

アロキシシ静注 0.75 mg

**CTD 第1部 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

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	添付文書（案）	1
1.8.2	効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を2～3ページに示した。

200●年●月作成

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

日本標準商品分類番号 87 2391

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

アロキシ® 静注 0.75 mg

ALOXI I.V. Injection 0.75 mg

パロノセトロン静注製剤

承認番号	●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 瓶中に下記の成分を含有する。

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

2. 製剤の性状

本剤は無色澄明の液

pH：4.5～5.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、30 秒以上かけて緩徐に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。

2. 本剤の消失半減期は約 40 時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。1 週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

2. 副作用

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

（国内臨床試験）

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

（海外臨床試験）

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

注）国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

6. 適用上の注意

保存時

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

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

日本人健康成人におけるパロノセトロン¹⁾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 μg/kg	51.2 ± 9.4	34.1 ± 3.8	214 ± 56	621 ± 126

(平均値±標準偏差), n = 6

なお、パロノセトロン¹⁾の承認用量は0.75 mgである。

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

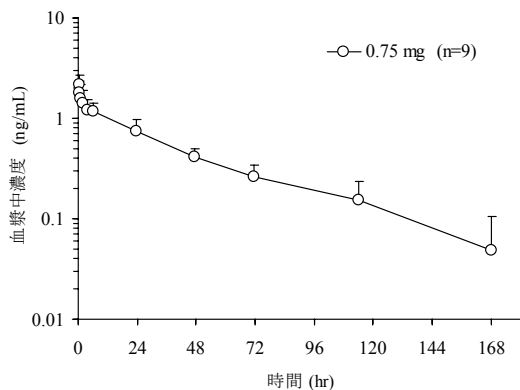


図 日本人患者における静脈内投与後の血漿中パロノセトロン濃度推移

(平均値±標準偏差)

日本人患者におけるパロノセトロン¹⁾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)
0.75 mg	66.4 ± 19.3	41.6 ± 13.1	203 ± 56	695 ± 191

(平均値±標準偏差), n = 9

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

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

2.分布

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

3.代謝

外国の臨床試験において、投与されたパロノセトロン¹⁾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⁴⁾。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¹⁾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¹⁾の薬物動態に顕著な違いは見られなかった。

4.排泄⁴⁾

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

【臨床成績】⁵⁾

第Ⅲ相盲検比較試験 1114例の臨床試験成績は次のとおりである。

	投与群 ^{*)3}	急性期 ^{*)4*}	遅発期 ^{*)5*}
催吐性抗悪性腫瘍剤 ^{*)1} 投	パロノセトロン 555 症例	75.3% (418 症例)	56.8% (315 症例)
与後の嘔吐完全抑制率 ^{*)2}	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)、ドキシソ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: 催吐性抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン0.75 mg又はグラニセトロン40 μg/kgを単回静脈内投与した。全例にデキサメタゾンが3日間併用投与された。

*4: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後0~24時間

*5: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後24~120時間

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

【薬効薬理】

1.各種受容体との親和性⁶⁾

ヒト5-HT₃受容体に対するパロノセトロン¹⁾のpK_i値は10.01であった。(*in vitro*)

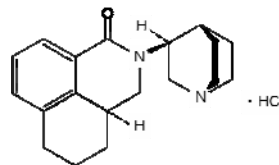
2.制吐作用⁷⁾

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パロノセトロン塩酸塩, Palonosetron Hydrochloride
化学名: (3aS)-2-[(3S)-Quinuclidin-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one monohydrochloride

分子式: C₁₉H₂₄N₂O · HCl

分子量: 332.87

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

【包装】

アロキシ静注 0.75 mg : 5 mL 5瓶

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) Stoltz, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 44:520, 2004.
- 2) Maemondo, M. et al. : Annals of Oncology. doi:10.1093/annonc/mdp195, 2009
- 3) Hunt, T. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 45:589, 2005.
- 4) Stoltz, R. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 25: 329, 2004.
- 5) Saito, M. et al. : Lancet Oncol. 10: 115, 2009
- 6) Wong, EHF et al. : Br. J. Pharmacol. 114:851, 1995
- 7) Eglon, RM et al. : Br. J. Pharmacol. 114:860, 1995

2.文献請求先

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

1.8.2 効能・効果, 用法・用量 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1.1 申請する効能・効果

本剤の申請する効能・効果を以下に示した.

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐) (遅発期を含む)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

本剤の薬理作用により, 抗悪性腫瘍剤投与時の消化器症状に対し, 制吐作用を発揮し, 国内第Ⅲ相試験にてその有効性が示されたことから, 効能・効果に明記した. さらに, 抗悪性腫瘍剤による層別解析 (シスプラチン又は AC/EC 投与例) においても, 有効性成績の相違は認められなかったこと, 及び高度催吐性抗悪性腫瘍剤に対する有効性が示されており, 催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法において CINV 抑制効果が期待できることから, 本剤の投与対象となる抗悪性腫瘍剤を「シスプラチン等」とした.

従来の 5-HT₃受容体拮抗薬は急性期CINVに対してのみ有効性が認められてきたが, 本剤の国内第Ⅲ相試験成績より, 本剤単回投与にて抗悪性腫瘍剤投与後の急性期CINVのみならず, 24 時間以降 120 時間後までの遅発期CINV抑制効果が確認された. よって効能・効果として, 「消化器症状 (悪心, 嘔吐) (遅発期を含む)」と明記した.

「効能・効果に関連する使用上の注意」の項として, 国内で実施した臨床試験では催吐性抗悪性腫瘍剤を使用する場合のみ効果が確認されており, 術後嘔吐等の他の適応については未確認であるため, 「本剤は強い悪心, 嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) の投与の場合に限り使用すること (【臨床成績】の項参照)」と設定した.

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 申請する用法・用量

本剤の申請する用法・用量を以下に示した。

【用法・用量】

通常，成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静脈内投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1.本剤は，30 秒以上かけて緩徐に投与し，抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。
- 2.本剤の消失半減期は約 40 時間であり，短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。1 週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため，短期間での反復投与は避けること。

1.8.2.2.2 申請する用法・用量の設定根拠

国内第Ⅱ相試験結果から，高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者において，本剤 0.25 mg 及び 0.75 mg の遅発性 CINV 抑制効果に対する有効性が示唆された。中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の併用である AC/EC 投与においては，遅発性の CR 率は 0.75 mg 群が最も大きく，次に 0.25 mg，0.075 mg の順であり，0.75 mg が 0.25 mg よりも有効であることが期待された。更に，国内第Ⅱ相試験のシスプラチン投与例と AC/EC 投与例について併合解析を実施した結果，急性 CR 率は各用量群で同様であり，遅発性の CR 率は 0.75 mg 群が最も大きく，次に 0.25 mg，0.075 mg の順であった。副作用の発現頻度について用量間に明らかな差は認められなかった。以上の結果より，高度／中等度催吐性抗悪性腫瘍剤に起因する悪心・嘔吐の抑制効果が期待でき，安全な用量として 0.75 mg が推奨用量であると推察された。国内第Ⅲ相試験において，本剤 0.75 mg とグラニセトロン 40 µg/kg との単回投与を比較し，本剤の有効性が示された。また，グラニセトロンと同様の安全性が示された。以上より，第Ⅲ相試験にて有効性及び安全性が確認できた 0.75 mg を一回用量とした。

