）に伴う悪心・嘔吐の予防

小児がん患者を対象とした二重盲検、実薬対照臨床試験1試験が実施された。集団全体（327名）の平均年齢は8.3歳（生後2ヶ月～16.9歳）で、53%が男性であり、96%が白人であった。患者をランダム化し、催吐性化学療法の開始30分前にALOXI注射液20 µg/kg（最大1.5 mg）を静脈内投与（点滴静注）（その後、ALOXI注射液の投与から4時間及び8時間後にプラセボを投与）又は催吐性化学療法の開始30分前にオンダンセトロン0.15 mg/kgを静脈内投与（その後、オンダンセトロン0.15 mg/kgを初回投与から4時間及び8時間後に投与し、最大総投与量は32 mg）した。催吐性の化学療法として、ドキシソルビシン、シクロホスファミド（1500 mg/m²未満）、イホスファミド、シスプラチン、ダクチノマイシン、カルボプラチン及びダウノルビシンを投与した。患者の55%に対し、デキサメタゾンを含む補助コルチコステロイドを化学療法と併用した。

化学療法の最初のサイクルの急性期における完全抑制は、化学療法開始後24時間以内に嘔吐なし、むかつきなし、制吐処置なしと定義した。有効性は、オンダンセトロンの静脈内投与と比較してALOXI注射液の静脈内投与が非劣性であることの実証に基づき判定した。ALOXI注射液の静脈内投与とオンダンセトロンの静脈内投与との完全抑制率の差の97.5%信頼区間の下限が-15%を超える場合、非劣性基準に適合すると判定した。非劣性マージンは15%とした。

有効性の結果

表8に示すように、ALOXI 20 µg/kg（最大1.5 mg）の静脈内投与は、0～24時間の期間において実薬対照に対して非劣性を示した。

表8：小児患者における催吐性化学療法に伴う急性悪心・嘔吐の予防（0～24時間）：完全抑制率

ALOXI注射液 20 µg/kgの 静脈内投与 (165名)	オンダンセトロン 0.15 mg/kgの 3回静脈内投与 (162名)	差 [97.5%信頼区間] ^a ： ALOXI注射液の静脈内投与 － オンダンセトロン対照薬の 静脈内投与
59.4%	58.6%	0.36% [-11.7%, 12.4%]

a 投与群の多重性を調整するため、97.5%信頼区間の下限を用いて、非劣性マージンの負の値である-15%と比較した。

推奨用量である20 µg/kgよりも低用量でALOXI注射液の投与を受けた患者では、非劣性基準に適合しなかった。

14.3 成人における術後の悪心・嘔吐の予防

多施設共同、ランダム化、層別化、二重盲検、並行群間比較、臨床試験において、腹部手術及び婦人科手術を受ける患者546名を対象とし、PONVの予防効果についてALOXI注射液をプラセボと比較した。すべての被験者が全身麻酔を受けた。本試験は、米国で施行された待機的な婦人科手術又は腹部の腹腔鏡下手術の外来患者を主な対象として実施され、ランダム化時に危険因子である性別、非喫煙状態、PONVの既往、及び／又は乗り物酔いの既往について層別化した。

患者はALOXI注射液0.025 mg、0.050 mg、0.075 mg又はプラセボの単回投与にランダムに割り付け、それぞれ麻酔導入直前に静脈内投与した。ALOXI注射液の制吐作用は術後0～72時間で評価した。

ALOXI注射液0.075 mgを投与され、有効性の評価対象となった138名の患者のうち、96%は女性で、66%にPONV又は乗り物酔いの既往があり、85%が非喫煙者であった。人種は、白人63%、黒人20%、ヒスパニック15%、アジア人1%であった。患者の年齢は21～74歳で、平均年齢は38歳であった。65歳以上の患者は3名であった。

術後0～24時間及び24～72時間の間での完全抑制（嘔吐の発現なし及び制吐処置を必要としなかった被験者を定義）を有効性の複合主要評価項目とした。

有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 0～48時間及び0～72時間における完全抑制（CR）
- 完全制御（CC）（CRに加え、悪心なし又は軽度の悪心と定義）
- 悪心の重症度（発現なし、軽度、中等度、重度）

本試験の主要仮説は、パロノセトロンの3用量のうち少なくとも1用量はプラセボに対する優越性を示すことであった。

本試験においてALOXI注射液0.075 mgとプラセボの完全抑制率を比較した結果を表9に示す。

表 9：成人における術後の悪心・嘔吐の予防：完全抑制率

治療	被験者数 /集団全体 (%)	ALOXI 注射液とプラセボの比較	
		Δ	p 値 ^a
複合主要評価項目			
完全抑制率 (0～24 時間)			
ALOXI 注射液 0.075 mg の静脈内 投与	59/138 (42.8%)	16.8%	0.004
プラセボ	35/135 (25.9%)		
完全抑制率 (24～72 時間)			
ALOXI 注射液 0.075 mg の静脈内 投与	67/138 (48.6%)	7.8%	0.188
プラセボ	55/135 (40.7%)		

a 各主要評価項目で統計的有意とするために必要な最小 p 値の有意限界は $p < 0.017$ であった。

Δ 差 (%)：ALOXI 注射液 0.075 mg－プラセボ

ALOXI 注射液 0.075 mg の単回投与は、プラセボと比較し悪心の程度を軽減した。その他の副次評価項目の解析において、ALOXI 注射液 0.075 mg はプラセボに比べて数値的には改善がみられたが、統計的有意差はなかった。

ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、用量設定試験が、腹式又は膣式子宮摘出術後の PONV に対する ALOXI 注射液の評価のために行われた。ITT (intent to treat) の被験者計 381 名を対象として、5 用量 (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 及び 30 $\mu\text{g/kg}$) の静脈内投与が評価された。主要評価項目は、術後 24 時間以内の CR 患者の割合とした。ALOXI 注射液の最低有効用量は 1 $\mu\text{g/kg}$ (約 0.075 mg) であり、CR 率はプラセボの 19%に対して 44%であった ($p = 0.004$)。また、プラセボに対し、悪心の程度も有意に改善した ($p = 0.009$)。

16 包装／貯法及び取扱い

ALOXI (パロノセトロン塩酸塩) 注射液は、無菌、無色透明の溶液として供給される。

- 単回投与バイアル 5 mL 中にパロノセトロン 0.25 mg (0.05 mg/mL)。単回投与バイアルを箱に個包装する (NDC#69639-103-01)。
- 単回投与バイアル 1.5 mL 中にパロノセトロン 0.075 mg (0.05 mg/mL)。単回投与バイアル 5 本を箱に包装する (NDC#69639-103-05)。

貯法

- 温度を 20 C～25 C (68 F～77 F) に調節して保管すること。逸脱は 15 C～30 C (59 F～86 F) まで許容可能。
- 凍結を避けること。
- 遮光すること。

17 患者カウンセリング情報

患者又は介護者に対して、FDA 承認済み患者向け添付文書 (患者向け情報) を読むように指導すること。

過敏症反応

他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬に対する既知の過敏症の有無にかかわらず、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックを含む過敏症反応が患者で報告されている点を患者に助言すること。ALOXI 注射液の投与に伴い過敏症反応の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるように患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

セロトニン症候群

セロトニン症候群の可能性について患者に助言すること。特に、うつ病及び片頭痛治療薬などの他のセロトニン作動薬と ALOXI 注射液を併用する場合は注意を要する。次の症状があらわれた場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること：精神状態の変化、自律神経不安定、神経筋症状 (胃腸症状の有無は問わない) [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

製造元：OSO Biopharmaceuticals, LLC, Albuquerque, NM, USA or Pierre Fabre, Médicament Production, Idron, Aquitaine, France and Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland

Manufactured for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

販売元：Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc. Iselin, NJ 08830 under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

患者向け情報 ALOXI® (パロノセトロン塩酸塩) 静注用
ALOXI の投与を受ける前と投与を受けるごとに、この患者向け情報をお読みください。新しい情報があるかもしれません。ここに含まれる情報は、あなたの病状や治療について主治医と話し合うことの代わりになるものではありません。
ALOXI とは何ですか ALOXI は「制吐薬」と呼ばれる処方せん薬です。 ALOXI は、以下のときに起こる悪心・嘔吐の予防のため、成人に使用されます： ・ 特定の抗がん剤（化学療法）の投与直後又は投与後 ・ 外科手術後 24 時間までの麻酔からの回復期 ALOXI は特定の抗がん剤（化学療法）の投与直後又は投与後に起こる悪心・嘔吐の予防のため、生後 1 ヶ月から 17 歳未満の小児に使用されます。 ・ 生後 1 ヶ月未満の小児では、抗がん剤の治療を受けた後に生じる悪心・嘔吐の予防として、ALOXI が安全で有効かどうか分かっていません。 ・ 小児では、外科手術後の麻酔からの回復期の悪心・嘔吐の予防として、ALOXI が安全で有効かどうか分かっていません。
ALOXI の投与を受けてはいけない場合 ALOXI、又は ALOXI の成分に対して過去にアレルギー反応を起こしたことがある場合は、ALOXI の投与を受けてはいけません。ALOXI の成分の詳しい一覧については、このリーフレットをご参照ください。
ALOXI の投与を受ける前に、主治医に伝えること 以下の場合には、ALOXI の投与を受ける前に、あなたの病状を詳しく主治医にお伝えください： ・ 他の悪心・嘔吐の予防薬に対してアレルギー反応の既往がある。 ・ 妊娠中又は妊娠の予定がある。ALOXI が胎児に悪影響を及ぼすかどうか分かっていません。 ・ 授乳中又は授乳する予定がある。ALOXI が母乳中に移行するかどうか、及び ALOXI が乳児や母乳に影響するかどうかは分かっていません。ALOXI の投与を受ける場合には、最善の授乳方法について主治医とご相談ください。 お薬を使用されている方は、主治医にお知らせ下さい。これには、処方せん薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントが含まれます。 ALOXI と特定の薬剤と一緒に使用するとそれぞれの作用が変化することがあり、その結果として重篤な副作用を引き起こすこともあります。
ALOXI はどのようにして投与されますか ・ ALOXI は、静脈内注射で投与します。 ・ ALOXI は、通常、抗がん剤（化学療法）投与の約 30 分前、外科手術の場合は麻酔直前に投与します。
ALOXI にはどのような副作用がありますか ALOXI は、以下を含む重篤な副作用を引き起こすことがあります。 ・ アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応。次の症状のいずれかが現れた場合は、すぐ救急医療を要請してください。 ○じんましん ○顔のむくみ ○呼吸困難 ○胸の痛み ・ セロトニン症候群。ALOXI を含め、5-HT₃ 受容体拮抗薬という種類の薬は、特に、うつ病や片頭痛の治療薬であるセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）及びその他の特定の薬剤と一緒に使用すると、セロトニン症候群と呼ばれる生命を脅かす可能性がある状態を引き起こすことがあります。以下に示すセロトニン症候群の症状のいずれかが現れた場合は、すぐ医師や看護師にお伝えください。 ○ 感情の異常な高ぶり、実際には存在しないものが見える（幻視）、錯乱又はこん睡 ○ 頻脈又は血圧の異常かつ頻繁な変化 ○ 浮動性めまい、発汗、ほてりを伴う皮膚の赤み又は発熱 ○ ふるえ、筋肉のこわばり、筋肉のつばり、病的に強い反射又は協調運動障害 ○ けいれん発作 ○ 悪心、嘔吐又は下痢

特定の抗がん剤（化学療法）の投与に伴う悪心・嘔吐の予防目的で ALOXI の投与を受けた成人でよくみられる副作用：頭痛及び便秘など。

外科手術後の麻酔からの回復期に起こる悪心・嘔吐の予防目的で ALOXI の投与を受けた成人でよくみられる副作用：重篤な又は生命を脅かす心臓リズムの変化（QT 延長）、徐脈、頭痛及び便秘など。

ALOXI の副作用は他にもあります。

副作用については主治医にご相談ください。FDA に副作用の報告をすることもできます（1-800-FDA-1088）。

ALOXI の安全かつ効果的な使用についての一般情報

薬剤は、患者向け情報に記載されていない目的で処方されることがあります。 医療関係者向けの ALOXI の情報をご覧になりたい場合は、主治医又は看護師にご依頼ください。

ALOXI の成分について

有効成分：パロノセトロン塩酸塩

添加剤：マンニトール、エデト酸ナトリウム、クエン酸塩緩衝剤

製造元：OSO Biopharmaceuticals, LLC, Albuquerque, NM, USA or Pierre Fabre, Médicament Production, Idron, Aquitaine, France and Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland Mfd for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

販売元：Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc. Iselin, NJ 08830 under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

ALOXI®は Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Switzerland の登録商標です。

詳細は www.ALOXI.com をご覧いただくか、**1-844-357-4668** までご連絡ください。

この患者向け情報はアメリカ食品医薬品局の承認を受けています。

2020 年 4 月改訂

別添 1.6-2 欧州の添付文書
(ALOXI[®])

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aloxi 250 micrograms solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of solution contains 50 micrograms palonosetron (as hydrochloride).

Each vial of 5 ml of solution contains 250 micrograms palonosetron (as hydrochloride).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aloxi is indicated in adults for:

- the prevention of acute nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy,
- the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.

Aloxi is indicated in paediatric patients 1 month of age and older for:

- the prevention of acute nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy and prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Aloxi should be used only before chemotherapy administration. This medicinal product should be administered by a healthcare professional under appropriate medical supervision.

Posology

Adults

250 micrograms palonosetron administered as a single intravenous bolus approximately 30 minutes before the start of chemotherapy. Aloxi should be injected over 30 seconds.

The efficacy of Aloxi in the prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy may be enhanced by the addition of a corticosteroid administered prior to chemotherapy.

Elderly people

No dose adjustment is necessary for the elderly.

Paediatric population

Children and Adolescents (aged 1 month to 17 years):

20 micrograms/kg (the maximum total dose should not exceed 1500 micrograms) palonosetron administered as a single 15 minute intravenous infusion beginning approximately 30 minutes before the start of chemotherapy.

The safety and efficacy of Aloxi in children aged less than 1 month have not been established. No data are available. There are limited data on the use of Aloxi in the prevention of nausea and vomiting in children under 2 years of age.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with impaired hepatic function.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with impaired renal function.

No data are available for patients with end stage renal disease undergoing haemodialysis.

Method of administration

For intravenous use.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

As palonosetron may increase large bowel transit time, patients with a history of constipation or signs of subacute intestinal obstruction should be monitored following administration. Two cases of constipation with faecal impaction requiring hospitalisation have been reported in association with palonosetron 750 micrograms.

At all dose levels tested, palonosetron did not induce clinically relevant prolongation of the QTc interval. A specific thorough QT/QTc study was conducted in healthy volunteers for definitive data demonstrating the effect of palonosetron on QT/QTc (see section 5.1).

However, as for other 5-HT₃ antagonists, caution should be exercised in the use of palonosetron in patients who have or are likely to develop prolongation of the QT interval. These conditions include patients with a personal or family history of QT prolongation, electrolyte abnormalities, congestive heart failure, bradyarrhythmias, conduction disturbances and in patients taking anti-arrhythmic agents or other medicinal products that lead to QT prolongation or electrolyte abnormalities. Hypokalemia and hypomagnesemia should be corrected prior to 5-HT₃-antagonist administration.

There have been reports of serotonin syndrome with the use of 5-HT₃ antagonists either alone or in combination with other serotonergic drugs (including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)). Appropriate observation of patients for serotonin syndrome-like symptoms is advised.

Aloxi should not be used to prevent or treat nausea and vomiting in the days following chemotherapy if not associated with another chemotherapy administration.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Palonosetron is mainly metabolised by CYP2D6, with minor contribution by CYP3A4 and CYP1A2 isoenzymes. Based on *in vitro* studies, palonosetron does not inhibit or induce cytochrome P450 isoenzyme at clinically relevant concentrations.