国内第Ⅱ相試験において，本剤は，5 mL を 30 秒かけて静脈内投与した。第Ⅲ相試験においては，本剤は 15 mL（5 mL×3 バイアル）を約 1 分かけて静脈内投与した。一方，外国臨床試験での投与方法は，本剤 5 mL を約 30 秒又は約 10 秒，あるいは本剤とデキサメタゾンを混和し，50 mL を約 15 分かけて静脈内投与されている。また，本剤の投与時間については，PALO-04-21 試験において，30 秒間静脈内投与と 15 分間静脈内投与との比較検討が行われ，予測通り 15 分間静脈内投与後の C_{max} が 30 秒間静脈内投与比べて低値となったこと以外に，本剤の薬物動態について両投与間に差は認められず，両投与の安全性及び忍容性は良好であった。

国内第Ⅲ相繰り返し投与試験において，主に 3～4 週間間隔での本剤の投与について安全性を検討したのに加え，シスプラチンと塩酸イリノテカンの併用療法を受けた 25 症例に対しては，1 コースとして塩酸イリノテカン投与時の Day1，Day8 及び Day15 に本剤 0.75 mg を投与し，これを最大 3 コース実施した。このとき繰り返し投与による有害事象の発現率や重症度の上昇は認められなかったことから，1 週間間隔での繰り返し投与における良好な安全性が示された。また，消失半減期から 1 週間の投与間隔では問題となる血漿中濃度の蓄積はないものと考えられた。

更に、0.25 mg のパロノセトロンを、外国人健康成人に 3 日間連日投与（試験 PALO-02-12）又は外国人癌患者に 1, 3, 5 日目の隔日投与（試験 PALO-04-09）した場合、それぞれ約 2.1 倍又は約 1.4 倍の AUC の上昇が認められたが、これらの蓄積率はパロノセトロンの長い消失半減期（約 40 時間）から予測し得るものであった。また、両試験とも、本剤を 1 週間に複数回投与することによる全身への蓄積毒性又は症状の悪化は認められなかった。

国内及び外国臨床試験を含め、本剤の有効性及び安全性の検討において、本剤の投与時間及び投与間隔は多様であるが、問題となるものはなかった。

以上、国内の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果より、本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐は、抗悪性腫瘍剤投与直後に発現することではなく、急性期の悪心・嘔吐であっても抗悪性腫瘍剤投与後数時間経過した後に発現する。したがって、催吐性の抗悪性腫瘍剤投与時に本剤の投与が完了していれば、薬効発現には問題ないと考えられる。よって、抗悪性腫瘍剤投与開始前に本剤の投与が終了していることが重要と考えられた。また、本剤の投与時間については、国内臨床試験において 30 秒又は 1 分で投与され、30 秒未満で急速に投与した際の安全性が確立されていない。以上より、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「本剤は、30 秒以上かけて緩徐に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。」と設定した。

本剤の投与間隔については、7 日間以内に複数回繰り返し投与した際の有効性・安全性は確立されていないこと、及び外国臨床試験において、連日投与及び隔日投与後に AUC の上昇が認められたことから、投与間隔に関する注意喚起として「本剤の消失半減期は約 40 時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。1 週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）については、平成9年4月25日付薬発第607号及び薬安第59号に従い、本剤の臨床試験における自他覚症状、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査成績を踏まえ、スイス Helsinn 社における企業中核安全性情報(CCSI)、米国添付文書(USPI)、欧州添付文書(SmPC)及び同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠																												
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤には海外臨床試験及び海外市販後自発報告に重篤な過敏症の報告があるためCCSIを参考に設定した。</p>																												
<p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること（【臨床成績】の項参照）。</p>	<p>国内で実施した臨床試験では催吐性抗悪性腫瘍剤を使用する場合のみ効果が確認されており、術後嘔吐等の他の適応については未確認であるため設定した。</p>																												
<p><用法・用量に関連する使用上の注意> 1.本剤は、30秒以上かけて緩徐に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。 2.本剤の消失半減期は約40時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。 1週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。</p>	<p>1. 抗悪性腫瘍剤投与開始前に本剤の投与が終了していることが重要と考えられること、及び本剤の投与時間について、30秒未満で急速に投与した際の安全性が確認されていないことから設定した。 2. 7日間以内に複数回繰り返し投与した際の有効性・安全性は確立されていないこと、及び外国臨床試験において、連日投与及び隔日投与後にAUCの上昇が認められたことから設定した。</p>																												
<p>【使用上の注意】 1.重要な基本的注意 本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、本剤投与後観察を十分に行うこと。</p>	<p>国内外の臨床試験では消化管運動低下による重篤なイレウス又は腸閉塞の報告はなかったが、5-HT₃拮抗薬では消化管運動抑制作用が知られていることから、本剤のSmPC及び類薬（グラニセトロン塩酸塩）添付文書の記載を参考に設定した。</p>																												
<p>2.副作用 国内で実施された臨床試験(治験)において、安全性の評価対象となった総症例数1343症例中、460例(34.3%)に副作用が報告されている。主な副作用は便秘222例(16.5%)、頭痛52例(3.9%)、血管痛42例(3.1%)等であった。また、主な臨床検査値の異常については、ALT(GPT)上昇73例(5.4%)、QT延長58例(4.3%)、AST(GOT)上昇49例(3.6%)、血中ビリルビン増加31例(2.3%)及びγ-GTP上昇28例(2.1%)等であった（承認時）。</p> <p>(1)重大な副作用 アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用 (国内臨床試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類\頻度</th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>めまい、不眠症</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td></td> <td>糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症</td> </tr> <tr> <td>心臓・循環器</td> <td></td> <td>QT延長</td> <td>上室性期外収縮、高血圧、低血圧</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td></td> <td>下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>高ビリルビン血症</td> <td>肝機能検査値異常</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	分類\頻度	10%以上	1%～10%未満	1%未満	精神神経系		頭痛	めまい、不眠症	代謝			糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症	心臓・循環器		QT延長	上室性期外収縮、高血圧、低血圧	消化器	便秘		下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛	肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常	皮膚		発疹		<p>国内第Ⅱ相試験（試験10037010、試験10037020）、第Ⅲ相試験（試験10037030）及び繰り返し投与試験（試験10037040）における試験成績をもとに発現率2%以上の副作用として設定した。 (1)本剤には海外臨床試験及び海外市販後自発報告に重篤な過敏症の報告があるため設定した。 (2)国内第Ⅱ相試験（試験10037010、試験10037020）、第Ⅲ相試験（試験10037030）及び繰り返し投与試験（試験10037040）の1343例の試験成績に基づき本剤のCCSI及び類薬（グラニセトロン塩酸塩）添付文書を参考に設定した。 本剤のCCSIに記載されている副作用でその他の副作用（国内臨床試験）に記載しなかったものを、その他の副作用(海外臨床試験)として設定した。</p>
分類\頻度	10%以上	1%～10%未満	1%未満																										
精神神経系		頭痛	めまい、不眠症																										
代謝			糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症																										
心臓・循環器		QT延長	上室性期外収縮、高血圧、低血圧																										
消化器	便秘		下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛																										
肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常																										
皮膚		発疹																											

使用上の注意（案）				設定根拠
呼吸器		しゃっくり		
耳			耳鳴	
臨床検査		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ-GTP 上昇	LDH 上昇, ALP 上昇	
その他		血管痛	倦怠感, 疲労, 注射部位反応(疼痛, 紅斑), 潮紅, 静脈炎, 発熱, 悪寒	
（海外臨床試験）				
分類\頻度	1%未満			
精神神経系	不安, 多幸感, 傾眠, 過眠症, 末梢感覚性ニューロパシー, 異常感覚			
代謝	低カリウム血症, 電解質変動, 低カルシウム血症, 食欲減退			
心臓・循環器	頻脈, 徐脈, 心筋虚血, 洞性頻脈, 洞性不整脈, 静脈退色, 静脈拡張			
消化器	消化不良			
腎臓・泌尿器	尿閉			
皮膚	アレルギー性皮膚炎			
耳	乗り物酔い			
眼	眼刺激, 弱視			
その他	関節痛, インフルエンザ様症状, 熱感, 無力症			
注) 国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載				
3.高齢者への投与			高齢者は一般に生理機能が低下していることが多く, 状態に注意しながら投与することが必要と考えられるため設定した。	
一般に高齢者では生理機能が低下しているため, 慎重に投与すること。				
4.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与			(1)基礎試験において生殖・発生毒性試験において危険性を示唆する報告はないが, 妊婦及び産婦での使用経験がないこと, 及び国内の動物実験 (■-5228-G 試験) にてラットでの胎児への移行が認められたことから設定した。 (2)国内の動物実験 (■-5228-G) にてラットでの乳汁中への移行が認められたため設定した。	
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。] (2)授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で, 乳汁中への移行が報告されている。]				
5.小児等への投与			小児を対象とした海外臨床試験 PALO-99-07 では2~14 歳において 59 例の投与経験があるが, 小児等における用法・用量を示していないため設定した。	
低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。				
6.適用上の注意			医療現場において, 紙箱から取り出して長期間保管された場合に類縁物質の増加が懸念されるため設定した。	
保存時 本剤を紙箱から取り出して長期間保存した場合は, 光によりわずかに分解することがあるため, 紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光を考慮すること。				

アロキシシ静注 0.75 mg

**CTD 第1部 申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報**

1.9 一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 19 年 12 月 27 日付薬食審査発第 1227003 号により通知された。

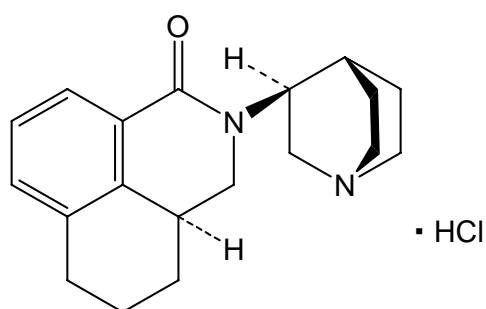
JAN : (日本名) パロノセトロン塩酸塩

(英名) Palonosetron Hydrochloride

化学名 : (日本名) (3a*S*)-2-[(3*S*)-キヌクリジン-3-イル]-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1*H*-ベンゾ
[*de*]イソキノリン-1-オン 一塩酸塩

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

構造式 :



1.9.2 INN

palonosetron

(3a*S*)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-2-[(3*S*)-3-quinuclidinyl]-1*H*-benz[*de*]isoquinolin-1-one

[RECOMMENDED INN: List 39, WHO Drug Information, Vol.12, No.1, p61, 1998]

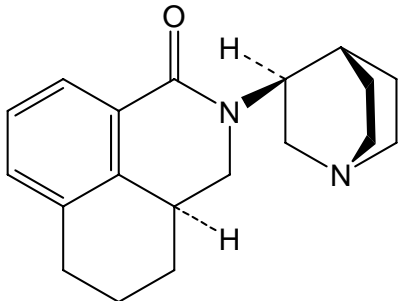
アロキシシ静注 0.75 mg

**CTD 第1部 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

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							
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0.75mg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	180mg/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
	慢性	ラット	6ヶ月	静脈内	2, 7, 10	7	10mg/kgで死亡 痙攣
		イヌ	9ヶ月	静脈内	1, 3, 6, 10	6	10mg/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						

アロキシシ静注 0.75 mg

**CTD 第1部 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3部 品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（パロノセトロン塩酸塩，Helsinn Advanced Synthesis SA）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.S.1	3.2.S.1	General Information
3.2.S.2	3.2.S.2	Manufacturer
3.2.S.3	3.2.S.3	Characterization
3.2.S.4	3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.5	3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	3.2.S.7	Stability
Appendix		

3.2.P 製剤（アロキシ静注 0.75 mg，注射剤）

CTD 番号	報告書番号	報告書名／タイトル
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.2	3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
	－	HELSINN HEALTHCARE SA CORPORATE TECHNICAL AFFAIRS REPORT, REPORT N. 5/07, Object: Palonosetron CINV (0,15 mg/mL), PQ lot manufacture
	－	HELSINN HEALTHCARE SA CORPORATE TECHNICAL AFFAIRS REPORT, REPORT N. 7/07, Object: Palonosetron CINV (0,15 mg/mL) Taiho PQ lot results
	－	PROCESS VALIDATION REPORT PALONOSETRON HCL IV INJECTION 0.05 MG/ML, Document Number: V1.065, Rev:00
	－	Bacterial retention validation
	－	Compatibility study
	－	EXTRACTABLE SUBSTANCES DOCUMENTATION
	－	3.2.P.2 Pharmaceutical Development Palonosetron, page 20-22 of 43, 2X Sterilisation
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
	－	CONTAINER CLOSURE INTEGRITY TEST FOR Palonosetron HCl-UVF1
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.3	3.2.P.3	製造
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
	－	In-Process Controls Analytical Method
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	－	Object: Declaration to be added to Corporate Technical Affairs Report N.7/07
3.2.P.4	3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.5	3.2.P.5	製剤の管理

3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3.1	アロキシ静注 0.75 mg の確認試験の分析法バリデーション
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3.2	アロキシ静注 0.75 mg の類縁物質 第1法の分析法バリデーション
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3.3	アロキシ静注 0.75 mg の類縁物質 第2法の分析法バリデーション
3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3.4	アロキシ静注 0.75 mg の定量法の分析法バリデーション
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3.5	アロキシ静注 0.75 mg のエンドトキシン試験法の分析法バリデーション
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3.6	アロキシ静注 0.75 mg の無菌試験法のバリデーション試験
3.2.P.5.3.7	3.2.P.5.3.7	アロキシ静注 0.75 mg の安定性試験に用いた無菌試験法のバリデーション試験
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.4.1	3.2.P.5.4.1	パロノセトロン塩酸塩注射液のロット分析 Helsinn Healthcare SA 実施の臨床試験用
3.2.P.5.4.2	3.2.P.5.4.2	パロノセトロン塩酸塩注射液のロット分析 大鵬薬品工業株式会社実施の臨床試験用
3.2.P.5.4.3	3.2.P.5.4.3	アロキシ静注 0.75 mg のロット分析
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.8	3.2.P.8	安定性
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ
3.2.P.8.3.1	3.2.P.8.3.1	安定性データ（長期保存試験）（中間報告：12 箇月保存）
3.2.P.8.3.1-1 (追加)	3.2.P.8.3.1	安定性データ（長期保存試験）（中間報告：24 箇月保存）
3.2.P.8.3.2	3.2.P.8.3.2	安定性データ（加速試験）
3.2.P.8.3.3	3.2.P.8.3.3	安定性データ（苛酷試験／熱）
3.2.P.8.3.4	3.2.P.8.3.4	安定性データ（苛酷試験／光）