Chemotherapeutic agents

In preclinical studies, palonosetron did not inhibit the antitumour activity of the five chemotherapeutic agents tested (cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin and mitomycin C).

Metoclopramide

In a clinical study, no significant pharmacokinetic interaction was shown between a single intravenous dose of palonosetron and steady state concentration of oral metoclopramide, which is a CYP2D6 inhibitor.

CYP2D6 inducers and inhibitors

In a population pharmacokinetic analysis, it has been shown that there was no significant effect on palonosetron clearance when co-administered with CYP2D6 inducers (dexamethasone and rifampicin) and inhibitors (including amiodarone, celecoxib, chlorpromazine, cimetidine, doxorubicin, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, quinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline or terbinafine).

Corticosteroids

Palonosetron has been administered safely with corticosteroids.

Serotonergic Drugs (e.g. SSRIs and SNRIs)

There have been reports of serotonin syndrome following concomitant use of 5-HT₃ antagonists and other serotonergic drugs (including SSRIs and SNRIs).

Other medicinal products

Palonosetron has been administered safely with analgesics, antiemetic/antinauseants, antispasmodics and anticholinergic medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

For Palonosetron no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Only limited data from animal studies are available regarding the placental transfer (see section 5.3).

There is no experience of palonosetron in human pregnancy. Therefore, palonosetron should not be used in pregnant women unless it is considered essential by the physician.

Breast-feeding

As there are no data concerning palonosetron excretion in breast milk, breast-feeding should be discontinued during therapy.

Fertility

There are no data concerning the effect of palonosetron on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Since palonosetron may induce dizziness, somnolence or fatigue, patients should be cautioned when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies in adults at a dose of 250 micrograms (total 633 patients) the most frequently observed adverse reactions, at least possibly related to Aloxi, were headache (9 %) and constipation (5 %).

In the clinical studies the following adverse reactions (ARs) were observed as possibly or probably related to Aloxi. These were classified as common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) or uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Very rare ($< 1/10,000$) adverse reactions were reported post-marketing.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented below in order of decreasing seriousness.

System organ class	Common ARs (≥1/100 to <1/10)	Uncommon ARs (≥1/1,000 to <1/100)	Very rare ARs° (<1/10,000)
Immune system disorders			Hypersensitivity, anaphylaxis, anaphylactic/anaphylactoid reactions and shock
Metabolism and nutrition disorders		Hyperkalaemia, metabolic disorders, hypocalcaemia, hypokalaemia, anorexia, hyperglycaemia, appetite decreased	
Psychiatric disorders		Anxiety, euphoric mood	
Nervous system disorders	Headache Dizziness	Somnolence, insomnia, paraesthesia, hypersomnia, peripheral sensory neuropathy	
Eye disorders		Eye irritation, amblyopia	
Ear and labyrinth disorders		Motion sickness, tinnitus	
Cardiac disorders		Tachycardia, bradycardia, extrasystoles, myocardial ischaemia, sinus tachycardia, sinus arrhythmia, supraventricular extrasystoles	
Vascular disorders		Hypotension, hypertension, vein discolouration, vein distended	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Hiccups	
Gastrointestinal disorders	Constipation Diarrhoea	Dyspepsia, abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, flatulence	
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Dermatitis allergic, pruritic rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia	
Renal and urinary disorders		Urinary retention, glycosuria	
General disorders and administration site conditions		Asthenia, pyrexia, fatigue, feeling hot, influenza like illness	Injection site reaction*
Investigations		Elevated transaminases-, electrocardiogram QT prolonged	

° From post-marketing experience

* Includes the following: burning, induration, discomfort and pain

Paediatric population

In paediatric clinical trials for the prevention of nausea and vomiting induced by moderately or highly emetogenic chemotherapy, 402 patients received a single dose of palonosetron (3, 10 or 20 mcg/kg). The following common or uncommon adverse reactions were reported for palonosetron, none were reported at a frequency of >1%.

System organ class	Common ARs (≥1/100 to <1/10)	Uncommon ARs (≥1/1,000 to <1/100)
Nervous system disorders	Headache	Dizziness, dyskinesia
Cardiac disorders		Electrocardiogram QT prolonged conduction disorder, sinus tachycardia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, dyspnoea, epistaxis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Dermatitis allergic, pruritus, skin disorder, urticaria
General disorders and administration site conditions		Pyrexia, infusion site pain, infusion site reaction, pain

Adverse reactions were evaluated in paediatric patients receiving palonosetron for up to 4 chemotherapy cycles.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

Doses of up to 6 mg have been used in adult clinical studies. The highest dose group showed a similar incidence of adverse reactions compared to the other dose groups and no dose response effects were observed. In the unlikely event of overdose with Aloxi, this should be managed with supportive care. Dialysis studies have not been performed, however, due to the large volume of distribution, dialysis is unlikely to be an effective treatment for Aloxi overdose.

Paediatric population

No case of overdose has been reported in paediatric clinical studies.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiemetics and antinauseants, serotonin (5HT₃) antagonists. ATC code: A04AA05

Palonosetron is a selective high-affinity receptor antagonist of the 5HT₃ receptor.

In two randomised, double-blind studies with a total of 1,132 patients receiving moderately emetogenic chemotherapy that included cisplatin ≤ 50 mg/m², carboplatin, cyclophosphamide $\leq 1,500$ mg/m² and doxorubicin > 25 mg/m², palonosetron 250 micrograms and 750 micrograms were compared with ondansetron 32 mg (half-life 4 hours) or dolasetron 100 mg (half-life 7.3 hours) administered intravenously on Day 1, without dexamethasone.

In a randomised, double-blind study with a total of 667 patients receiving highly emetogenic chemotherapy that included cisplatin ≥ 60 mg/m², cyclophosphamide $> 1,500$ mg/m² and dacarbazine, palonosetron 250 micrograms and 750 micrograms were compared with ondansetron 32 mg administered intravenously on Day 1. Dexamethasone was administered prophylactically before chemotherapy in 67 % of patients.

The pivotal studies were not designed to assess efficacy of palonosetron in delayed onset nausea and vomiting. The antiemetic activity was observed during 0-24 hours, 24-120 hours and 0-120 hours. Results for the studies on moderately emetogenic chemotherapy and for the study on highly emetogenic chemotherapy are summarised in the following tables.

Palonosetron was non-inferior versus the comparators in the acute phase of emesis both in moderately and highly emetogenic setting.

Although comparative efficacy of palonosetron in multiple cycles has not been demonstrated in controlled clinical studies, 875 patients enrolled in the three phase 3 trials continued in an open label safety study and were treated with palonosetron 750 micrograms for up to 9 additional cycles of chemotherapy. The overall safety was maintained during all cycles.

Table 1: Percentage of patients^a responding by treatment group and phase in the Moderately Emetogenic Chemotherapy study versus ondansetron

	Aloxi 250 micrograms (n= 189)	Ondansetron 32 milligrams (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Complete Response (No Emesis and No Rescue Medication)				97.5 % CI^b
0 – 24 hours	81.0	68.6	12.4	[1.8 %, 22.8 %]
24 – 120 hours	74.1	55.1	19.0	[7.5 %, 30.3 %]
0 – 120 hours	69.3	50.3	19.0	[7.4 %, 30.7 %]
Complete Control (Complete Response and No More Than Mild Nausea)				p-value^c
0 – 24 hours	76.2	65.4	10.8	NS
24 – 120 hours	66.7	50.3	16.4	0.001
0 – 120 hours	63.0	44.9	18.1	0.001
No Nausea (Likert Scale)				p-value^c
0 – 24 hours	60.3	56.8	3.5	NS
24 – 120 hours	51.9	39.5	12.4	NS
0 – 120 hours	45.0	36.2	8.8	NS

^a Intent-to-treat cohort.

^b The study was designed to show non-inferiority. A lower bound greater than –15 % demonstrates non-inferiority between Aloxi and comparator.

^c Chi-square test. Significance level at $\alpha=0.05$.

Table 2: Percentage of patients^a responding by treatment group and phase in the Moderately Emetogenic Chemotherapy study versus dolasetron

	Aloxi 250 micrograms (n= 185) %	Dolasetron 100 milligrams (n= 191) %	Delta %	
Complete Response (No Emesis and No Rescue Medication)			97.5 % CI^b	
0 – 24 hours	63.0	52.9	10.1	[-1.7 %, 21.9 %]
24 – 120 hours	54.0	38.7	15.3	[3.4 %, 27.1 %]
0 – 120 hours	46.0	34.0	12.0	[0.3 %, 23.7 %]
Complete Control (Complete Response and No More Than Mild Nausea)			p-value^c	
0 – 24 hours	57.1	47.6	9.5	NS
24 – 120 hours	48.1	36.1	12.0	0.018
0 – 120 hours	41.8	30.9	10.9	0.027
No Nausea (Likert Scale)			p-value^c	
0 – 24 hours	48.7	41.4	7.3	NS
24 – 120 hours	41.8	26.2	15.6	0.001
0 – 120 hours	33.9	22.5	11.4	0.014

^a Intent-to-treat cohort.

^b The study was designed to show non-inferiority. A lower bound greater than –15 % demonstrates non-inferiority between Aloxi and comparator.

^c Chi-square test. Significance level at $\alpha=0.05$.

Table 3: Percentage of patients^a responding by treatment group and phase in the Highly Emetogenic Chemotherapy study versus ondansetron

	Aloxi 250 micrograms (n= 223)	Ondansetron 32 milligrams (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Complete Response (No Emesis and No Rescue Medication)				97.5 % CI^b
0 – 24 hours	59.2	57.0	2.2	[-8.8 %, 13.1 %]
24 – 120 hours	45.3	38.9	6.4	[-4.6 %, 17.3 %]
0 – 120 hours	40.8	33.0	7.8	[-2.9 %, 18.5 %]
Complete Control (Complete Response and No More Than Mild Nausea)				p-value^c
0 – 24 hours	56.5	51.6	4.9	NS
24 – 120 hours	40.8	35.3	5.5	NS
0 – 120 hours	37.7	29.0	8.7	NS
No Nausea (Likert Scale)				p-value^c
0 – 24 hours	53.8	49.3	4.5	NS
24 – 120 hours	35.4	32.1	3.3	NS
0 – 120 hours	33.6	32.1	1.5	NS

^a Intent-to-treat cohort.

^b The study was designed to show non-inferiority. A lower bound greater than –15 % demonstrates non-inferiority between Aloxi and comparator.

^c Chi-square test. Significance level at $\alpha=0.05$.

The effect of palonosetron on blood pressure, heart rate, and ECG parameters including QTc were comparable to ondansetron and dolasetron in CINV clinical studies. In non-clinical studies palonosetron possesses the ability to block ion channels involved in ventricular de- and re-polarisation and to prolong action potential duration.

The effect of palonosetron on QTc interval was evaluated in a double blind, randomised, parallel, placebo and positive (moxifloxacin) controlled trial in adult men and women. The objective was to evaluate the ECG effects of IV administered palonosetron at single doses of 0.25, 0.75 or 2.25 mg in 221 healthy subjects. The study demonstrated no effect on QT/QTc interval duration as well as any other ECG interval at doses up to 2.25 mg. No clinically significant changes were shown on heart rate, atrioventricular (AV) conduction and cardiac repolarisation.

Paediatric population

Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV):

The safety and efficacy of Palonosetron i.v at single doses of 3 µg/kg and 10 µg/kg was investigated in the first 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.

The efficacy of Aloxi for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric cancer patients was demonstrated in a second non-inferiority pivotal trial comparing a single intravenous infusion of palonosetron versus an i.v. ondansetron regimen. A total of 493 paediatric patients, aged 64 days to 16.9 years, receiving moderately (69.2%) or highly emetogenic chemotherapy (30.8%) were treated with palonosetron 10 µg/kg (maximum 0.75 mg), palonosetron

20 µg/kg (maximum 1.5 mg) or ondansetron (3 x 0.15 mg/kg, maximum total dose 32 mg) 30 minutes prior to the start of emetogenic chemotherapy during Cycle 1. Most patients were non-naïve to chemotherapy (78.5%) across all treatment groups. Emetogenic chemotherapies administered included doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m²), ifosfamide, cisplatin, dactinomycin, carboplatin, and daunorubicin. Adjuvant corticosteroids, including dexamethasone, were administered with chemotherapy in 55% of patients. The primary efficacy endpoint was Complete Response in the acute phase of the first cycle of chemotherapy, defined as no vomiting, no retching, and no rescue medication in the first 24 hours after starting chemotherapy. Efficacy was based on demonstrating non-inferiority of intravenous palonosetron compared to intravenous ondansetron. Non-inferiority criteria were met if the lower bound of the 97.5% confidence interval for the difference in Complete Response rates of intravenous palonosetron minus intravenous ondansetron was larger than -15%. In the palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg and ondansetron groups, the proportion of patients with CR_{0-24h} was 54.2%, 59.4% and 58.6%. Since the 97.5% confidence interval (stratum adjusted Mantel-Haenszel test) of the difference in CR_{0-24h} between palonosetron 20 µg/kg and ondansetron was [-11.7%, 12.4%], the 20 µg/kg palonosetron dose demonstrated non-inferiority to ondansetron.

While this study demonstrated that paediatric patients require a higher palonosetron dose than adults to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting, the safety profile is consistent with the established profile in adults (see section 4.8). Pharmacokinetic information is provided in section 5.2.

Prevention of Post Operative Nausea and Vomiting (PONV):

Two paediatric trials were performed. The safety and efficacy of Palonosetron i.v at single doses of 1µg/kg and 3µg/kg was compared in the first clinical study in 150 patients in the following age groups, >28 days to 23 months (7 patients), 2 to 11 years (96 patients), and 12 to 16 years of age (47 patients) undergoing elective surgery. No safety concerns were raised in either treatment group. The proportion of patients without emesis during 0-72 hours post-operatively was similar after palonosetron 1 µg/kg or 3 µg/kg (88% vs 84%).

The second paediatric trial was a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, active control, single-dose non-inferiority study, comparing i.v. palonosetron (1 µg/kg, max 0.075 mg) versus I.V. ondansetron. A total of 670 paediatric surgical patients participated, age 30 days to 16.9 years. The primary efficacy endpoint, Complete Response (CR: no vomiting, no retching, and no antiemetic rescue medication) during the first 24 hours postoperatively was achieved in 78.2% of patients in the palonosetron group and 82.7% in the ondansetron group. Given the pre-specified non-inferiority margin of -10%, the stratum adjusted Mantel-Haenszel statistical non-inferiority confidence interval for the difference in the primary endpoint, complete response (CR), was [-10.5, 1.7%], therefore non-inferiority was not demonstrated. No new safety concerns were raised in either treatment group.

Please see section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following intravenous administration, an initial decline in plasma concentrations is followed by slow elimination from the body with a mean terminal elimination half-life of approximately 40 hours. Mean maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC_{0-∞}) are generally dose-proportional over the dose range of 0.3–90 µg/kg in healthy subjects and in cancer patients.

Following intravenous administration of palonosetron 0.25 mg once every other day for 3 doses in 11 testicular cancer patients, the mean (± SD) increase in plasma concentration from Day 1 to Day 5 was 42 ± 34 %. After intravenous administration of palonosetron 0.25 mg once daily for 3 days in 12 healthy subjects, the mean (± SD) increase in plasma palonosetron concentration from Day 1 to Day 3 was 110 ± 45 %.

Pharmacokinetic simulations indicate that the overall exposure ($AUC_{0-\infty}$) of 0.25 mg intravenous palonosetron administered once daily for 3 consecutive days was similar to a single intravenous dose of 0.75 mg, although C_{max} of the 0.75 mg single dose was higher.