3.2.A その他・・・該当なし

3.2.R 各極の要求資料・・・該当なし

3.3 参考文献・・・参考文献なし

第4部 非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.1.1	AT 6032	THE RECEPTOR BINDING PROFILE OF RS-25259-197 AT 5-HT ₃ AND OTHER RECEPTORS USING RADIOLIGAND BINDING TECHNIQUES Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.2	CL 6721	SATURATION, COMPETITION AND KINETIC ANALYSIS OF [³ H]RS-25259-197 BINDING Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.3	[REDACTED]-3677-G	パロノセトロン及びその類薬における，強制発現蛋白を用いたヒトセロトニン3受容体に対する親和性の検討 [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.4	AT 6325	DISTRIBUTION OF [³ H]RS-25259-197 BINDING SITES IN RAT AND MOUSE BRAIN BY QUANTITATIVE AUTORADIOGRAPHY Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.5	AT 6036	ACTIVITY OF RS-25259-197 AT 5-HT RECEPTORS IN ISOLATED TISSUES Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.6	AT 6373 (参考資料)	ACTIVITY OF RS-25259-197 AT 5-HT ₃ RECEPTORS IN GUINEA PIG ILEUM Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.7	PALO-99-50	PALONOSETRON. HCl, RS-17825-007, M4 AND ONDANSETRON EVALUATION OF ANY POSSIBLE ANTAGONIST ACTIVITY ON 5-HT ₃ RECEPTORS OF ISOLATED ILEUM OF GUINEA-PIGS [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.8	AT 5618	THE EFFECTS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF RS-25259-197 ON THE BRADYCARDIC RESPONSE TO 2-METHYL-5-HYDROXYTRYPTAMINE IN ANESTHETIZED RATS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.9	AT 6001	EFFECT OF RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON ACTINOMYCIN D-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.10	AT 6002	EFFECT OF RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON MECHLORETHAMINE-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.11	AT 6030	EFFECT OF RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON DACARBAZINE-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.12	AT 6003	DURATION OF ACTION OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN -INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.1.1.13	AT 6027	THERAPEUTIC EFFECT OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.13-1 (追加)	AT 6027	THERAPEUTIC EFFECT OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.14	AT 6029	EFFECT OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.14-1 (追加)	AT 6029	EFFECT OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.15	AT 6033	DURATION OF ACTION OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 ON CISPLATIN – INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.16	AT 6028	EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED RS-25259-197 AND ONDANSETRON ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.17	AT 6034	EFFECT OF RS-25259-197,ONDANSETRON,AND GRANISETRON ON APOMORPHINE-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.18	AT 6035	EFFECT OF RS-25259-197,ONDANSETRON,AND GRANISETRON ON COPPER SULFATE-INDUCED EMESIS IN DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.19	AT 6313	CORRELATION OF ANTI-EMETIC ACTIVITY AND PLASMA LEVELS OF RS-25259-197 IN CANCER-CHEMOTHERAPY TREATED DOGS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.20	AT 6664	EFFECT OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED RS-25259-197 ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN FERRETS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.21	AT 5999	EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED RS-25259-197 ON CISPLATIN-INDUCED EMESIS IN FERRETS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.22	AT 6031	DURATION OF EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED RS-25259-197 ON CISPLATIN -INDUCED EMESIS IN FERRETS Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.1.23	[REDACTED]	塩酸パロノセトロン製のフェレット-シスプラチン誘発遅延性嘔吐に対する作用 [REDACTED] [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.2.1	AT 6446	THE EFFECT OF RS-25259-197 AT 5-HT ₄ RECEPTORS AND ON SUBSTANCE P IN VITRO Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.2.2	AT 5964	EFFECT OF RS-25259-197 ON 5-HT ₄ RECEPTORS POSITIVELY COUPLED TO ADENYLATE CYCLASE IN GUINEA PIG HIPPOCAMPAL MEMBRANES Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.2.3	PALO-01-30	PALONOSETRON.HCl EVALUATION OF ANY POSSIBLE 5-HT ₄ AGONIST OR ANTAGONIST ACTIVITY ON ISOLATED PROXIMAL COLON OF GUINEA-PIGS [REDACTED] [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.3.1	PALO-00-10	Effect of Palonosetron on HERG Currents Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.2	PALO-01-01	Effect of Palonosetron and Ondansetron on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.3	PALO-01-02	Effect of Palonosetron and Ondansetron on Cloned hHNa Channels Expressed in Mammalian Cells [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.4	PALO-01-03	Evaluation of Effect on Cardiac Action Potential in Isolated Canine Purkinje Fibres [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.5	PALO-01-04	Evaluation of Effects on Blood Pressure Heart Rate and Electrocardiogram after Single Intravenous Dosing in Conscious Dogs [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.6	PALO-00-05	Evaluation of Effects on Blood Pressure Heart Rate and Electrocardiogram after Single Intravenous Dosing in Conscious Dogs of Both Sexes [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.7	PALO-01-31	Palonosetron.HCl Evaluation of Effects on the Rapid Component of the Delayed Rectifier Potassium Current(I _{Kr}) in Isolated Canine Ventricular Myocytes("M" Mid-Myocardial Cells) [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.8	PALO-01-32	Palonosetron.HCl Evaluation of Effects on Cardiac Action Potential in Isolated Guinea Pig Papillary Muscle [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.9	PALO-01-33	Palonosetron.HCl Evaluation of Effects on Cardiac Action Potential in Isolated Rabbit Purkinje Fibres [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.1.3.10	PALO-01-34	Palonosetron and Ondansetron Evaluation of Effect on Epicardial Monophasic Action Potential Duration in Anaesthetised Guinea Pig Following Intravenous Administration [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.11	PALO-01-35	Palonosetron and Ondansetron Study of Proarrhythmic Effects after Intravenous Administration in Anaesthetised Rabbits [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.12	PALO-99-11	Palonosetron Hydrochloride Assessment of Proconvulsant Activity in Mice Following Oral Administration [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.13	PALO-99-48	Palonosetron, RS-17825-007 and 類縁物質 B* Evaluation of Effect on Cardiac Action Potential in Isolated Canine Purkinje Fibres [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.14	PALO-99-49	Evaluation of Effects on Blood Pressure, Heart Rate and Electrocardiogram after Single Intravenous Dosing in Conscious Dogs of Both Sexes [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.15	AT 5244	Effect of RS-25259-197 on Gastric Emptying of A Test Meal in Rats Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.16	AT 5452	The Effects of RS-25259-197 on Feeding Behavior Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.17	AT 5493	Hemodynamic Effects of RS-25259-197 and Ondansetron Administered Intravenously to Anesthetized Dogs Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.18	AT 5985	The Effect of RS-25259-197 on The Gross Behavior of Mice Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.19	AT 6005	The Effect of RS-25259-197 on Renal Function in Conscious, Saline-Loaded Rats Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.20	AT 6037	An Assessment of The Actions of RS-25259-197 on Mouse Behavior in The Black:White Test Box Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.21	AT 6161	Effects of RS-25259-197 on Respiratory Function and Blood Pressure in Anesthetized Dogs Syntex Research, France [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.22	AT 6168	Interaction of RS-25259-197 with Autonomic Agents in Anesthetized Dogs Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.23	AT 6242	The Effects of RS-25259-197 on Intra-Atrial, Intra-Ventricular and Atrioventricular Conduction in The Anaesthetized Dog Syntex Research, Scotland, UK [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.1.3.24	CL 5911	<i>In Vitro</i> Compatibility Testing of RS-25259-197 Using Human Blood Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

AT5999 試験及び AT6031 試験については、CTD 4.2.1.1 に記載した。

AT6446 試験、AT5964 試験及び PALO-01-30 試験については、CTD 4.2.1.2 に記載した。

*新薬承認情報提供時に置換えた。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.1.4.1	AT 6777	IN Vivo Combination Chemotherapy Evaluation of RS-25259-197 HCl and Cisplatin Against Murine P388 Leukemia [Redacted] (報告書作成日：19[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日)
4.2.1.4.2	PALO-99-36	In vivo antitumor activity of cytarabine administered along with palonosetron to mice bearing a i.p. lymphocytic leukemia P388D ₁ [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.1.4.3	PALO-99-37	In vivo antitumor activity of cyclophosphamide administered along with palonosetron to mice bearing a s.c. Melanotic Melanoma B16 [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.1.4.4	PALO-99-66	In vivo antitumor activity of Mitomycin C administered along with palonosetron to mice bearing a i.p. Melanotic Melanoma B16 [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.1.4.5	PALO-99-67	In vivo antitumor activity of doxorubicin administered along with palonosetron to mice bearing an i.p. lymphocytic leukemia L1210 [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.1.4.6	PALO-99-68	In vivo antitumor activity of cis-platin administered along with palonosetron to mice bearing an i.m. Lewis Lung carcinoma [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.1.1	IAR-B-1009	HPLC-RIA method for the determination of RS-25259-007 and its N-oxide metabolite RS-17825-007 in plasma Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [Redacted] (報告書作成日：19[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日)
4.2.2.1.2	IAR-B-1013	HPLC method for determination of RS-17825-007 and RS-25259-007 in rat and dog plasma Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [Redacted] (報告書作成日：20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日)
4.2.2.1.3	PALO-99-29	Validation of an analytical procedure for the determination of palonosetron and RS-17825-007 in mouse plasma using protein precipitation and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.2.1.4	PALO-99-27	Validation of an analytical procedure for the determination of palonosetron and its metabolite RS-17825-007 in rat plasma (lithium heparin) using protein precipitation and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection [Redacted] (試験期間：19[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.2.1.5	PALO-99-28	Validation of an analytical procedure for the determination of palonosetron and its metabolite RS-17825-007 in dog plasma (lithium heparin) using protein precipitation and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection [Redacted] (試験期間：19[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)

4.2.2.1.6	PALO-03-03	Validation of analytical procedures for the analysis of palonosetron and its metabolite M9 in dog plasma by HPLC and tandem mass spectrometric detection [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
-----------	------------	--

4.2.2.2 吸収

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.2.1	AT 6264	Metabolic disposition following single intravenous and oral doses of [¹⁴ C]-RS-25259-197 and tissue distribution after a single intravenous dose of [¹⁴ C]-RS-25259-197 to rats Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.2	AT 6285	Metabolic disposition and tissue distribution to brain, eye and intestines after a single intravenous dose of [¹⁴ C]-RS-25259-197 to pigmented rats Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.3	AT 6303	Pharmacokinetics of RS-25259-007 after single oral doses of RS-25259-197 administered to male rats Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.4	AT 6302	Pharmacokinetics of RS-25259-007 and its N-oxide metabolite following once daily oral doses of RS-25259-197 administered to male rats over five days Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.5	AT 5976	Metabolic disposition of [¹⁴ C]-RS-25259-197 after single intravenous and oral doses to dogs Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.6	AT 6304	Pharmacokinetics of RS-25259-007 after single oral doses of RS-25259-197 administered to dogs Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.7	AT 6301	Plasma pharmacokinetics of RS-25259-007 and its N-oxide metabolite following once daily oral doses of RS-25259-197 administered to female dogs over five days Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.2.2.8	DM 1078	Metabolic disposition of [¹⁴ C]-RS-25259-197 after single intravenous and oral doses administered to cynomolgus monkey Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