Distribution

Palonosetron at the recommended dose is widely distributed in the body with a volume of distribution of approximately 6.9 to 7.9 l/kg. Approximately 62 % of palonosetron is bound to plasma proteins.

Biotransformation

Palonosetron is eliminated by dual route, about 40 % eliminated through the kidney and with approximately 50 % metabolised to form two primary metabolites, which have less than 1 % of the 5HT₃ receptor antagonist activity of palonosetron. *In vitro* metabolism studies have shown that CYP2D6 and to a lesser extent, CYP3A4 and CYP1A2 isoenzymes are involved in the metabolism of palonosetron. However, clinical pharmacokinetic parameters are not significantly different between poor and extensive metabolisers of CYP2D6 substrates. Palonosetron does not inhibit or induce cytochrome P450 isoenzymes at clinically relevant concentrations.

Elimination

After a single intravenous dose of 10 micrograms/kg [¹⁴C]-palonosetron, approximately 80 % of the dose was recovered within 144 hours in the urine with palonosetron representing approximately 40 % of the administered dose, as unchanged active substance. After a single intravenous bolus administration in healthy subjects the total body clearance of palonosetron was 173 ± 73 ml/min and renal clearance was 53 ± 29 ml/min. The low total body clearance and large volume of distribution resulted in a terminal elimination half-life in plasma of approximately 40 hours. Ten percent of patients have a mean terminal elimination half-life greater than 100 hours.

Pharmacokinetics in special populations

Elderly people

Age does not affect the pharmacokinetics of palonosetron. No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

Gender

Gender does not affect the pharmacokinetics of palonosetron. No dosage adjustment is necessary based on gender.

Paediatric population

Single-dose i.v. Aloxi pharmacokinetic data was obtained from a subset of paediatric cancer patients (n=280) that received 10 µg/kg or 20 µg/kg. When the dose was increased from 10 µg/kg to 20 µg/kg a dose-proportional increase in mean AUC was observed. Following single dose intravenous infusion of Aloxi 20 µg/kg, peak plasma concentrations (C_T) reported at the end of the 15 minute infusion were highly variable in all age groups and tended to be lower in patients < 6 years than in older paediatric patients. Median half-life was 29.5 hours in overall age groups and ranged from about 20 to 30 hours across age groups after administration of 20 µg/kg.

The total body clearance (L/h/kg) in patients 12 to 17 years old was similar to that in healthy adults. There are no apparent differences in volume of distribution when expressed as L/kg.

Table 4: Pharmacokinetic Parameters in Paediatric Cancer Patients following intravenous infusion of Aloxi at 20 µg/kg over 15 min and in Adult Cancer Patients receiving 3 and 10 µg/kg palonosetron doses via intravenous bolus.

	Paediatric Cancer Patients ^a				Adults Cancer Patients ^b	
	<2 y	2 to <6 y	6 to <12 y	12 to <17 y	3.0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/L	69.0 (49.5)	103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)	35.8 (20.9)	81.8 (23.9)
t _{1/2} , hours	24.0	28	23.3	30.5	56.4 (5.81)	49.8 (14.4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , L/h/kg	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)	0.10 (0.04)	0.13 (0.05)
Volume of distribution ^{c, d} , L/kg	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)	7.91 (2.53)	9.56 (4.21)

^a PK parameters expressed as Geometric Mean (CV) except for T_{1/2} which is median.

^b PK parameters expressed as Arithmetic mean (SD)

^c Clearance and Volume of distribution in paediatric patients were calculated weight-adjusted from both 10 µg/kg and 20 µg/kg dose groups combined. In adults, different dose levels are indicated in column title.

^d V_{ss} is reported for paediatric cancer patients, whereas V_z is reported for adult cancer patients.

Renal impairment

Mild to moderate renal impairment does not significantly affect palonosetron pharmacokinetic parameters. Severe renal impairment reduces renal clearance, however total body clearance in these patients is similar to healthy subjects. No dosage adjustment is necessary in patients with renal insufficiency. No pharmacokinetic data in haemodialysis patients are available.

Hepatic impairment

Hepatic impairment does not significantly affect total body clearance of palonosetron compared to the healthy subjects. While the terminal elimination half-life and mean systemic exposure of palonosetron is increased in the subjects with severe hepatic impairment, this does not warrant dose reduction.

5.3 Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Non-clinical studies indicate that palonosetron, only at very high concentrations, may block ion channels involved in ventricular de- and re-polarisation and prolong action potential duration.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Only limited data from animal studies are available regarding the placental transfer (see section 4.6).

Palonosetron is not mutagenic. High doses of palonosetron (each dose causing at least 30 times the human therapeutic exposure) applied daily for two years caused an increased rate of liver tumours, endocrine neoplasms (in thyroid, pituitary, pancreas, adrenal medulla) and skin tumours in rats but not in mice. The underlying mechanisms are not fully understood, but because of the high doses employed and since Aloxi is intended for single application in humans, these findings are not considered relevant for clinical use.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Disodium edetate
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

5 years.
Upon opening of the vial, use immediately and discard any unused solution.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass vial with chlorobutyl siliconised rubber stopper and aluminium cap.
Available in packs of 1 vial containing 5 ml of solution.

6.6 Special precautions for disposal

Single use only, any unused solution should be discarded.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/04/306/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 March 2005

Date of latest renewal: 23 March 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RETRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETNG
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RETRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Aloxi solution for injection: Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

Aloxi soft capsules: Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Aloxi 250 micrograms solution for injection
Palonosetron (as hydrochloride)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of solution contains 50 micrograms palonosetron (as hydrochloride).
Each vial of 5 ml of solution contains 250 micrograms palonosetron (as hydrochloride).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains mannitol, disodium edetate, sodium citrate, citric acid monohydrate, water for injections, sodium hydroxide and hydrochloric acid.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 x 5 ml vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Intravenous use
Single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

Any unused solution should be discarded.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/306/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included>

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Aloxi 250 micrograms solution for injection
Palonosetron
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

5 ml

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Aloxi 250 micrograms solution for injection Palonosetron

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Aloxi is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Aloxi
3. How you are given Aloxi
4. Possible side effects
5. How to store Aloxi
6. Contents of the pack and other information

1. What Aloxi is and what it is used for

Aloxi contains the active substance palonosetron. This belongs to a group of medicines called ‘serotonin (5HT₃) antagonists’.

Aloxi is used in adults, adolescents and children over one month of age to help stop you feeling or being sick (nausea and vomiting) when having cancer treatments called chemotherapy.

It works by blocking the action of a chemical called serotonin, which can cause you to feel sick or to vomit.

2. What you need to know before you are given Aloxi

Do not take Aloxi if:

- you are allergic to palonosetron or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

You will not be given Aloxi if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given this medicine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Aloxi if:

- you have a blocked bowel or have had repeated constipation in the past
- you have had heart problems or heart problems run in your family, such as changes in your heart beat (‘QT prolongation’)
- you have an imbalance of certain minerals in your blood which has not been treated - such as potassium and magnesium.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before you are given Aloxi.

Other medicines and Aloxi

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. In particular, tell them if you are taking the following medicines:

Medicines for depression or anxiety

Tell your doctor or nurse if you are taking any medicines for depression or anxiety, including:

- medicines called SSRIs ('selective serotonin reuptake inhibitors') – such as fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram
- medicines called SNRIs ('serotonin noradrenaline reuptake inhibitors') – such as venlafaxine, duloxetine (can lead to the development of serotonin syndrome and should be used with caution).

Medicines that can affect your heart beat

Tell your doctor or nurse if you are taking any medicines that affect your heart beat – this is because they could cause a heart beat problem when taken with Aloxi. This includes:

- medicines for heart problems such as amiodarone, nicardipine, quinidine
- medicines for infections such as moxifloxacin, erythromycin
- medicines for serious mental health problems such as haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine
- a medicine for feeling or being sick (nausea and vomiting) called domperidone.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before taking Aloxi – this is because these medicines could cause a heart beat problem when taken with Aloxi.

Pregnancy

If you are pregnant or think you might be pregnant, your doctor will not give you Aloxi unless it is clearly necessary. This is because we do not know if Aloxi may harm the baby.

Ask your doctor or nurse for advice before being given this medicine if you are pregnant or think you might be.

Breast-feeding

It is not known if Aloxi is found in breast milk.

Ask your doctor or nurse for advice before being given this medicine if you are breast-feeding.

Driving and using machines

You may feel dizzy or tired after being given this medicine. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Aloxi contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How you are given Aloxi

Aloxi is normally given by a doctor or nurse.

- You will be given the medicine about 30 minutes before the start of chemotherapy.

Adults

- The recommended dose of Aloxi is 250 micrograms.
- It is given as an injection into a vein.

Children and young people (aged 1 month to 17 years)

- The doctor will work out the right dose based on bodyweight.
- The maximum dose is 1500 micrograms.

- Aloxi will be given as a drip (a slow infusion into a vein).

It is not recommended you are given Aloxi in the days following chemotherapy unless you are going to have another chemotherapy cycle.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine:

Serious side effects

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects:

- allergic reaction - the signs may include swelling of the lips, face, tongue or throat, having difficulty breathing or collapsing, an itchy, lumpy rash (hives). This is very rare: may affect up to 1 in 10,000 people.

Tell your doctor straight away if you notice any of the serious side effects listed above.

Other side effects

Tell your doctor if you notice any of the following side effects:

Adults

Common: may affect up to 1 in 10 people

- headache, feeling dizzy,
- constipation, diarrhoea.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- change in the colour of the vein and veins becoming larger
- feeling happier than usual or feeling anxious
- feeling sleepy or trouble sleeping
- decrease or loss of appetite
- weakness, feeling tired, fever or flu like symptoms
- numbness, burning, prickling or tingling sensations on the skin
- itchy skin rash
- impaired vision or eye irritation
- motion sickness
- ringing in the ear
- hiccups, passing wind (flatulence), dry mouth or indigestion
- abdominal (stomach) pain
- difficulty passing water (urinating)
- joint pain.

Tell your doctor if you notice any of the side effects listed above.

Uncommon side effects shown in tests: may affect up to 1 in 100 people

- high or low blood pressure
- abnormal heart rate or lack of blood flow to the heart
- abnormally high or low levels of potassium in the blood
- high levels of sugar in the blood or sugar in the urine
- low levels of calcium in the blood

- high levels of the pigment bilirubin in the blood
- high levels of certain liver enzymes
- ECG (electrocardiogram) abnormalities ('QT prolongation').

Very rare: may affect up to 1 in 10,000 people

- Burning, pain or redness at the injection site

Children and young people

Common: may affect up to 1 in 10 people

- headache.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- dizziness
- jerky body movements
- abnormal heart rate
- coughing or shortness of breath
- nosebleed
- itchy skin rash or hives
- fever
- pain at the site of infusion.

Tell your doctor if you notice any of the side effects listed above.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Aloxi

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special storage conditions.
- Single use only, any unused solution should be disposed of.

6. Contents of the pack and other information

What Aloxi contains

- The active substance is palonosetron (as hydrochloride). Each ml of solution contains 50 micrograms palonosetron. Each vial of 5 ml of solution contains 250 micrograms of palonosetron.
- The other ingredients are mannitol, disodium edetate, sodium citrate, citric acid monohydrate, water for injections, sodium hydroxide and hydrochloric acid.

What Aloxi looks like and contents of the pack

Aloxi solution for injection is a clear, colourless solution and is supplied in a pack of one Type I glass vial with chlorobutyl siliconised rubber stopper and aluminium cap, which contains 5 ml of the solution. Each vial contains one dose.

Available in packs of 1 vial containing 5 ml of solution.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.,
Damastown,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Ireland.

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

ANNEX I
製品特性概要 (SmPC)

1. 製品名

Aloxi250 µg注射液

2. 組成・性状

本剤は溶液1 mL中にパロノセトロン塩酸塩（パロノセトロンとして50 µg）を含有する。
本剤は溶液5 mLの各バイアルにパロノセトロン塩酸塩（パロノセトロンとして250 µg）を含有する。

添加剤の一覧については6.1項を参照のこと。

3. 剤形

注射液

無色澄明な水溶液

4. 臨床的特徴

4.1 適応

Aloxiの成人に対する適応は以下の通りである。

- 高度催吐性がん化学療法に伴う急性期の悪心・嘔吐の予防
- 中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防

Aloxiは生後1ヵ月以上の小児患者に対して、以下の目的で使用する。

- 高度催吐性がん化学療法に伴う急性期の悪心・嘔吐の予防、並びに中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防

4.2 用法・用量

Aloxiはがん化学療法投与前にのみ使用すること。本剤は適切な医学的管理下で医療従事者が投与すること。

用量

成人

がん化学療法投与開始の約30分前に、パロノセトロン250 µgを単回静脈内ボース投与する。Aloxiは、30秒以上かけて投与すること。

Aloxiの高度催吐性化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防効果は、化学療法前にコルチコステロイドを追加投与することで向上する。

高齢者

高齢者に対する用量調節は不要である。

小児

小児及び青年（生後1ヵ月～17歳）：

がん化学療法投与約30分前から、パロノセトロン20 µg/kg（最大総投与量は1500 µgを超えないこと）を15分かけて単回静脈内投与（点滴静注）する。

生後1ヵ月未満の小児におけるAloxiの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。2歳未満の小児の悪心・嘔吐の予防に対してAloxiを使用したときのデータは少ない。

肝機能障害

肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。

腎機能障害

腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。

血液透析を受けている末期腎機能障害患者に関するデータは得られていない。

投与方法

静脈内投与

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症

4.4 使用上の特別な警告及び注意

パロノセトロンによって大腸通過時間が延長する可能性があるため、便秘の既往や亜急性腸閉塞の徴候がある患者は投与後のモニタリングが必要である。パロノセトロン750 µgの投与で宿便性閉塞を起こし、治療のための入院を必要とした便秘の症例が2例報告されている。

試験を行ったすべての用量レベルにおいて、パロノセトロンは臨床的に意味のあるQTc間隔延長を起こさなかった。パロノセトロンのQT/QTcへの影響に関する明確なデータを得るために、健康成人を対象とした特異的ThoroughQT/QTc試験を実施した（5.1項参照）。

しかし、他の5-HT₃拮抗薬と同様に、QT間隔延長を起こしたことがある又は起こす可能性のある患者への投与には注意が必要である。これらの条件には、QT延長、電解質異常、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、伝導障害の既往歴又は家族歴を有する患者並びにQT延長又は電解質異常を引き起こす抗不整脈薬又は他の医薬品を服用している患者が含まれる。低カルシウム血症及び低マグネシウム血症は、5-HT₃拮抗薬の投与前に補正する。

5-HT₃拮抗薬の単独投与又は他のセロトニン作動薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）等〕との併用投与によるセロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群様症状の有無について患者を適切に観察することが望ましい。

別のがん化学療法投与を併用しない場合、がん化学療法後の数日間は悪心・嘔吐の予防又は治療のためにAloxiは使用されるべきではない。

本剤のナトリウム含有量は1バイアル当たり1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にナトリウムは含まれていない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

パロノセトロンは主としてCYP2D6により代謝され、CYP3A4及びCYP1A2アイソザイムによるわずかな関与が認められる。*in vitro*試験によれば、パロノセトロンは、臨床上意味のある濃度においてシトクロムP450分子種を抑制も誘導もしない。

化学療法剤

前臨床試験において、パロノセトロンは試験対象となった5種類の化学療法剤（シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキシソルビシン及びマイトマイシンC）の抗腫瘍活性を抑制しなかった。

メトクロプラミド

臨床試験において、パロノセトロン単回静脈内投与とメトクロプラミド（CYP2D6阻害剤）経口投与の定常状態の濃度との間に意味のある薬物動態的相互作用は認められなかった。