2216 試験及び 10037010 試験については、それぞれ CTD 5.3.3.1.3 及び CTD 5.3.5.2.1 に記載した。

4.2.2.3 分布

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.2.3.1	CL 6204	Binding of RS-25259-197 to plasma protein in vitro Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.1.7	710-D-91	Single-Dose Intravenous Range-Finding Toxicity Study of RS-25259-197 in Beagle Dogs Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.1.8	AT 5922	Acute Intravenous Toxicity Study in Dogs with RS-25259-197 Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.1.9	744-D-90	Single-Dose Oral Range-Finding Toxicity Study of RS-25259-197 in Beagle Dogs Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.1.10	AT 6268	Acute Oral Toxicity Study in Beagle Dogs with RS-25259-197 Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.2.1	AT 6751	Three-Month Oral Dose-Ranging Study of RS-25259-197 in Mice Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.2	AT 5962	Intravenous 1-Month Toxicity Study in Rats with RS-25259-197 Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.3	PALO-99-08	Palonosetron hydrochloride:26 Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Rat with a 4 Week Treatment-free Period [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.4	AT 6329	One-Month Oral Toxicity Study in Rats with RS-25259-197 Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.5	AT 6665	Oral Three-Month Toxicity Study with RS-25259-007 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.6	PALO-99-19	Palonosetron Hydrochloride:Intravenous Administration Tolerance Study in the Dog [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.7	AT 5963	Intravenous 1-Month Toxicity Study in Dogs with RS-25259-197 Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.8	PALO-99-10	Palonosetron Hydrochloride:9 Month Intravenous Administration Toxicity Study in the Dog with a 4 Week Treatment-free Period [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.9	708-D-92	Two-Week Oral Range-Finding Toxicity Study in Beagle Dogs with RS-25259-197 Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.10	AT 6328	One-Month Oral Toxicity Study in Beagle Dogs with RS-25259-197 Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.11	AT 6787	Oral Three-Month Toxicity Study with RS-25259-007 in Dogs Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.12	PALO-99-25	Palonosetron Hydrochloride:Range-finding Toxicity Study in Juvenile Rats by the Subcutaneous Route [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.13	PALO-99-12	Palonosetron Hydrochloride:28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Juvenile Rats [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.2.14	PALO-02-05	Subcutaneous 28 (minimum) Day Toxicity Study in the Juvenile Rat [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.15	PALO-99-41	Palonosetron Hydrochloride: Range-Finding Toxicity Study in Juvenile Dogs by the Intravenous Route [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.16	PALO-99-22	Palonosetron Hydrochloride: 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Juvenile Dog [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.17	PALO-02-13	3-Month Toxicity Study with Palonosetron by Dairy Oral Gavage in Beagle Dogs [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.18	PALO-01-10	Pathology Report on Eyes and Optic Nerves Supplementary Report to Covance Study (1063/18-D6154) Palonosetron Hydrochloride: 28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Juvenile Rats [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.19	PALO-01-11	Pathology Report on Haematopoietic System and Selected Major Organs Supplementary Report to Covance Study (1063/18-D6154) Palonosetron Hydrochloride: 28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Juvenile Rats [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.2.20	PALO-00-19	Palonosetron Hydrochloride: ECG Measurements from 28 Day Intravenous Administration Toxicity Study (PALO-99-22; Covance Study Number 1063/17) in the Juvenile Dog [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.3 遺伝毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.3.1	[REDACTED]0400	Salmonella/Mammalian-Microsome Preincubation Mutagenicity Assay (Ames Test) and Escherichia Coli WP2 <i>uvrA</i> Reverse Mutation Preincubation Assay [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.3.2	[REDACTED]0402	CHO/HGPRT Mutation Assay [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.3.3	[REDACTED]0401	Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.3.4	[REDACTED]0399	Mutagenicity Test on RS-25259-197 <i>in vivo</i> Micronucleus Assay [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.3.5	PALO-99-38	Palonosetron Unscheduled DNA Synthesis in Rat Liver Cells <i>in vivo</i> [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.4 がん原性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.4.1	PALO-99-18	Palonosetron Hydrochloride Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.4.2	PALO-98-03	Palonosetron Hydrochloride Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.4.3	PALO-02-06	Final Immunopathology Report Pilot Study of Immunohistochemical Analysis of Male Rat Pituitary Tumors [REDACTED] (試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.4.4	PALO-02-14	Expert Opinion on the 2-Year Carcinogenicity Studies Conducted with Palonosetron in CD-1 Mice and Sprague Dawley CD Rats [REDACTED] (報告書作成日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)
4.2.3.4.5	AT 7455	Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats with Palonosetron (RS-25259-197)-Study Termination Report Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.4.6	AT 7464	Oral Gavage Carcinogenicity Study in Mice with Palonosetron (RS-25259-197)-Study Termination Report Syntex Preclinical, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.5.1	AT 6267	Intravenous Male Fertility Study with RS-25259-197 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.2	AT 6700	Oral Male Fertility and Reproduction Study of RS-25259-007 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.3	AT 6750	Oral Female Fertility and Early Embryonic Development Study of RS-25259-197 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.4	703-R-94	Oral Range-Finding Teratology Study with RS-25259-007 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.5	AT 6756	Oral Teratology Study with RS-25259-197 in Rats Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.6	704-B-94	Oral Range-Finding Teratology Study of RS-25259-007 in Rabbits Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.7	AT 6755	Oral Teratology Study with RS-25259-197 in Rabbits Syntex Discovery, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.5.8	PALO-99-13	Palonosetron Hydrochloride:Oral(Gavage)Study of Pre-and Postnatal Development in the Rat [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.6.1	AT 5923	Vein Irritation Study in the Rabbit with an Intravenous Formulation of RS-25259-197 Syntex Research, Palo Alto, CA, USA [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)
4.2.3.6.2	PALO-99-30	Palonosetron:Local Intravenous Tolerance Study in The Rabbit [REDACTED] (試験期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 光毒性試験

CTD 番号	試験番号	報告書名
4.2.3.7.1.1	PALO-01-14	Cytotoxicity Assay IN VITRO with BALB/C3T3 Cells: Neutral Red (NR)Test with PALONOSETRON at Simultaneous Irradiation with Artificial Sunlight [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.3.7.1.2	PALO-01-16	Chromosome Aberration Test IN VITRO: Photomutagenicity in Chinese Hamster V79 Cells with Palonosetron [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)
4.2.3.7.1.3	PALO-01-15	PALONOSETRON:Determination of Photoallergenicity in Albino Guinea Pigs (Including Information about Allergenicity,Photoirritation and Irritation) [Redacted] (試験期間：20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月)

4.3 参考文献

CTD番号	資料名
4.3.1	Rojas C, Stathis M, Thomas A, Massuda E, Alt J, Zhang J, et.al. Palonosetron, in contrast to ondansetron and granisetron, exhibits two-site binding to the 5-HT ₃ receptor and causes long lasting functional inhibition even after dissociation. Support Care Cancer. 2007;15 #P-017:686-687.
4.3.1-1 (追加)	Rojas C, Stathis M, Thomas A, Massuda E, Alt J, Zhang J, et.al. Palonosetron, in contrast to ondansetron and granisetron, exhibits two-site binding to the 5-HT ₃ receptor and causes long lasting functional inhibition even after dissociation. Support Care Cancer. 2007;15 #P-017:686-687.
4.3.2	Benedict CR, Arbogast R, Martin L, Patton L, Morrill B, Hahne W. Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. J Cardiovasc Pharmacol. 1996;28:53-59.
4.3.3	Carlsson L, Amos GJ, Andersson B, Drews L, Duker G, Wadstedt G. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro implications for proarrhythmic potential. J Pharm Exp Ther. 1997;282:220-227.
4.3.4	de Lorenzi FG, Bridal TR, Spinelli W. Block of the delayed rectifier current (I _K) by the 5-HT ₃ antagonists ondansetron and granisetron in feline ventricular myocytes. Br J Pharmacol. 1994;113:527-535.
4.3.5	Dumaine R, Hartmann HA, Leishman DJ, Brown AM, Galvan M. Actions of dolasetron and its major metabolite on guinea-pig papillary muscle fibres and the α -subunit of human heart sodium channels expressed in Xenopus oocytes. Drug Dev Res. 1996;37:223-230.
4.3.6	Kuryshv YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(2):614-620.
4.3.7	Scholtysik G. Evidence for inhibition by ICS 205-930 and stimulation by BRL 34915 of K ⁺ conductance in cardiac muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1987;335:692-696.
4.3.8	Williams PD, Cohen ML, Turk JA. Electrocardiographic effects of zatosetron and ondansetron, two 5-HT ₃ receptor antagonists, in anesthetized dogs. Drug Dev Res. 1991;24:277-284.
4.3.9	Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep. 1966;50:163-170.
4.3.10	Peto R. Guidelines on the analysis of tumour rates and death rates in experimental animals. Br J Cancer. 1974;29:101-105.
4.3.11	Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1980;Suppl 2: 311-426.
4.3.12	Lin KK. Carcinogenicity studies of pharmaceuticals. In: Chow SS, editor. Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 88-103.

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書・・・該当なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
・・・該当なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書・・・該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.1.4.1	IAR-B-1058	An LC/MS method for the simultaneous determination of RS-25259-007 and its N-oxide metabolite RS-17825-007 in human plasma
5.3.1.4.2	IAR-B-1050	An HPLC method for the simultaneous determination of RS-25259-007 and RS-17825-007 in human urine
5.3.1.4.3	PALO-99-09	Validation of a sensitive LC/MS/MS method for determination of Palonosetron and its metabolite M9 in human plasma
5.3.1.4.4	PALO-99-09	Validation of a sensitive LC/MS/MS method for determination of Palonosetron and its metabolite M9 in human urine

IAR-B-1009, PALO-99-34 及び PALO-03-10 試験については, CTD4.2.2.1.1, 5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2 にそれぞれ記載した。

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CL6204 試験については, CTD4.2.2.3.1 に記載した。

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.2.2.1	PALO-00-02	Summary report on the studies performed to structurally characterise palonosetron metabolite M4
5.3.2.2.2	PALO-02-01	The metabolism of [¹⁴ C]-Palonosetron in human hepatic microsomes, cryopreserved hepatocytes and fresh liver slices-investigation of the conversion of [¹⁴ C]-Palonosetron to類縁物質B*
5.3.2.2.3	PALO-98-02	Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the <i>in vitro</i> metabolism of palonosetron, the interaction of palonosetron and M9 with cytochrome P450, and possible induction of cytochrome P450 by Palonosetron and M9

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書・・・該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.1.1	0100	A single-dose safety and pharmacokinetics study of RS-25259 (IV bolus dose) in healthy volunteers
5.3.3.1.2	2092 (参考資料)	A single ascending dose safety and pharmacokinetics study of IV RS- 25259 in healthy volunteers
5.3.3.1.3	2216	Plasma pharmacokinetics, metabolism, and excretion of [¹⁴ C]-RS-25259-197 after intravenous injection

*新薬承認情報提供時に置換えた。

5.3.3.1.4	PALO-02-12	Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Intravenous Dose Administration of Palonosetron in Healthy Subjects
5.3.3.1.5	PALO-04-21	Phase I, Open-Label, Randomized, Two-way Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Aloxi [®] (Palonosetron HCl i.v.) When Administered as a 15-Minute Infusion Compared to a 30-Second Infusion

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.2.1	PALO-04-09	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Aloxi [®] (Palonosetron HCl) for the Prevention of Nausea and Vomiting in Patients Receiving Consecutive Daily Doses of Cisplatin Therapy for Testicular Cancer

10037010, 2330, 2500 試験については、CTD5.3.5.2.1, 5.3.5.2.3, 5.3.5.2.6 にそれぞれ記載した。

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.3.1	PALO-99-35	An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg Palonosetron in patients with varying degrees of renal impairment compared to healthy volunteers
5.3.3.3.2	PALO-99-51	An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg Palonosetron in patients with varying degrees of hepatic impairment in comparison to healthy volunteers
5.3.3.3.3	PALO-99-39	The Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of 0.75 mg Palonosetron IV in Extensive and Poor Metabolisers of Dextromethorphan, a CYP2D6 Substrate
5.3.3.3.4	PALO-99-07 (参考資料)	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
5.3.3.3.5	07DA29 (参考資料)	健康成人及び患者におけるパロノセトロン [®] の薬物動態試験成績の日米比較

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.4.1	PALO-99-34	Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Palonosetron (0.75 mg IV) and Metoclopramide (10 mg PO every 6 hours): A Randomised Three-Way Crossover Study in Healthy Males and Females
5.3.3.4.2	PALO-03-10	Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Palonosetron (0.25 mg i.v.) and Dexamethasone (20 mg i.v.): A Randomised Three-Way Crossover Study in Healthy Males and Females
5.3.3.4.3	PALO-03-05	Phase I, Open-Label, Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Palonosetron I.V. Coadministered with EMEND [®]

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.3.5.1	PALO-99-33 (参考資料)	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of palonosetron
5.3.3.5.2	07DA35 (参考資料)	日米の患者におけるパロノセトロン [®] の母集団薬物動態解析

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

・・・該当なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書・・・該当なし

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

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.1.1	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 単回静脈内投与と比較試験
5.3.5.1.2	PALO-99-03 (参考資料)	A double-blind clinical study to compare single IV doses of palonosetron 0.25 mg or 0.75 mg, and ondansetron 32 mg IV, in the prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting
5.3.5.1.3	PALO-99-04 (参考資料)	A double-blind clinical study to compare single IV doses of palonosetron, 0.25 mg or 0.75 mg, and dolasetron 100 mg IV, in the prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting
5.3.5.1.4	PALO-99-05 (参考資料)	A double-blind clinical study to compare single IV doses of palonosetron 0.25 mg or 0.75 mg, and ondansetron 32 mg IV, in the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting
5.3.5.1.5	PALO-04-06 (参考資料)	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel Group, Balanced, Stratified, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and the Safety of Single IV Doses of Palonosetron 0.025 mg, 0.050 mg, and 0.075 mg versus Placebo in Outpatients to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting Following Elective Abdominal or Gynecological Laparoscopic Surgery
5.3.5.1.6	PALO-04-07 (参考資料)	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel Group, Balanced, Stratified Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and the Safety of Single IV Doses of Palonosetron 0.025 mg, 0.050 mg, and 0.075 mg versus Placebo to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting Following Elective Gynecologic or Breast Surgery

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.2.1	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
5.3.5.2.2	10037020	中等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
5.3.5.2.3	2330 (参考資料)	A dose-ranging efficacy, safety, and pharmacokinetic study of single intravenous doses of RS-25259 for prevention of nausea and vomiting in chemotherapy-naïve cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy
5.3.5.2.4	PALO-00-01 (参考資料)	Study No. 25259S2330, A Dose-Ranging Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Single Intravenous Doses of RS-25259 (Palonosetron HCl) for Prevention of Nausea and Vomiting in Chemotherapy-Naïve Cancer Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Fixed Dose Conversion and Historical Placebo Control Post-Hoc Efficacy Analysis
5.3.5.2.5	2120 (参考資料)	A SAFETY, ANTIEMETIC, AND EFFICACY AND PHARMACOKINETIC STUDY OF SINGLE-DOSE IV RS-25259-197 IN CISPLATIN-NAIVE CANCER PATIENTS RECEIVING HIGH-DOSE CISPLATIN CHEMOTHERAPY
5.3.5.2.6	2500 (参考資料)	A dose-ranging safety and efficacy comparison of four dose levels of intravenous RS-25259 to placebo in the prevention of postoperative nausea and vomiting following abdominal and vaginal hysterectomy
5.3.5.2.7	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
5.3.5.2.8	PALO-99-06 (参考資料)	A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of IV palonosetron 0.75 mg for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD 番号	報告書名
5.3.5.3.1	統計解析報告書 20 年 月 日作成
5.3.5.3.2	統計解析報告書（追加解析） 20 年 月 日作成

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.5.4.1	PALO-03-11	Dose-response evaluation of single doses of IV palonosetron 0.25, 0.75, 2.25 mg and oral moxifloxacin 400 mg versus placebo on ECG parameters: a double blind, randomized, parallel study in male and female healthy volunteers
5.3.5.4.2	PALO-04-08	A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Aloxi® (Palonosetron HCl) When Premixed and Infused with Dexamethasone 8 mg in a Prehydration Solution for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, or Oxaliplatin