CYP2D6誘導剤と阻害剤

ポピュレーション・ファーマコキネティクス解析において、CYP2D6誘導剤（デキサメタゾンやリファンピシン）及び阻害剤（アミオダロン、セレコキシブ、クロルプロマジン、シメチジン、ドキシソルビシン、フルオキセチン、ハロペリドール、パロキセチン、キニジン、ラニチジン、リトナビル、セルトラリン又はテルビナフィンなど）と併用時のパロノセトロンのクリアランスに意味のある作用は認められなかった。

コルチコステロイド

パロノセトロンは、コルチコステロイドと安全に併用されている。

セロトニン作動薬（SSRI、SNRI等）

5-HT₃拮抗薬と他のセロトニン作動薬（SSRI、SNRI等）を併用した際に、セロトニン症候群が発現したとの報告がある。

その他の医薬品

パロノセトロンは、鎮痛薬、鎮吐薬/制吐薬、鎮痙薬及び抗コリン薬と安全に併用されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

パロノセトロンにおいては、妊婦への曝露に関する臨床データはない。動物試験からは、妊娠、胚/胎児の発達、分娩又は出生後の発育に関する直接又は間接的な有害作用は認められていない。胎盤移行については動物試験から得られる限られたデータのみがある（5.3項参照）。

ヒトの妊娠時におけるパロノセトロンの使用経験はない。したがって、医師が投与を必須と認めない限り、妊婦へのパロノセトロンの投与は控えるべきである。

授乳

パロノセトロンの乳汁中への移行に関するデータはないため、投与期間中は授乳を中止すること。

受胎能

パロノセトロンが受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。
パロノセトロンは浮動性めまい、傾眠又は疲労を誘発する恐れがあるため、自動車運転及び機械の操作を行う際には患者は注意を要する。

4.8 望ましくない副作用

成人を対象とした250 µg投与での臨床試験（対象患者数計633例）において、最も頻繁に認められた副作用のうち、薬剤との可能性あり以上の副作用は、頭痛（9%）と便秘（5%）であった。

各臨床試験では、薬剤との関連が可能性あり又は多分関係ありと考えられる下記のような副作用が認められた。これらを、common（1%～10%未満）とuncommon（0.1%～1%未満）とに分けた。Very rare（0.01%未満）な副作用が市販後に報告された。
重篤度の高い順に、各頻度別の副作用を以下に示す。

器官別分類	CommonARs (>1/100 to <1/10)	UncommonARs (>1/1,000 to <1/100)	Very rare ARs [○] (<1/10,000)
免疫系障害			過敏症、アナフィラキシー、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応及びショック
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、代謝障害、低カルシウム血症、低カリウム血症、食欲不振、高血糖、食欲減退	
精神障害		不安、多幸感	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠、不眠症、錯感覚、過眠症、末梢感覚性ニューロパチー	
眼障害		眼刺激、弱視	
耳及び迷路障害		乗り物酔い、耳鳴	
心臓障害		頻脈、徐脈、期外収縮、心筋虚血、洞性頻脈、洞性不整脈、上室性期外収縮	
血管障害		低血圧、高血圧、静脈退色、静脈拡張	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり	
胃腸障害	便秘、下痢	消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、鼓腸	
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害		アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
腎及び尿路障害		尿閉、糖尿	
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、発熱、疲労、熱感、インフルエンザ様症状	注射部位反応*
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇、心電図QT延長	

○市販後の使用経験から

* 灼熱感、硬結、不快感及び疼痛を含む

小児

中等度又は高度催吐性化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に関する小児臨床試験では、患者402例にパロノセトロン（3、10又は20 µg/kg）を単回投与した。以下のcommon又はuncommonの副作用がパロノセトロンで報告されたが、1%を超える頻度で報告されたものはなかった。

器官別分類	commonARs (>1/100 to <1/10)	uncommonARs (>1/1,000 to <1/100)
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、ジスキネジア
心臓障害		心電図QT延長 伝導障害、洞性頻脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、鼻出血
皮膚及び皮下組織障害		アレルギー性皮膚炎、そう痒症、皮膚障害、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、注入部位疼痛、注入部位反応、疼痛

4サイクル以上投与したがん化学療法にパロノセトロンを投与した小児患者で副作用を評価した。

副作用疑いの報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に観察できる。医療従事者は、付録Vに掲載されている国の報告制度を介して副作用疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与の報告例はない。

成人を対象とした臨床試験では最大6 mgの用量が使用された。最大用量群の副作用発現率は他の用量群と同様であり、用量反応性は認められなかった。もしAloxiを過量投与した場合には、支持療法にて対処すること。透析試験は実施されていないものの、パロノセトロンの分布容積が大きいいため、透析はAloxi 過量投与に対する効果的な治療法ではないと考えられる。

小児

小児を対象とした臨床試験では過量投与の報告例はない。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬物治療群：鎮吐薬及び制吐剤、セロトニン（5-HT₃）拮抗薬。ATCコード：A04AA05

パロノセトロンは、5-HT₃受容体の選択的高親和性の受容体拮抗薬である。

中等度催吐性化学療法（シスプラチン50 mg/m²以下、カルボプラチン、シクロホスファミド1,500 mg/m²以下及びドキシソルビシン25 mg/m²超を含む）を受ける患者計1,132例を対象とした2つの無作為化二重盲検比較試験において、デキサメタゾンなしで第1日に静脈内投与して、パロノセトロン250 µg及び750 µgとオンダンセトロン32 mg（半減期4時間）又はドラセトロン100 mg（半減期7.3時間）を比較した。

高度催吐性化学療法（シスプラチン60 mg/m²以上、シクロホスファミド1,500 mg/m²超及びダカルバジンを含む）を受けている患者計667例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、第1日に静脈内投与して、パロノセトロン250 µg及び750 µgとオンダンセトロン32 mgを比較した。デキサメタゾンは患者の67%に対して、化学療法前に予防的に投与した。

これらのピボタル試験は、遅発期の悪心・嘔吐に対するパロノセトロンの有効性評価を目的としたものではない。投与後0～24時間、24～120時間及び0～120時間の間において制吐作用を観察した。

中等度催吐性化学療法及び高度催吐性化学療法の試験の結果を以下の表に要約する。

パロノセトロンは中等度及び高度催吐性いずれの場合においても急性期嘔吐において、対照薬に対して非劣性を示した。

複数サイクルにおけるパロノセトロンの有効性は比較対照臨床試験では証明されていないものの、上記の3本の臨床第3相試験に登録された患者875例は非盲検の安全性試験に継続参加し、化学療法を最大9サイクル行い、パロノセトロン750 µgの投与を受けた。全てのサイクルにおいて全体的な安全性が確認された。

表1： オンダンセトロン対照の中等度催吐性化学療法試験において効果を示した患者の割合^a（投与群及び時間ごと）

	Aloxi 250 µg (n=189)	オンダンセ トロン32 mg (n=185)	Δ	
	%	%	%	
完全抑制（嘔吐も制吐処置もなし）			97.5%信頼区間（CI）^b	
0-24時間	81.0	68.6	12.4	[1.8 %, 22.8 %]
24-120時間	74.1	55.1	19.0	[7.5 %, 30.3 %]
0-120時間	69.3	50.3	19.0	[7.4 %, 30.7 %]
完全制御（完全抑制かつ悪心なし又は軽度の悪心）			p値^c	
0-24時間	76.2	65.4	10.8	有意差なし
24-120時間	66.7	50.3	16.4	0.001
0-120時間	63.0	44.9	18.1	0.001
悪心なし（Likert尺度）			p値^c	
0-24時間	60.3	56.8	3.5	有意差なし
24-120時間	51.9	39.5	12.4	有意差なし
0-120時間	45.0	36.2	8.8	有意差なし

^a Intent-to-treatコホート

^b 本試験は非劣性の検証を目的とした。下限値が-15%を超えた場合に、Aloxiと対照薬との間の非劣性を示している。

^c カイ二乗検定。有意レベルα=0.05

表2： ドラセトロン対照の中等度催吐性化学療法試験において効果を示した患者の割合^a（投与群及び時間ごと）

	Aloxi 250 µg (n=185)	ドラセトロン 100 mg (n=191)	Δ	
	%	%	%	
完全抑制（嘔吐も制吐処置もなし）			97.5% CI^b	
0～24時間	63.0	52.9	10.1	[-1.7 %, 21.9 %]
24～120時間	54.0	38.7	15.3	[3.4 %, 27.1 %]
0～120時間	46.0	34.0	12.0	[0.3 %, 23.7 %]
完全制御（完全抑制かつ悪心なし又は軽度の悪心）			p値^c	
0～24時間	57.1	47.6	9.5	有意差なし
24～120時間	48.1	36.1	12.0	0.018
0～120時間	41.8	30.9	10.9	0.027
悪心なし（Likert尺度）			p値^c	
0～24時間	48.7	41.4	7.3	有意差なし
24～120時間	41.8	26.2	15.6	0.001
0～120時間	33.9	22.5	11.4	0.014

^a Intent-to-treatコホート

^b 本試験は非劣性の検証を目的とした。下限が-15%を超えた場合に、Aloxiと対照薬との間の非劣性を示している。

^c カイ二乗検定。有意水準は $\alpha=0.05$ 。

表3： オンダンセトロン対照の高度催吐性化学療法試験において効果を示した患者の割合^a（投与群及び時間ごと）

	Aloxi250 µg (n=223)	オンダンセ トロン32 mg (n=221)	Δ	
	%	%	%	
完全抑制（嘔吐も制吐処置もなし）				97.5% CI^b
0～24時間	59.2	57.0	2.2	[-8.8 %, 13.1 %]
24～120時間	45.3	38.9	6.4	[-4.6 %, 17.3 %]
0～120時間	40.8	33.0	7.8	[-2.9 %, 18.5 %]
完全制御（完全抑制かつ悪心なし又は軽度の悪心）				p値^c
0～24時間	56.5	51.6	4.9	有意差なし
24～120時間	40.8	35.3	5.5	有意差なし
0～120時間	37.7	29.0	8.7	有意差なし
悪心なし（Likert尺度）				p値^c
0～24時間	53.8	49.3	4.5	有意差なし
24～120時間	35.4	32.1	3.3	有意差なし
0～120時間	33.6	32.1	1.5	有意差なし

^a Intent-to-treatコホート

^b 本試験は非劣性の検証を目的とした。下限値が-15%を超えた場合に、Aloxiと対照薬との間の非劣性を示している。

^c カイ二乗検定。有意レベルは $\alpha=0.05$ 。

がん化学療法に起因する悪心・嘔吐（CINV）を対象とした臨床試験において、血圧、心拍数、QTcなどのECGパラメータに対するパロノセトロンの影響は、オンダンセトロン及びドラセトロンとほぼ同じであった。非臨床試験において、パロノセトロンには心室の脱分極及び再分極に参与するイオンチャネルを遮断し、活動電位持続時間を延長させる能力がある。パロノセトロン投与時のQTc間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人男女を対象とした二重盲検並行比較対照試験を、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン）対照試験において評価した。その目的は、健康成人221例にパロノセトロン0.25、0.75又は2.25 mgの各用量でパロノセトロンを単回静脈内投与したときのECGに対する影響を評価することであった。本試験により、2.25 mgまでの用量では、QT/QTc間隔及びその他のECG間隔に対する影響はなかったことが実証された。心拍数、房室（AV）伝導及び心再分極に臨床的に重要な変化は認められなかった。

小児

がん化学療法に起因する悪心・嘔吐（CINV）の予防：

最初の臨床試験では、高度又は中等度催吐性化学療法を受けている生後28日超～23ヵ月（12例）、2～11歳（31例）及び12～17歳（29例）の患者72例を対象として、3 µg/kg及び10 µg/kgの単回静脈内投与におけるパロノセトロン安全性と有効性を検討した。いずれの用量でも安全性の懸念は認められなかった。有効性の主要評価項目は、化学療法投与後24時間以内の完全抑制率（CR：嘔吐の発現なし、かつ制吐処置なしと定義）とした。パロノセトロン10 µg/kg投与後の有効性は、パロノセトロン3 µg/kgと比較したとき、それぞれ54.1%及び37.1%であった。

小児がん患者に対する化学療法に起因する悪心・嘔吐の予防としてのAloxiの有効性は、パロノセトロン単回静脈内投与とオンダンセトロン静脈内投与を比較した2回目の非劣性ピボタル試験において実証された。中等度（69.2%）又は高度（30.8%）催吐性化学療法を受ける生後64日～16.9歳の小児患者計493例に対して、サイクル1の催吐性化学療法投与30分前にパロノセトロン10 µg/kg（最大0.75 mg）及びパロノセトロン20 µg/kg（最大1.5 mg）又はオンダンセトロン（3 × 0.15 mg/kg、最大総投与量32 mg）を投与した。

全投与群を通じて、ほとんどの被験者（78.5%）に化学療法投与歴があった。催吐性化学療法として、ドキソルビシン、シクロホスファミド（1500 mg/m²未満）、イホスファミド、シスプラチン、ダクチノマイシン、カルボプラチン及びダウノルビシンを投与した。患者の55%に対しては、化学療法時にデキサメタゾンを含むコルチコステロイドを併用した。有効性の主要評価項目は、化学療法1サイクル投与後の急性期の完全抑制率とし、化学療法開始後24時間以内に嘔吐なし、むかつきなし、かつ制吐処置なしと定義した。有効性は、オンダンセトロン静脈内投与と比較してパロノセトロン静脈内投与が非劣性であるとの実証に基づいていた。パロノセトロン静脈内投与とオンダンセトロン静脈内投与との完全抑制率の差の97.5%信頼区間の下限が-15%を超える場合、非劣性基準に適合した。パロノセトロン10 µg/kg、20 µg/kg及びオンダンセトロン群では、CR_{0-24h}を示す患者の割合は、それぞれ54.2%、59.4%及び58.6%であった。パロノセトロン20 µg/kgとオンダンセトロンとの間のCR_{0-24h}の差の97.5%信頼区間（層調整済みMantel-Haenszel検定）は[-11.7%, 12.4%]であったことから、パロノセトロン20 µg/kgの用量では、オンダンセトロンに対する非劣性を示した。

この試験では、小児患者に対しては化学療法に伴う悪心・嘔吐を予防するために成人より高い用量のパロノセトロンが必要であることが示されたが、安全性プロファイルは成人において確立されているプロファイルと一致している（4.8項参照）。薬物動態に関する情報を5.2項に示す。

術後の悪心・嘔吐（PONV）の予防：

小児を対象とした2試験を実施した。最初の臨床試験では、待機的手術を受ける生後28日超～23ヵ月（7例）、2～11歳（96例）及び12～16歳（47例）の患者150例を対象として、パロノセトロンを単回静脈内投与したときの安全性と有効性を1 µg/kgと3 µg/kgの用量で比較検討した。いずれの投与群でも安全性の懸念は認められなかった。術後0～72時間に嘔吐がなかった患者の割合は、パロノセトロン1 µg/kgと3 µg/kgでほぼ同じであった（88%対84%）。小児を対象とした2番目の試験は、パロノセトロン静脈内投与（1 µg/kg、最大0.075 mg）とオンダンセトロン静脈内投与とを比較する多施設共同、二重盲検、並行群間比較、ダブルダミー、無作為化、実薬対照、単回投与非劣性試験であった。生後30日～16.9歳の小児外科患者670例が参加した。有効性の主要評価項目である術後24時間以内の完全抑制率（CR：嘔吐なし、むかつきなし、かつ制吐処置なし）は、パロノセトロン群の患者の78.2%、オンダンセトロン群の患者の82.7%に認められた。事前に規定した非劣性マージンを-10%としたとき、主要評価項目である完全抑制率（CR）の差の層調整済みMantel-Haenszel統計学的非劣性信頼区間は[-10.5, 1.7%]であったため、非劣性は示されなかった。いずれの投与群でも新たな安全性の懸念は認められなかった。

小児への投与に関する情報は4.2項を参照のこと。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

静脈内投与後、血漿中濃度は初期に低下し、その後緩徐に体内から消失する。終末相の消失半減期は約40時間である。

最高血漿中濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は、健康被験者とがん患者いずれも0.3～90 µg/kgの用量範囲で概ね用量比例性を示した。

11例の精巣癌患者にパロノセトロン0.25 mgを隔日3回、静脈内投与した後、1日目から5日目までの血漿中濃度の平均（±SD）上昇率は42±34%であった。12名の健康成人へパロノセトロン0.25 mgを1日1回3日間連日静脈内投与後、1日目から3日目までの血漿中パロノセトロン濃度の平均（±SD）上昇率は、110±45%であった。

薬物動態のシミュレーションでは、パロノセトロン0.75mg単回投与の C_{max} が高かったが、パロノセトロン0.25 mgを1日1回3日間連続静脈内投与の $AUC_{0-\infty}$ は、0.75 mgの単回静脈内投与の $AUC_{0-\infty}$ と同様であることを示した。

分布

推奨用量でパロノセトロンが、体内の広範囲に分布し、分布容積は約6.9～7.9 L/kgであった。パロノセトロンの約62%が血漿蛋白に結合する。

生体内変化

パロノセトロンは2相性で排泄され、約40%が腎臓を通じて排泄され、約50%が代謝されて2つの主要代謝物になる。これら代謝物の活性はパロノセトロンの5-HT₃受容体拮抗活性の1%にも達しない。*in vitro*代謝試験から、パロノセトロンの代謝には、CYP2D6が関与しており、程度は低いものの、CYP3A4及びCYP1A2アイソザイムも関与することが明らかになっている。しかし、CYP2D6基質の代謝能の低い患者と高い患者で、パロノセトロンの薬物動態パラメータに違いはなかった。パロノセトロンは、臨床用量付近の濃度ではシトクロムP450アイソザイムを阻害も誘導もしない。

排泄

¹⁴C標識-パロノセトロン10 µg/kgを単回静脈内投与した結果、投与後144時間までに投与量の約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。健康成人に単回静脈内ボーラス投与後、パロノセトロンの全身クリアランスは173±73 mL/分で、腎クリアランスは53±29 mL/分であった。全身クリアランスが低く、分布容積が大きいため、パロノセトロンの終末相の血漿消失半減期は約40時間となった。終末相の消失半減期の平均が100時間を超えていた患者が10%いた。

特定な背景を有する患者における薬物動態

高齢者

年齢はパロノセトロンの薬物動態に影響しない。高齢の患者に対する用量調整は不要である。

性別

性別はパロノセトロンの薬物動態に影響しない。性別に関する用量調整は不要である。

小児

10 µg/kg又は20 µg/kgを投与された一部の小児がん患者（280例）から、Aloxi 単回静脈内投与に関する薬物動態データが得られた。用量を10 µg/kgから20 µg/kgに増量すると、平均AUCが用量比例的に上昇した。Aloxi 20 µg/kgを単回静脈内注入（点滴静注）し、15分間注入終了時に報告された最高血漿中濃度（ C_T ）は、すべての年齢群で大きなばらつきがあり、6歳未満の患者では6歳以上の小児患者よりも低い傾向があった。20 µg/kg投与後の半減期の中央値は年齢群全体で29.5時間であり、年齢群全体で約20時間から30時間の範囲であった。

12歳以上17歳以下の患者における全身クリアランス（L/h/kg）は健康成人とほぼ同じであった。L/kgで表した場合、分布容積に明らかな差はない。

表4：小児がん患者にAloxi 20 µg/kgを15分間かけて静脈内投与した後の薬物動態パラメータと成人がん患者にパロノセトロン3 µg/kg及び10 µg/kgを静脈内投与した後の薬物動態パラメータ

	小児がん患者 ^a				成人がん患者 ^b	
	2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 17歳未満	3.0 µg/kg	10 µg/kg
	3例	5例	7例	10例	6例	5例
AUC _{0-∞} (h・µg/L)	69.0 (49.5)	103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)	35.8 (20.9)	81.8 (23.9)
t _{1/2} (時間)	24.0	28	23.3	30.5	56.4 (5.81)	49.8 (14.4)
	6例	14例	13例	19例	6例	5例
クリアランス ^c (L/h/kg)	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)	0.10 (0.04)	0.13 (0.05)
分布容積 ^{c, d} (L/kg)	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)	7.91 (2.53)	9.56 (4.21)

^a PKパラメータは幾何平均値 (CV) で示すが、t_{1/2}は中央値である。

^b 算術平均値 (SD) で表したPKパラメータ

^c 小児患者におけるクリアランス及び分布容積は、10 µg/kg投与群と20 µg/kg投与群を合わせて体重で補正して算出した。成人では、異なる用量レベルを列の見出しに示す。

^d 小児がん患者についてV_{ss}を、成人がん患者についてV_zを記述する。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害は、パロノセトロンの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさない。重症の腎機能障害は腎クリアランスを低下させるものの、このような患者の全身クリアランスは健康成人と同様である。腎機能障害患者に対する用量調整は不要である。血液透析患者における薬物動態のデータは得られていない。

肝機能障害

健康成人と比較した場合、肝機能障害はパロノセトロンの全身クリアランスに有意な影響を及ぼさなかった。重症の肝機能障害患者において、パロノセトロンの終末相消失半減期及び平均全身曝露量が増加するが、用量減量の妥当性を裏付けるものではない。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験における影響は、ヒトでの最大曝露量を十分に超える量の曝露で認められており、臨床使用との関連性はほとんど示唆されない。

非臨床試験では、パロノセトロンは、極めて高濃度時のみ、心室の脱分極及び再分極に関するイオンチャネルを遮断し、活動電位持続時間を延長させることを示している。

動物試験では、妊娠時、胚/胎児成長、分娩あるいは出生後の発育について直接又は間接的な有害作用は示していない。胎盤移行に関しては動物試験から得られる限られたデータのみがある (4.6項参照)。

パロノセトロンは変異原性がない。高用量のパロノセトロン（ヒトの臨床での曝露量の少なくとも30倍相当）を2年間毎日使用した結果、ラットでは、肝腫瘍、内分泌腫瘍（甲状腺、下垂体、膵臓、副腎髄質）、皮膚腫瘍の発症率が増加したが、マウスでは上昇しなかった。その発症機序は十分に解明されていないが、高用量が使用されていることと、Aloxiがヒトでは単回での投与を目的とする点から、これらの所見がAloxiの臨床使用に関連性するとは考えられない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

マンニトール
エデト酸ナトリウム
クエン酸ナトリウム
クエン酸一水和物
水酸化ナトリウム（pH調整用）
塩酸（pH調整用）
注射用水

6.2 配合禁忌

この医薬品は、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

5年
バイアルの開封後は直ちに使用し、未使用の溶液は廃棄すること。

6.4 貯法上の留意点

この医薬品は特殊な保管条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容物

クロロブチルシリコンゴム栓とアルミニウムキャップ付きタイプIのガラスバイアル。
5mLの溶液を含有する1バイアル入りパック。

6.6 廃棄上の留意点

単回使用とし、未使用の溶液は廃棄する。
未使用の製品又は廃棄物は、各地の要件に従って廃棄する。

7. 医薬品市販承認取得者

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/04/306/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2005年3月22日

最終更新日：2010年3月23日

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト<http://www.ema.europa.eu>に掲載されている。

ANNEX II

- A. バッチ出荷の代表医薬品製造承認取得者
- B. 供給及び使用に関する基準又は制約
- C. 医薬品販売承認取得者に課せられたその他の基準及び要件
- D. 本医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制約

A. バッチ出荷の代表医薬品製造承認取得者

バッチ出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown, Mulhuddart, Dublin 15

Ireland

B. 供給及び使用に関する基準又は制約

Aloxi 注射液：処方せん医薬品（Annex I：製品特性概要 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- ・ 定期的安全性最新報告

医薬品販売承認取得者は、指令 2001/83/EC の第 107c(7)条の規定により提供されかつ欧州医薬品のウェブポータル上で公開される EU 基準日のリスト（EURD リスト）に記載の要件に基づいて本剤の定期的安全性最新報告を提出すること。

D. 本医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制約

- ・ 医薬品リスク管理計画（RMP）

医薬品販売承認取得者は市販承認申請モジュール 1.8.2 に示す合意された RMP 及び合意された RMP のその後の更新に詳述する医薬品安全性監視の活動及び治療介入を実施する。

更新された RMP は以下の場合に提出されなければならない。

- ・ 欧州医薬品庁（EMA）からの要求があった場合
- ・ 特に現行のベネフィット・リスクプロファイルに大きな影響を及ぼす可能性のある新たな情報が得られた結果、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化）マイルストーンが達成された結果として RMP に変更が生じた場合。

定期的安全性最新報告（PSUR）の提出日及び RMP の更新日が重なった場合は、同時に提出することができる。

ANNEX III
表示事項及び添付文書

A. 表示事項

外装の記載事項

外箱

1. 医薬品名

Aloxi 250 µg 注射液

パロノセトロン（塩酸塩として）

2. 有効成分の記述

溶液 1 mL 中にパロノセトロン塩酸塩（パロノセトロンとして 50 µg）を含有する.

溶液 5 mL バイアル中にパロノセトロン塩酸塩（パロノセトロンとして 250 µg）を含有する.

3. 添加剤リスト

添加剤としてマンニトール，エデト酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム，クエン酸一水和物，注射用水，水酸化ナトリウム，塩酸を含む.

4. 剤形及び内容

注射液

1 x 5 mL バイアル

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと.

静脈内投与

単回使用のみ.

6. 特別な警告 本剤を小児の手の届かない所かつ目の触れない場所に保管すること

小児の手の届かない所かつ目の触れない場所に保管すること.

7. その他の特別な警告 必要な場合

8. 使用期限

EXP :

9. 特別な保管条件

10. 未使用製品又は本剤由来の廃棄物の廃棄処理に関する特別な注意，該当する場合

未使用の溶液は廃棄すること.

11. 販売承認取得者の名称及び住所

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ireland

12. 販売承認番号

EU/1/04/306/001

13. バッチ番号

ロット

14. 供給に関わる一般分類

処方せん医薬品

15. 使用説明書

16. 点字情報

17. 固有識別子 — 2D バーコード

<2D barcode carrying the unique identifier included>

18. 固有識別子 — 可読データ

PC:

SN:

NN:

小型の直接包装単位のバイアルに最低限表示する項目

1. 医薬品の名称及び投与経路

Aloxi 250 µg 注射液

パロノセトロン

静脈内投与

2. 用法

使用前に添付文書を読むこと.

3. 使用期限

EXP:

4. バッチ番号

ロット

5. 重量, 容量又は単位ごとの含量

5 mL

B. 添付文書

添付文書：使用者のための情報

Aloxi 250 µg 注射液

パロノセトロン

Aloxi の使用を開始する前にこのリーフレットの内容のすべてをよくお読み下さい。重要な情報を記載しています。

- ・ このリーフレットは保管しておいて下さい。再度読み直すことが必要になることもあります。
- ・ 更にご質問がある場合は主治医又は看護師にお尋ね下さい。
- ・ この薬は、処方された患者のみが使用できます。他者に譲渡してはいけません。
- ・ 副作用が認められたら、主治医又は看護師にご相談下さい。このリーフレットに記載されていない副作用に気づいた場合も、ご相談下さい。（4 項参照）

本添付文書には以下のことが記載されています。

1. Aloxi とは何ですか。使用目的は何ですか。
2. Aloxi をご使用になる前に
3. Aloxi の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. Aloxi の保管方法
6. 包装の内容物及び詳細情報

1. Aloxi とは何ですか。使用目的は何ですか。

Aloxi は活性物質としてパロノセトロンを含有するお薬です。これはセロトニン（5-HT₃）拮抗薬として知られるお薬に属します。

Aloxi は、成人、青年及び生後 1 ヶ月以上の小児が化学療法と呼ばれるがん治療を受けるときに起こる悪心及び嘔吐の抑制に使用されます。

Aloxi は、悪心及び嘔吐を起こすセロトニンという化学物質の作用を阻害することで作用します。

2. Aloxi をご使用になる前に

次の場合には Aloxi を使用してはいけません。

- ・ パロノセトロン又は成分にアレルギーがある場合（6 項記載）。

上記のいずれかに該当する場合は Aloxi を使用することはできません。わからない場合、本剤の使用前に主治医又は看護師に相談してください。

警告及び使用上の注意

以下の場合は Aloxi を使用する前に主治医又は看護師に相談してください。

- ・ 腸閉塞又は繰り返す便秘の既往歴がある場合。
- ・ 心拍リズムの変動（QT 延長）など心臓に問題がある又は家族に心臓の問題があった場合。
- ・ カリウムやマグネシウムなど特定のミネラルの血中濃度に異常があり、未治療である場合。

上記のいずれかに該当する場合（又はわからない場合）、Aloxi を使用する前に主治医又は看護師に相談してください。

その他の薬剤と Aloxi

他の薬剤（特に以下の薬剤）を使用している、最近使用した、又は使用する可能性がある場合、主治医又は看護師に知らせてください。

うつや不安の治療に使用される薬

うつや不安の治療のため次の薬剤を使用している場合は、主治医又は看護師に伝えてください。

- ・ SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）－フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラム、エスシタロプラムなど。
- ・ SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）－ベンラファキシン、デュロキセチンなど。（セロトニン症候群が起こる可能性があり、使用する場合には注意が必要です。）

心拍に影響を与える可能性のある薬

心拍に影響を与える薬を服用している場合、医師又は看護師に伝えてください。Aloxi と一緒に使用したときに心拍に問題が発生する可能性があります。

- ・ アミオダロン、ニカルジピン、キニジンなどの心臓疾患治療薬
- ・ モキシフロキサシン、エリスロマイシンなどの感染症治療薬
- ・ ハロペリドール、クロルプロマジン、クエチアピン、チオリダジンなどの重篤な精神疾患治療薬
- ・ 気分が悪い（悪心及び嘔吐）ときに使用するドンペリドン

上記のいずれかに該当する場合（又は不明な場合）は、Aloxi を使用する前に医師又は看護師に相談してください。Aloxi と一緒に使用するとこれらの薬が心拍に障害を引き起こす可能性があります。

妊娠

Aloxi が胎児に悪影響を及ぼすかどうか不明のため、妊娠中又は妊娠の可能性がある場合は、明確な必要性がない限りは、主治医はあなたに Aloxi を投与しません。

妊娠中又は妊娠の可能性がある場合は、Aloxi の投与をうける前に主治医又は看護師に相談してください。

授乳

Aloxi が乳汁中に移行するかどうかは不明です。

授乳中の場合は、Aloxi の投与を受ける前に主治医又は看護師に相談してください。

自動車運転及び機械操作をする場合

Aloxi を使用した後めまい又は疲労を感じることがあります。これらが起こった場合には、自動車運転及び工具や機械の操作をしないでください。

Aloxi のナトリウム含有量

Aloxi のナトリウム含有量は 1 バイアル当たり 1 mmol (23 mg) 未満です。実質的にナトリウムは含まれていません。

3. Aloxi の投与方法

医師又は看護師が Aloxi を投与します。

- ・ がん化学療法を開始する約 30 分前に Aloxi を投与します。

成人

- ・ Aloxi の推奨用量は 250 µg です。
- ・ 静脈注射で投与します。

小児（生後 1 ヶ月～17 歳）

- ・ 医師が体重に応じて用量を決定します。
- ・ 最大総投与量は 1500 µg です。
- ・ Aloxi は点滴で投与されます（ゆっくりとした静脈注射）。

化学療法の次のサイクルを受ける予定がない限り、化学療法を行った後の日に Aloxi を投与することは推奨されません。

Aloxi の使用について不明な点があれば、主治医又は看護師にご相談ください。

4. 起こりうる副作用

すべての薬剤と同様に、Aloxi により副作用が起こる可能性があります、すべての人に起こるわけではありません。

この薬では次の副作用が起こることがあります。

重篤な副作用

次の重篤な副作用に気づいた場合、すぐに主治医に連絡してください。

- ・ アレルギー反応：唇・顔・舌・のどが腫れる、呼吸困難、失神、かゆみを伴う発疹（じんましん）といった症状があります。これはまれな副作用であり、10,000 人中 1 人以下にみられることがあります。

上記の重篤な副作用に気が付いた場合、すぐに医師に連絡してください。

その他の副作用

次の副作用に気が付いた場合、主治医に伝えてください

成人

多くみられる（10 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ 頭痛、めまい
- ・ 便秘、下痢

あまりみられない（100 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ 静脈の変色や拡張
- ・ 気分の高揚又は不安感
- ・ 眠気又は睡眠障害
- ・ 食欲減退又は食欲喪失
- ・ 脱力，疲労，発熱又はインフルエンザ様症状
- ・ しびれ感，熱感，皮膚の刺すような痛み又はピリピリ感
- ・ かゆみのある発疹
- ・ 視力障害又は眼の刺激感
- ・ 乗物酔い
- ・ 耳鳴り
- ・ しゃっくり，おなら（おなかが張る），口内乾燥又は消化不良
- ・ 腹痛（胃痛）
- ・ 排尿困難
- ・ 関節痛

上記の副作用が現れた場合は主治医にご連絡ください。

あまりみられない，検査でわかる副作用（100 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ 高血圧又は低血圧
- ・ 心拍数異常又は心臓への血流不足
- ・ 血中カリウム濃度が異常に高い又は低い
- ・ 血糖又は尿糖が高い
- ・ 血中カルシウム濃度が低い
- ・ 血中ビリルビン濃度が高い
- ・ 肝臓の酵素の値が高い
- ・ 心電図異常（QT 延長）

極めてまれにみられる（10,000 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ 注射した部位の熱感，痛み，発赤

小児及び青年

多くみられる（10 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ 頭痛

あまりみられない（100 人中 1 人以下にみられることがあるもの）

- ・ めまい
- ・ けいれんのような身体の動き
- ・ 心拍数の異常
- ・ せき，息切れ

- ・ 鼻血
- ・ かゆみのある発疹，じんま疹
- ・ 発熱
- ・ 注射した部位の痛み

上記の副作用が起こった場合は主治医にご連絡ください。

副作用の報告

このリーフレットに記載されていないものも含めて，副作用が起こった場合には，主治医に相談してください。Appendix V に記載されている国の報告システムを通じて副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することにより，Aloxi の安全性に関する情報をより多く蓄積できます。

5. Aloxi の保存方法

- ・ 小児の目や手の届かないところに保管してください。
- ・ 外箱及びバイアルの「EXP」の後に書かれている使用期限を過ぎている場合は使用しないでください。使用期限はその月の最終日です。
- ・ 特別な保管条件はありません。
- ・ 単回使用に限りますので，未使用の注射液は廃棄してください。

6. 包装の内容物及びその他の情報

Aloxi の成分

- ・ 有効成分はパロノセトロン(塩酸塩)です。溶液 1 mL 中にパロノセトロン 50 µg を含有し，5 mL の 1 バイアル中にパロノセトロン 250 µg を含有しています。
- ・ その他の成分として，マンニトール，エデト酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム，クエン酸一水和物，注射用水，水酸化ナトリウム，塩酸を含有しています。

Aloxi 及び包装の外観

Aloxi は無色透明の溶液で，タイプ I のガラス製バイアルに 5 mL 充填され，クロロブチルシリコンゴム栓とアルミニウムキャップで密封されています。各バイアルには 1 回分の投与に使用する量が入っています。

5 mL の溶液が入った 1 バイアルごとの包装です。

医薬品市販承認取得者及び製造業者

Damastown,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Ireland.

このリーフレットの最終改訂日は

Aloxi の詳細な情報は欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能です。

別添 1.6-3 企業中核安全性情報（CCSI）

**PALONOSETRON IV FORMULATION: COMPANY CORE
SAFETY INFORMATION**



アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び同種同効品グラニセトロン塩酸塩(カイトリル[®])の効能・効果等を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アロキシ [®] 静注 0.75 mg／ アロキシ [®] 点滴静注バッグ 0.75 mg	カイトリル [®] 注 1 mg／カイトリル [®] 注 3 mg／ カイトリル [®] 点滴静注バッグ 3 mg/50 mL／ カイトリル [®] 点滴静注バッグ 3 mg/100 mL
一般名	パロノセトロン塩酸塩	グラニセトロン塩酸塩
会社名	大鵬薬品工業株式会社	太陽ファルマ株式会社
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）	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）
添付文書 改訂日	—	2020 年 4 月

貯 法：室温保存
有効期間：3年

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤
グラニセトロン塩酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品^(注1)

カイトリル[®]注1mg
カイトリル[®]注3mg
カイトリル[®]点滴静注バッグ3mg/50mL
カイトリル[®]点滴静注バッグ3mg/100mL
KYTRIL[®] for Injection, I.V. Infusion

	注1mg	注3mg
承認番号	21700AMY00070	21700AMY00071
販売開始	2000年9月	1992年5月
	バッグ3mg/50mL	バッグ3mg/100mL
承認番号	22200AMX00107	22100AMX02341
販売開始	2010年5月	2006年6月

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること



2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カイトリル注1mg	カイトリル注3mg
有効成分	1アンプル（1mL）中 グラニセトロン塩酸塩 1.12mg （グラニセトロンとして1mg）	1アンプル（3mL）中 グラニセトロン塩酸塩 3.35mg （グラニセトロンとして3mg）
添加剤	クエン酸水和物 2mg、 塩化ナトリウム 9mg、 pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム 27mg、 pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

販売名	カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL	カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL
有効成分	1バッグ（50mL）中 グラニセトロン塩酸塩 3.35mg （グラニセトロンとして3mg）	1バッグ（100mL）中 グラニセトロン塩酸塩 3.35mg （グラニセトロンとして3mg）
添加剤	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム 450mg、 pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム 900mg、 pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

販売名	カイトリル注1mg	カイトリル注3mg
性状	無色澄明の液	
剤形	注射剤（無色透明アンプル）	
pH	5.0～7.0	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約1	

販売名	カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL	カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL
性状	無色澄明の液	
剤形	注射剤（バッグ）	
pH	5.0～7.0	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約1	

4. 効能又は効果

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対して使用する場合は、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与に限り使用すること。

5.2 本剤を放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対して使用する場合は、強い悪心、嘔吐が生じる全身照射や上腹部照射等に限り使用すること。

6. 用法及び用量

（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））

成人：通常、成人にはグラニセトロンとして40μg/kgを1日1回静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、症状が改善されない場合には、40μg/kgを1回追加投与できる。

小児：通常、小児にはグラニセトロンとして40μg/kgを1日1回点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、症状が改善されない場合には、40μg/kgを1回追加投与できる。

（放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐））

通常、成人にはグラニセトロンとして1回40μg/kgを点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日2回投与までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

（製剤共通）

7.1 放射線照射に伴う消化器症状に対して使用する場合は、放射線照射前に点滴静注する。なお、造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（TBI：Total Body Irradiation）に伴う消化器症状に対して使用する場合は、投与期間は4日間を目安とする。

（バッグ）

7.2 静脈内に点滴注射する。

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 心臓、循環器系機能障害のある患者

（バッグ）（生理食塩水液に関する注意）

循環血流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。

9.1.2 消化管通過障害の症状のある患者

本剤投与後観察を十分に行うこと。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。

9.2 腎機能障害患者

（バッグ）（生理食塩水液に関する注意）

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。

9.5 妊婦

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。妊娠前及び妊娠初期投与（ラット、0.1～6.0mg/kg皮下）、胎児の器官形成期投与（ラット、0.3～9.0mg/kg静注、ウサギ、0.3～3.0mg/kg静注）、周産期及び授乳期投与（ラット、0.1～6.0mg/kg皮下）の各試験において、雌雄の生殖能、次世代児の発育・生殖能に影響はなく、催奇性もみられなかった。^{1),2)}

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。授乳中のラットに¹⁴C標識グラニセトロン塩酸塩3mg/kgを静脈内投与し、乳児に哺乳させた際の乳児の胃（乳汁を含む内容物）中の放射能を測定したところ、投与量の0.5%以下であった。³⁾

9.7 小児等

〈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）〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）〉

9.7.2 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

副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） MAO阻害剤 等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。

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（痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれるとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	0.1～2%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤
精神神経系	不眠	めまい、頭痛
循環器	頻脈	
消化器	便秘、胃もたれ感	下痢、腹痛
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱、全身倦怠感	顔面潮紅

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

〈バッグ〉

14.1.1 次の場合には使用しないこと。

- ・外袋が破損しているときや内側に液滴が認められるとき。
- ・内容液が着色又は混濁しているとき。

14.1.2 残液は使用しないこと。

14.1.3 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈アンプル〉

本剤を静注する場合は、緩徐に投与すること。

〈バッグ〉

患者の体重による適正な用量を遵守すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性

マウス及びラットに1、5、50mg/kgを2年間経口投与し対照群と比較した。マウスでは50mg/kg群の雄で肝細胞がん、50mg/kg群の雌で肝細胞腺腫の増加がみられた。また、ラットでは5mg/kg以上群の雄及び50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。しかし、1mg/kg群（臨床用量の25倍に相当する）では、マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった。

16. 薬物動態

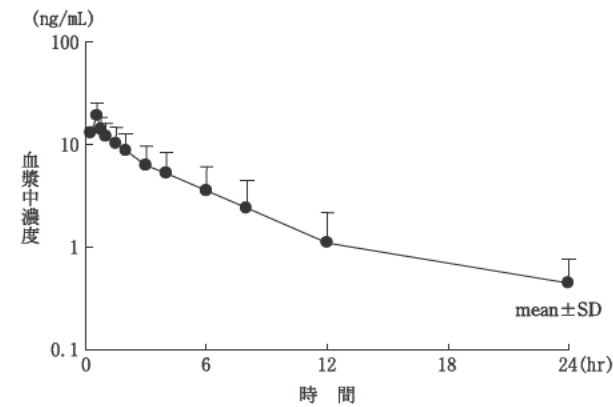
16.1 血中濃度

16.1.1 日本人における成績

(1) 単回静脈内点滴投与⁴⁾

健康成人男子6例にグラニセトロンとして40μg/kgを30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後2相性に消失した。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



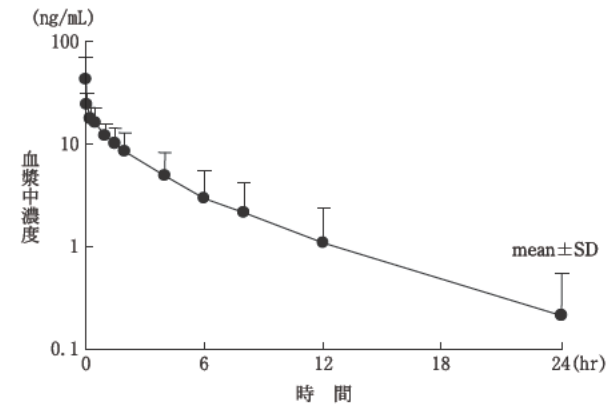
投与量 (μg/kg)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2β} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	19.48 ± 6.05	3.14 ± 1.20	63.06 ± 36.54	3.30 ± 1.22

mean ± SD

(2) 単回静脈内投与⁵⁾

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40μg/kgを2分間かけて静脈内投与した。血漿中濃度は投与後5分で最高値に達し、以後2相性に消失した。

図 単回静脈内投与後の血漿中濃度



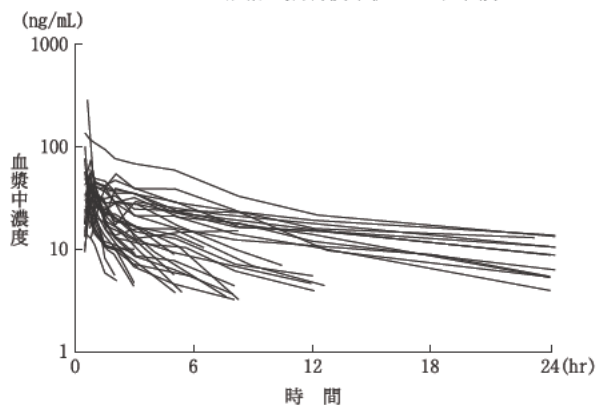
投与量 (μg/kg)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	42.77 ± 22.33	3.18 ± 1.57	64.99 ± 39.60	2.18 ± 0.60

mean ± SD

16.1.2 外国人における成績（参考）

欧米人小児癌患者（2～16歳、36例）にグラニセトロンとして40μg/kgを30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後速やかに消失した（各患者の採血時間が異なるため、血中濃度推移は個々の患者ごとに示し、薬物動態学的パラメータも中央値と最小～最大で示した）。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	43.1 (14.3–276) n = 36	5.63 (0.9–21.1) n = 27	185 (43.7–781) n = 22	1.34 (0.541–2.71) n = 22

中央値 (最小–最大)

16.4 代謝

16.4.1 代謝部位

肝臓

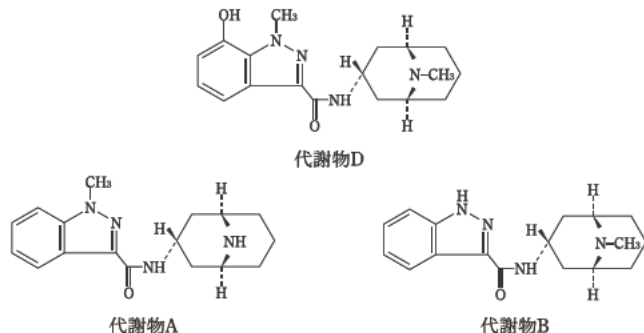
16.4.2 代謝経路

本剤は水酸化及び脱メチル化の代謝を受け、主な代謝は芳香環7位の水酸化(代謝物D)であり、グラニセトロン40及び80 $\mu\text{g/kg}$ 投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度(Cmax)は未変化グラニセトロンのCmaxの1/6–1/8であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて行なった*in vitro*試験の結果では、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450 (CYP3A) の関与が報告されている。

16.4.3 尿中代謝物

尿中代謝物排泄量は、いずれの投与量においても代謝物Dの遊離型及び抱合型が主であり、40 $\mu\text{g/kg}$ 投与時でそれぞれ投与量の14.5%及び6.4%であった。代謝物A及びBも認められたが、いずれも投与量の4%以下であった。尿中代謝物の存在比は各投与量間で差は認められなかった。



16.4.4 代謝物の活性の有無

本剤の代謝物について、5-HT₃受容体に対する作用の有無を*in vitro*及び*in vivo*で検討したところ、代謝物D及びBは、本剤とはほぼ同程度の5-HT₃受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐に対しても制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。

16.5 排泄

16.5.1 排泄部位

主な排泄経路は腎臓。

16.5.2 排泄率

(1) 単回静脈内点滴投与⁴⁾

健康成人男子6例に、グラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を30分かけて静脈内点滴投与した際の尿中排泄を検討した。その結果、未変化体の平均排泄率は以下のとおりであった。

時間(hr)	0–2	2–4	4–6	6–12	12–24	24–48
排泄率	7.6%	2.1%	1.9%	2.1%	1.8%	1.0%

(2) 単回静脈内投与

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を約2分間かけて静脈内投与した際の48時間後までの尿中未変化体排泄率は11.04%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制

(1) 成人の成績

二重盲検比較試験⁶⁾及び一般臨床試験^{7,8)}の概要は次のとおりである。抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与により発現した悪心、嘔吐に対しグラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注したところ、有効率(有効以上)は86.6%(71/82例)であった。また、抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注した場合の有効率(有効以上)は83.3%(100/120例)であった。

(2) 小児の成績

一般臨床試験⁹⁾の概要は次のとおりである。

抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注したところ、著効率(嘔吐なし)は73.0%(119/163例)であり、また、有効率(嘔吐2回以内)は85.3%(139/163例)であった。副作用は、GOT上昇3件、GPT上昇2件、肝機能異常、ビリルビン値上昇、発疹及び便秘が各1件であった。

17.1.2 放射線照射誘発嘔吐の抑制

一般臨床試験¹⁰⁾の概要は次のとおりである。

放射線全身照射30分前にグラニセトロンとして40 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注したところ、著効率(嘔吐なし)は54.4%(37/68例)であり、また、有効率(嘔吐2回以内)は77.9%(53/68例)であった。副作用は、血中ナトリウム低下、好酸球増多、リンパ球減少、単球減少、GOT上昇、GPT上昇及びビリルビン値上昇が各1件であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 各種受容体に対する親和性¹¹⁾

ラット又はモルモット脳標本を用いて、各種受容体に対するグラニセトロン塩酸塩の親和性を検討したところ、本剤は5-HT₃受容体に対しては極めて高い親和性を示したが(K_i 値=0.26nM)、5-HT₁(5-HT_{1A}、5-HT_{1B/C}、5-HT_{1C})、5-HT₂、ドパミンD₂、アドレナリン α_1 、 α_2 及び β 、ベンゾジアゼピン、ピクロトキシン並びにヒスタミンH₁、オピオイド μ 、 κ 及び δ の各受容体に対する親和性はほとんど認められなかった(5-HT_{1C}受容体以外の受容体: K_i 値>1000nM、5-HT_{1C}受容体: IC_{50} 値>10000nM)。

18.1.2 5-HT誘発徐脈に対する作用¹²⁾

5-HTによる5-HT₃受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対する作用を麻酔ラットで検討したところ、グラニセトロン塩酸塩はこの反射を用量依存的に抑制した。

18.2 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制¹³⁾

18.2.1 シスプラチン誘発嘔吐の抑制

フェレットにグラニセトロン塩酸塩を静注し、15分後にシスプラチン10mg/kgを静注したところ、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kg以上で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

18.2.2 シスプラチン誘発嘔吐に対する制吐作用

フェレットにシスプラチン10mg/kgを静注し、嘔吐を生じさせて、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを静注したところ、嘔吐は投与後60秒以内に抑制された。

18.2.3 ドキソルビシンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用

フェレットにドキソルビシン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する30分前及び30分後の2回、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを静注したところ、嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

18.3 放射線照射誘発嘔吐の抑制

18.3.1 放射線全身照射誘発嘔吐に対する作用

フェレットにグラニセトロン塩酸塩を静注し、15分後に放射線全身照射を行ったところ、グラニセトロン塩酸塩0.05mg/kg以上で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グラニセトロン塩酸塩(Granisetron Hydrochloride)(JAN)

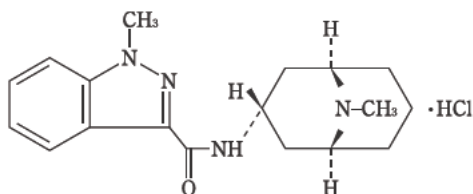
化学名：1-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride

分子式：C₁₈H₂₄N₄O・HCl

分子量：348.87

性状：白色の粉末又は塊のある粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



融点：約291℃（分解）

20. 取扱い上の注意

〈バッグ〉

製品の品質を保持するため、本品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。

22. 包装

〈カイトリル注1mg〉

1mg/1mL [5アンプル]

〈カイトリル注3mg〉

3mg/3mL [5アンプル]

〈カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL〉

3mg/50mL [20袋]

〈カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL〉

3mg/100mL [10袋]

23. 主要文献

- 1) Baldwin, J. A., et al. : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 5043-5053
- 2) Baldwin, J. A., et al. : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 5055-5069
- 3) Haddock, R. E., et al. : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6821-6843
- 4) 熊倉博之, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (Suppl. 5) : 25-34
- 5) 小柳純子, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (Suppl. 5) : 35-47
- 6) 古江 尚, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (Suppl. 5) : 63-86
- 7) 仁井谷久暢, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (Suppl. 5) : 87-105
- 8) 町田豊平, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (Suppl. 5) : 107-120
- 9) 社内資料 : 小児領域での検討 (1999)
- 10) 岡本真一郎, 他 : 今日の移植. 1999 ; 12 : 437-444
- 11) Blower, P. R. : Eur. J. Cancer. 1990 ; 26 (Suppl. 1) : 8-11
- 12) Sanger, G. J., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1989 ; 159 : 113-124
- 13) Bermudez, J., et al. : Br. J. Cancer. 1988 ; 58 : 644-650

24. 文献請求先及び問い合わせ先

太陽ファルマ株式会社 お客様相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-5

電話 : 0120-533-030

<https://www.taiyo-pharma.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **太陽ファルマ株式会社**
東京都千代田区丸の内 1-6-5

®登録商標

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）	8
1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠.....	8
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）	9
1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠.....	9
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

アロキシ[®]静注 0.75 mg 及びアロキシ[®]点滴静注バッグ 0.75 mg の添付文書（案）を 4～7 ページに示した。

20XX 年 XX 月改訂（第 X 版）

日本標準商品分類番号 872391

貯 法 : 室温保存
有効期間 : 3 年

5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤
パロノセトロン塩酸塩注射剤
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）

	アロキシ静注 0.75mg	アロキシ点滴静注 バッグ 0.75mg
承認番号	22200AMX00247000	22400AMX01368000
販売開始	2010 年 4 月	2012 年 12 月

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 · I.V. infusion bag

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

販売名		アロキシ静注 0.75mg	アロキシ点滴静注 バッグ 0.75mg
容量		1 瓶 5mL 中	1 袋 50mL 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)	0.84mg (0.75mg)	0.84mg (0.75mg)
添加剤	塩化ナトリウム		450.0mg
	D-マンニトール	207.5mg	
	エデト酸ナトリウム水和物	2.5mg	2.5mg
	クエン酸ナトリウム水和物	18.5mg	18.5mg
	クエン酸水和物	7.8mg	7.8mg
	水酸化ナトリウム 塩酸	適量 適量	適量 適量

3.2 製剤の性状

販売名	アロキシ静注 0.75mg	アロキシ点滴静注 バッグ 0.75mg
性状	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	4.5～5.5	4.3～5.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1	約 1

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、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、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。

ただし、18 歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして 20µg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は 1.5mg とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈製剤共通〉

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。
[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。

〈バッグ〉

7.3 バッグ製剤は静脈内に点滴注射すること。

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。

9.1.2 心臓、循環器系機能障害のある患者

〈バッグ〉（生理食塩液に関する注意）

循環血流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。

9.2 腎機能障害患者

〈バッグ〉（生理食塩液に関する注意）

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。

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

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.2 参照]

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		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

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤は、30 秒以上かけて緩徐に投与すること。

〈バッグ〉

14.1.2 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。

14.1.3 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

14.1.4 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。

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 μ g/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の薬物動態パラメータ¹⁾

用量	AUC _{0-inf} (ng hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _β (L)
10 μ g/kg	51.2 $\pm$ 9.4	34.1 $\pm$ 3.8	214 $\pm$ 56	621 $\pm$ 126

(平均値 $\pm$ 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²⁾。

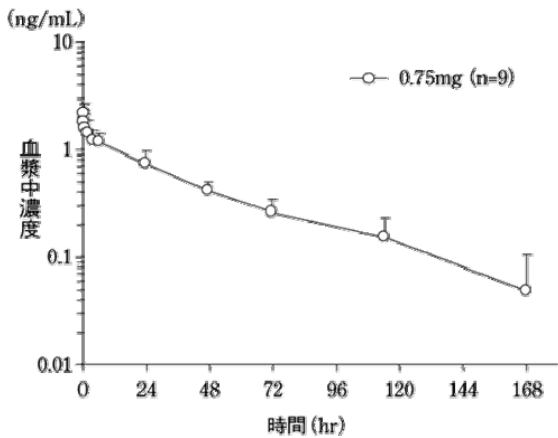


図1 日本人成人患者における静脈内投与後の血漿中パロノセトロン濃度推移
(平均値 $\pm$ 標準偏差)

日本人成人患者におけるパロノセトロンの薬物動態パラメータ²⁾

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

(平均値 $\pm$ 標準偏差, n=9)

16.1.3 18歳以下の日本人患者にデキサメタゾンの併用下でパロノセトロンを20 μ g/kgの用量で約30秒かけて静脈内投与したとき、薬物動態に年齢層間で顕著な違いはみられなかった。

年齢層別のパロノセトロンの薬物動態パラメータ

年齢	AUC _{0-inf} (ng hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min/kg)	Vd _β (L/kg)
生後28日以上	93.1 $\pm$ 41.3	37.9 $\pm$ 8.6	4.37 $\pm$ 2.45	14.14 $\pm$ 9.07
2歳未満				
2~6歳未満	107.7 $\pm$ 45.1	32.2 $\pm$ 7.7	3.52 $\pm$ 1.40	9.24 $\pm$ 2.67
6~12歳未満	140.7 $\pm$ 30.4	44.7 $\pm$ 26.6	2.44 $\pm$ 0.50	7.06 $\pm$ 1.06
12~18歳	135.4 $\pm$ 27.8	33.2 $\pm$ 4.2	2.55 $\pm$ 0.59	7.27 $\pm$ 1.49

(平均値 $\pm$ 標準偏差, n=5 又は 6)

16.1.4 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³⁾。

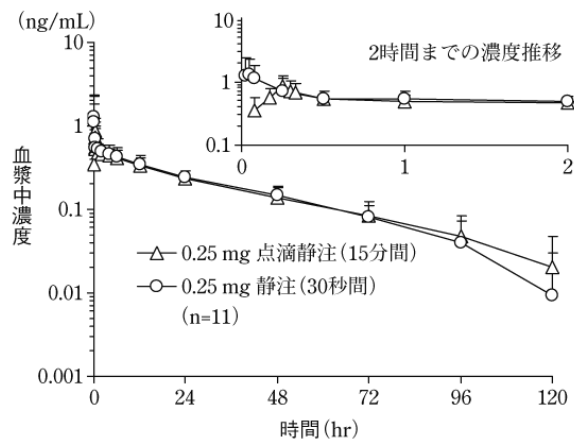


図 2 外国人健康成人に 0.25mg の用量で点滴静注又は静注したときの血漿中パロノセトロン濃度推移
(平均値±標準偏差)

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³⁾

投与	T _{max} ^{*1} (min)	C _{max} ^{*2} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{*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)

16.1.5 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⁴⁾。

16.1.6 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-∞}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の AUC に顕著な影響を及ぼさなかった。

16.3 分布

パロノセトロン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。

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⁵⁾。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の薬物動態に顕著な違いは見られなかった。

16.5 排泄

外国人健康成人に 10μg/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⁵⁾。

注)パロノセトロンの承認用量は 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)に対する本剤 0.75mg 単回静脈内投与の有効性について塩酸グラニセトロン 40μg/kg 単回静脈内投与を対照として比較した⁶⁾。

	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 40μg/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

本剤の副作用発現率は 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。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(生後 28 日以上 18 歳以下)

高度又は中等度嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与に起因する消化器症状(悪心・嘔吐)に対する本剤 20μg/kg (上限 1.5mg)^{*}

¹ 単回静脈内投与又は点滴静脈内投与の有効性は以下のとおりである。

	全期間 ^{*4※7} (主要評価項目)	急性期 ^{*5}	遅発期 ^{*6}
嘔吐性抗悪性腫瘍剤 ^{*2} 投与後の嘔吐完全抑制率 ^{*3}	58.6% (34/58 症例)	72.4% (42/58 症例)	63.8% (37/58 症例)

※1: 嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン 20μg/kg を単回静脈内投与又は点滴静脈内投与した。全例にデキサメタゾンが 3 日間併用投与された。

※2: シスプラチン、カルボプラチン又はシクロホスファミドを含む化学療法(連日投与レジメンを除く)

※3: 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

※4: 嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0~120 時間

※5: 嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0~24 時間

※6: 嘔吐性抗悪性腫瘍剤投与後 24~120 時間

※7: 全期間の嘔吐完全抑制率(1 コース)の 95%信頼区間(44.9~71.4%)
下限が閾値嘔吐完全抑制率(30%)を上回った(p<0.0001)

本剤の副作用発現率は 3.4% (2/58 例)であった。その内訳は AST 上昇 1.7% (1/58 例)、ALT 上昇 1.7% (1/58 例)、γ-GTP 上昇 1.7% (1/58 例)、急性肝炎 1.7% (1/58 例)であった。

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。

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の pKi 値は 10.01 であった⁷⁾ (*in vitro*)。

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⁸⁾。

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⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パロノセトロン塩酸塩 (Palonosetron Hydrochloride)

化学名：(3aS)

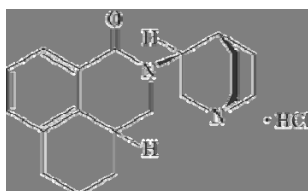
-2-[(3*S*)-Quinuclidin-3-yl]-2, 3, 3a, 4, 5, 6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-1-one
monohydrochloride

分子式： $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

〈バイアル〉

20.1 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〉

20.2 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。

20.3 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。

20.4 次の場合には使用しないこと。

20.4.1 外袋が破損している時や内側に液滴が認められる時

20.4.2 内容液が着色又は混濁している時

22. 包装

〈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

23. 主要文献

- 1) Stoltz, R., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44 (5) : 520-531
- 2) Maemondo, M., et al. : Ann. Oncol. 2009 ; 20 (11) : 1860-1866
- 3) Shah, A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 (10) : 1139-1145
- 4) Hunt, T., L, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45 (5) : 589-596
- 5) Stoltz, R., et al. : Biopharm Drug Dispos. 2004 ; 25 (8) : 329-337
- 6) Saito, M., et al. : Lancet Oncol. 2009 ; 10 (2) : 115-124
- 7) Wong, E.H.F., et al. : Br. J. Pharmacol. 1995 ; 114 (4) : 851-859
- 8) 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

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

26.2 提携先

HELSTINN

スイス

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）

【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）

なお、アロキシ®静注 0.75 mg 及びアロキシ®点滴静注バッグ 0.75 mg は、上記の効能又は効果を既に成人で取得しており、本一部変更承認申請では変更を予定していない。しかし、小児に対しても既承認の効能又は効果とすることの説明は必要と考え、申請する効能又は効果（案）の設定根拠を第 1.8.2.2 項に記載した。

1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠

国内小児 10037050 試験（以下、本試験）は、シスプラチンを含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）の投与が予定される生後 28 日以上 18 歳以下の国内小児患者を対象に、PALO（パロノセトロン塩酸塩、以下、本剤）の有効性、安全性及び薬物動態を評価した多施設共同非盲検非対照試験である。本試験において、主要評価項目とした 1 コースの HEC 又は MEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし、制吐処置なし）（CR）率は 58.6%であり、95%信頼区間の下限（44.9%）が事前に設定した閾値 CR 率（30%）を上回った（ $p < 0.0001$ ）ことから、本剤の国内小児患者における臨床的有用性が検証された。また、本剤は単回投与のみならず繰り返し投与した場合でも安全に投与でき、一定の制吐効果は維持されたと考えた。上記の成績は、海外の小児患者を対象にオンダンセトロンと比較した海外小児 PALO-10-20 試験、及び国内の成人患者を対象にグラニセトロンと比較した国内成人 10037030 試験の成績と遜色ないと考えた。また、HEC 又は MEC 投与開始後 24～120 時間（遅発期）における有効性について、本試験で得られた遅発期 CR 率は、国内成人 10037030 試験及び海外小児 PALO-10-20 試験と比べ遜色ない成績であり、成人で示されている本剤の遅発期における臨床的特徴が小児でも示唆された。

以上より、本試験において、シスプラチンを含む HEC 又は MEC 投与が予定される小児患者に対し遅発期を含む化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）抑制効果を示したことから、効能又は効果（案）は、成人で既に承認されている内容と同じ「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）」とした。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

【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。

なお、アロキシ®静注 0.75 mg 及びアロキシ®点滴静注バッグ 0.75 mg は、上記の効能又は効果に関連する注意喚起を成人で既に実施しており、本一部変更承認申請では変更を予定していない。しかし、小児に対しても成人と同様の注意喚起を行う説明は必要と考え、効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠を以下に記載した。

【設定根拠】

本試験では、シスプラチンを含む HEC 及び MEC 投与が予定される国内小児患者を対象に本剤の CINV に対する有効性が検証されたが、催吐性リスクが MEC よりも低い抗悪性腫瘍剤（軽度催吐性抗悪性腫瘍剤等）を対象としておらず、この集団に対する臨床的有用性は確認していない。また、国内ガイドラインでも、5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体拮抗薬は HEC 及び MEC に対し使用することを推奨している。

以上より、本剤は MEC 以上の催吐性抗悪性腫瘍剤に起因する悪心、嘔吐に対して使用すべきと考え、成人で既承認の内容と同様に設定した。なお、HEC 及び MEC に分類され、強い悪心、嘔吐を誘発する抗悪性腫瘍剤は多く存在するため、参考として、本試験で対象とした抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン及びシクロホスファミド）を本剤の添付文書「17. 臨床成績」の項に記載し、情報提供することとした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠**1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）****【用法及び用量】**

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。

通常、小児にはパロノセトロンとして 20 µg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する。ただし、投与量の上限は 1.5 mg とする。

（変更箇所を下線で示した）

1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠

海外小児 PALO-10-20 試験では、主要評価項目とした HEC 又は MEC 投与開始後 0～24 時間（急性期）CR 率について、PALO 20 µg/kg 群のオンダンセトロン群に対する非劣性が検証され、本剤の良好な安全性が確認された。また、薬物動態の結果から、小児用量の設定には体重による換算が適切であることが示された。

本試験では、海外小児 PALO-10-20 試験で有効性及び安全性が確認された本剤 20 µg/kg（上限 1.50 mg）の 1 用量を検討用量として選択した。なお、海外小児 PALO-10-20 試験で本剤は 15 分間かけて点滴静脈内投与されたが、本邦の臨床現場で静脈内投与される可能性があることを考慮し、本試験では点滴静脈内投与又は静脈内投与のいずれも選択できるように設定した。

上述したとおり、本試験では、海外小児 PALO-10-20 試験と同様、本剤 20 µg/kg（上限 1.50 mg）の臨床的有用性が確認され、更に投与方法（点滴静脈内投与又は静脈内投与）の違いは本剤の安全性に大きな影響を与えないことが確認された。

以上より、小児患者に対する用法及び用量（案）は、「通常、小児にはパロノセトロンとして 20 µg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する。ただし、投与量の上限は 1.5 mg とする。」とした。

しかし、専門協議における審査結果を踏まえ、本剤の用法及び用量（案）を「通常、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。ただし、18 歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして 20 µg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は 1.5 mg とする。」に変更することとした。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

本一部変更承認申請では、用法及び用量に関連する注意の変更は予定していない。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

（変更箇所を下線で示した）

【設定根拠】

本試験において、生後 28 日以上 18 歳以下の国内小児患者に対する本剤の臨床的有用性が検証されたものの、本試験は低出生体重児及び新生児（生後 28 日未満）に対する有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験ではない。したがって、本剤の添付文書「9.7 小児等」の項に、本試験で対象としていない患者集団について記載し、情報提供する必要があると考えた。

(2) 11.2 その他の副作用

（変更箇所を下線、削除箇所を二重取り消し線で示した）

	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 <u>(17.6%)</u>		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	<u>LDH 上昇，</u> <u>ALP 上昇</u>	
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

【設定根拠】

その他の副作用として既に情報提供している内容に対し，本試験の結果を反映した．なお，発現割合は，国内成人 10037030 試験及び 10037040 試験及び本試験の成績に基づき算出した．

アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

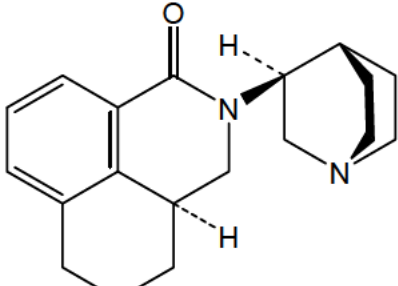
**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	日本名：(3a <i>S</i>)-2-[(3 <i>S</i>)-キノクリジン-3-イル]-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>de</i>]イソキノリン-1-オン（別名 パロノセトロン），その塩類及びその製剤 英名：(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（別名 Palonosetron），その塩類及びその製剤						
構造式	 ・HCl						
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）						
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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：パロノセトロン塩酸塩 製剤：アロキシ注 0.75 mg（1 瓶中パロノセトロン 0.75 mg 含有）						
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		静脈	経口	主な所見	
	ラット ♂♀			>30	>500	痙攣，虚脱等	
	イヌ ♂♀			>20	>50	痙攣，嘔吐等	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
		ラット	1 ヶ月	静脈内	1, 3, 10	10	著変なし
			3 ヶ月	経口	18, 60, 120, 180	18	180 mg/kg で死亡
		イヌ	1 ヶ月	静脈内	1, 3, 10	3	精巣・リンパ系組織の萎縮，慢性腎症等
							血清カルシウム，コレステロール低値
	慢性	ラット	6 ヶ月	静脈内	2, 7, 10	7	10 mg/kg で死亡
		イヌ	9 ヶ月	静脈内	1, 3, 6, 10	6	痙攣
							10 mg/kg で死亡
							痙攣，振戦
副作用	副作用発現率 460 例／1343 例= 34.3%			臨床検査値異常の発現率の全体集計なし			
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数	
	便秘		16.5% 222 / 1343	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		5.4% 73 / 1343	
	頭痛		3.9% 52 / 1343	心電図QT補正間隔延長		4.3% 58 / 1343	
	血管障害		3.1% 42 / 1343	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3.6% 49 / 1343	
	しゃっくり		1.3% 17 / 1343	血中ビリルビン増加		2.3% 31 / 1343	
	発疹		1.2% 16 / 1343	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2.1% 28 / 1343	
				尿中蛋白陽性		2.0% 27 / 1343	
会社	大鵬薬品工業株式会社						

等

等

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（下線部分：今回追加）

化学名・別名																																																			
構造式																																																			
効能・効果																																																			
用法・用量	通常、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。 ただし、18 歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして 20 μg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は 1.5 mg とする。																																																		
劇薬等の指定																																																			
市販名及び有効成分・分量																																																			
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		静脈	経口	主な所見																																													
		ラット ♂♀		>30	>500	痙攣、虚脱等																																													
		イヌ ♂♀		>20	>50	痙攣、嘔吐等																																													
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見																																												
		ラット	1 ヶ月	静脈内	1, 3, 10	10	著変なし																																												
			1 ヶ月	皮下	5, 15, 25	5	著変なし（局所毒性を除く）																																												
			(幼若)																																																
			3 ヶ月	経口	18, 60, 120, 180	18	180 mg/kg で死亡 精巣・リンパ系組織の萎縮、慢性腎症等																																												
		イヌ	1 ヶ月	静脈内	1, 3, 10	3	血清カルシウム、コレステロール低値																																												
			1 ヶ月	静脈内	1, 3, 6	6	著変なし																																												
			(幼若)																																																
	慢性	ラット	6 ヶ月	静脈内	2, 7, 10	7	10 mg/kg で死亡 痙攣																																												
		イヌ	9 ヶ月	静脈内	1, 3, 6, 10	6	10 mg/kg で死亡 痙攣、振戦																																												
副作用	<成人> 副作用発現率 460 例／1343 例= 34.3% 臨床検査値異常の発現率の全体集計なし <table><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr></thead><tbody><tr><td>便秘</td><td>16.5% 222 / 1343</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5.4% 73 / 1343</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>3.9% 52 / 1343</td><td>心電図QT補正間隔延長</td><td>4.3% 58 / 1343</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>3.1% 42 / 1343</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3.6% 49 / 1343</td></tr><tr><td>しゃっくり</td><td>1.3% 17 / 1343</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>2.3% 31 / 1343</td></tr><tr><td>発疹</td><td>1.2% 16 / 1343</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>2.1% 28 / 1343</td></tr><tr><td></td><td></td><td>尿中蛋白陽性</td><td>2.0% 27 / 1343</td></tr></tbody></table> <小児> 副作用発現率 2 例／58 例= 3.4% 臨床検査値異常の発現率の全体集計なし <table><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr></thead><tbody><tr><td>急性膵炎</td><td>1.7% 1 / 58</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1.7% 1 / 58</td></tr><tr><td></td><td></td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1.7% 1 / 58</td></tr><tr><td></td><td></td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1.7% 1 / 58</td></tr></tbody></table>							副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	便秘	16.5% 222 / 1343	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5.4% 73 / 1343	頭痛	3.9% 52 / 1343	心電図QT補正間隔延長	4.3% 58 / 1343	血管障害	3.1% 42 / 1343	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3.6% 49 / 1343	しゃっくり	1.3% 17 / 1343	血中ビリルビン増加	2.3% 31 / 1343	発疹	1.2% 16 / 1343	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.1% 28 / 1343			尿中蛋白陽性	2.0% 27 / 1343	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	急性膵炎	1.7% 1 / 58	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58
副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																																
便秘	16.5% 222 / 1343	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5.4% 73 / 1343																																																
頭痛	3.9% 52 / 1343	心電図QT補正間隔延長	4.3% 58 / 1343																																																
血管障害	3.1% 42 / 1343	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3.6% 49 / 1343																																																
しゃっくり	1.3% 17 / 1343	血中ビリルビン増加	2.3% 31 / 1343																																																
発疹	1.2% 16 / 1343	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.1% 28 / 1343																																																
		尿中蛋白陽性	2.0% 27 / 1343																																																
副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																																
急性膵炎	1.7% 1 / 58	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58																																																
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58																																																
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.7% 1 / 58																																																
会社	大鵬薬品工業株式会社																																																		

アロキシ静注 0.75 mg／

アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.12 添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	報種類 (国内／海外)	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	報種類 (国内／海外)	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4.1	NETU-11-02	Validation of Netupitant and Its Metabolites M1-M3, and of Palonosetron in the 96w Format and Determination of Netupitant and Palonosetron Concentrations in Human Plasma	海外	—	無
5.3.1.4.2	010/11-05.PN	Determination of Palonosetron Concentrations in Human Plasma of Study PALO-10-20	海外	—	無
5.3.1.4.3	15059	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of Palonosetron and Its Metabolite M9 in Human K2EDTA Plasma Samples	海外	—	無
5.3.1.4.4	16112	Determination of Human Plasma Concentrations of PALO in “A Phase III Study of PALO in Pediatric Patients Receiving Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy”	国内	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	報種類 (国内／海外)	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書					
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2.1	19DC01	「小児患者を対象とした PALO 第 III 相試験」における薬物動態解析	国内	—	有
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書					
5.3.3.5.1	PALO-10-35	Population Pharmacokinetic Modeling of Palonosetron in Pediatric Patients	海外	—	有
5.3.3.5.2	19DC04	Population Pharmacokinetic Analysis of Palonosetron in Pediatric Patients	国内	—	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書					
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
5.3.4.2.1	19DC07	「小児患者を対象とした PALO 第 III 相試験」における薬物動態／薬力学解析	国内	—	有
5.3.4.2.2	PALO-11-20	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Palonosetron in Pediatric Patients	海外	—	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1.1	10037010	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象としたパロノセトロン（PALO）単回静脈内投与における用量反応試験	国内	参考	無
5.3.5.1.2	10037030	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者における塩酸グラニセトロンを対照とした PALO 単回静脈内投与比較試験	国内	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	報種類 (国内／海外)	評価／参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.5.1.3	PALO-10-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Doses of Palonosetron Compared to Ondansetron in the Prevention of CINV in Pediatric Patients Undergoing Single and Repeated Cycles of MEC or HEC	海外	参考	有
5.3.5.1.4	PALO-99-07	Double-blind Pediatric Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Single IV Doses of Palonosetron, 3.0 µg/kg or 10.0 µg/kg, in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting	海外	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2.1	10037050	小児患者を対象とした PALO 第 III 相試験	国内	評価	有
5.3.5.2.2	10037040	抗悪性腫瘍薬投与患者を対象とした PALO 繰り返し静脈内投与における多施設共同オープン試験	国内	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6.1	—	Periodic Safety Update Report PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	海外	—	無
5.3.6.2	—	アロキシ静注 0.75 mg 使用成績調査 最終報告書	国内	—	無
5.3.6.3	—	アロキシ静注 0.75 mg 特定使用成績調査 最終報告書	国内	—	無
5.3.6.4	—	EU RISK MANAGEMENT PLAN (EU-RMP)	海外	—	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	10037050	患者データ一覧表	国内	—	有

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
5.4-1	佃守. 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. 日本臨床. 2003 ; 61 : 902-905.
5.4-2	制吐薬適正使用ガイドライン. 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会. http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html . Updated Oct 2018. Accessed 10 Mar 2020.
5.4-3	ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO. https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf . Updated July 2019. Accessed 11 Mar 2020.
5.4-4	Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et.al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:3240-3261.
5.4-5	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.
5.4-6	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.
5.4-7	NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. 2016 ; Ver.1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf . Accessed 27 Mar 2016.
5.4-8	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.
5.4-9	Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT ₃ and NK ₁ receptor antagonists in prevention of emesis. Eur J Pharmacol. 2014;722:26-37.
5.4-10	小児がん診療ガイドライン. 日本小児血液・がん学会. http://www.jsco-cpg.jp/childhood-cancer/ . Update Oct 2018. Accessed 11 Mar 2020.
5.4-11	20 歳未満における悪性新生物罹患患者数と死亡者数の推移. 第 1 回がん対策推進協議会小児がん専門委員会資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000104w1-att/2r985200000104z0.pdf . Updated 11 Jan 2011. Accessed 10 Mar 2020.
5.4-12	細井創. わが国の小児がん治療研究の歴史と展望. 京府医大誌. 2016 ; 125 : 687-699.

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
5.4-13	Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, 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. 2009;10:115-124.
5.4-14	アロキシ®静注 0.75 mg／点滴静注バック 0.75 mg 添付文書. 2020 年 1 月改訂 (第 1 版).
5.4-15	全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html . Updated 31 Jan 2020. Accessed 11 Mar 2020
5.4-16	del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy - induced nausea and vomiting. Cancer. 2000;89:2301-2308.
5.4-17	Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24:2932-2947.
5.4-18	Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v232-243.
5.4-19	アロキシ®静注 0.75 mg／点滴静注バッグ 0.75 mg 添付文書. 2014 年 7 月改訂 (第 5 版).
5.4-20	Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. Pediatr. Blood Cancer. 2009;52:242-247.
5.4-21	イメント®医薬品インタビューフォーム. 2015 年 8 月改訂 (第 8 版).
5.4-22	Koch GG, Carr GJ, Amara IA, Stokes ME, Uryniak T.J. Chapter 13 Categorical Data Analysis. In: Berry, D.A. Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 389-473.
5.4-23	Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Statistics. Stat Med. 1985;4:213-226.
5.4-24	Nurminen M. Confidence intervals for the ratio and difference of two binomial proportions. Biometrics. 1986;42:675-676.
5.4-25	SAS Institute Inc. 2010. SAS/STAT® 9.22 User's Guide. Cary, NC: SAS InstituteInc. The FREQ Procedure.