5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

CTD 番号	報告書名
5.3.6.1	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25-Jul-2003 – 24-Oct-2003
5.3.6.2	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Oct -2003 – 24-Jan-2004
5.3.6.3	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25-Jan-2004 – 24-Apr-2004
5.3.6.4	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Apr -2004 – 24- Jul -2004
5.3.6.5	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Jul -2004 – 24- Oct -2004
5.3.6.6	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Oct -2004 – 24- Jan -2005
5.3.6.7	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Jan -2005 – 24- Apr -2005
5.3.6.8	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Apr -2005 – 24- Jul-2005
5.3.6.9	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Jul-2005– 24- Oct-2005
5.3.6.10	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Oct-2005 – 24- Jan-2006
5.3.6.11	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Jan-2006 – 24- Apr -2006
5.3.6.12	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Apr -2006 – 24- Jul-2006
5.3.6.13	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 25- Jul -2006 – 24- Jul-2007
5.3.6.14	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Mar -2005 – 21- Sep-2005
5.3.6.15	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Sep-2005 – 21- Mar -2006
5.3.6.16	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Mar -2006 – 21- Sep-2006
5.3.6.17	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Sep-2006 – 21- Mar -2007
5.3.6.18	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Mar -2007 – 21- Sep-2007
5.3.6.19	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Sep -2007 – 21- Mar-2008

5.3.6.20	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Mar -2008 – 21- Sep-2008
5.3.6.21	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 22- Sep -2008 – 21- Mar-2009

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.7.1	0100	A SINGLE-DOSE SAFETY AND PHARMACOKINETICS STUDY OF RS-25259 (IV BOLUS DOSE) IN HEALTHY VOLUNTEERS
5.3.7.2	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
5.3.7.3	10037020	中等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
5.3.7.4	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
5.3.7.5	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
5.3.7.6	PALO-02-12	PHASE I, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF MULTIPLE INTRAVENOUS DOSE ADMINISTRATION OF PALONOSETRON IN HEALTHY SUBJECTS
5.3.7.7	PALO-04-09	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Aloxi [®] (Palonosetron HCl) for the Prevention of Nausea and Vomiting in Patients Receiving Consecutive Daily Doses of Cisplatin Therapy for Testicular Cancer
5.3.7.8	PALO-04-21	PHASE I, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, TWO-WAY CROSSOVER STUDY IN HEALTHY SUBJECTS TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF ALOXI [®] (PALONOSETRON HCL I.V.) WHEN ADMINISTERED AS A 15-MINUTE INFUSION COMPARED TO A 30-SECOND INFUSION
5.3.7.9	2216	PLASMA PHARMACOKINETICS, METABOLISM, AND EXCRETION OF [¹⁴ C]-RS-25259-197 AFTER INTRAVENOUS INJECTION
5.3.7.10	PALO-99-35	An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg Palonosetron in patients with varying degrees of renal impairment compared to healthy volunteers
5.3.7.11	PALO-99-51	An evaluation of the pharmacokinetics of a single intravenous dose of 0.75 mg Palonosetron in patients with varying degrees of hepatic impairment in comparison to healthy volunteers
5.3.7.12	PALO-99-39	The Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of 0.75 mg Palonosetron IV in Extensive and Poor Metabolisers of Dextromethorphan, a CYP2D6 substrate
5.3.7.13	PALO-99-34	Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Palonosetron (0.75 mg IV) and Metoclopramide (10 mg PO every 6 hours): a Randomised Three-Way Crossover Study in Healthy Males and Females
5.3.7.14	PALO-03-10	Evaluation of pharmacokinetic interaction between palonosetron (0.25 mg i.v.) and dexamethasone (20 mg i.v.): a randomized three-way crossover study in healthy males and females. Phase I, open label, single-dose, single center, randomized, three-way crossover study.
5.3.7.15	PALO-03-05	PHASE I, OPEN-LABEL, RANDOMIZED CROSSOVER STUDY IN HEALTHY SUBJECTS TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF PALONOSETRON I.V. COADMINISTERED WITH EMEND [®]
5.3.7.16	PALO-03-11	Dose-response evaluation of single doses of IV palonosetron 0.25, 0.75, 2.25 mg and oral moxifloxacin 400 mg versus placebo on ECG parameters: a double blind, randomized, parallel study in male and female healthy volunteers
5.3.7.17	PALO-04-08	A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Aloxi [®] (Palonosetron HCl) When Premixed and Infused with Dexamethasone 8 mg in a Prehydration Solution for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, or Oxaliplatin

5.3.8 重篤な有害事象に関する報告書

CTD 番号	報告書
5.3.8.1	10037040 試験の評価資料 (358 例) 以外の登録症例において発現した重篤有害事象に関する報告書及び申請者評価記録
5.3.8.2	重篤有害事象が発現した試験 2332 総括報告書
5.3.8.3	重篤有害事象が発現した試験 2502 総括報告書
5.3.8.4	重篤有害事象が発現した試験 PALO-03-06 総括報告書
5.3.8.5	外国臨床試験で報告された「死亡」症例の CIOMS reports
5.3.8.6	外国臨床試験で報告された「死亡」以外の CIOMS reports
5.3.8.7	外国市販後で報告された CIOMS reports

5.4 参考文献

CTD 番号	資料名
5.4.1	Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24:4472-4478.
5.4.2	Bonhaus DW, Stefanich E, Loury DN, Hsu SAO, Eglen RM, Wong EHF, et al. Allosteric interactions among agonists and antagonists at 5-hydroxytryptamine ₃ receptors. <i>J Neurochem.</i> 1995;65:104-110.
5.4.3	Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. <i>Ann Oncol.</i> 1997;8:611-614.
5.4.4	Borne RF. Serotonin: The neurotransmitter for the '90s. <i>Drug Topics.</i> 1994;10:108-117.
5.4.5	Cary, NC, USA: SAS Institute Inc.; [cited 1999]. SAS Online Document Version Eight. Available from: http://v8doc.sas.com/sashtml/ .
5.4.6	Clark RD, Miller AB, Berger J, Repke DB, Weinhardt KK, Kowalczyk BA, et al. 2-(Quinuclidin-3-yl)pyrido[4,3- <i>b</i>]indol-1-ones and isoquinolin-1-ones. Potent conformationally restricted 5-HT ₃ receptor antagonists. <i>J Med Chem.</i> 1993;36:2645-2657.
5.4.7	de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PIM, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT ₃ antagonists. <i>Br J Cancer.</i> 1997;76:1055-1061.
5.4.8	Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cancer.</i> 2000;89:2301-2308.
5.4.9	Dinse GE. Testing for a trend in tumor prevalence rates: I. Nonlethal tumors. <i>Biometrics.</i> 1985;41:751-770.
5.4.10	Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT ₃ receptor antagonist. <i>Cancer.</i> 2003;98:2473-2482.
5.4.11	Geling O, Eichler H-G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23:1289-1294.
5.4.12	Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. <i>Ann Oncol.</i> 2003;14:1570-1577.
5.4.13	Herrstedt J. Clinical recommendations. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. <i>Ann Oncol.</i> 2007;18 (Suppl 2):ii83-ii85.
5.4.14	Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: Relevance to clinical practice. <i>Oncologist.</i> 1999;4:191-196.
5.4.15	Hesketh PJ, Gralla RJ, Du Bois A, Tonato M. Methodology of antiemetic trials: Response assessment, evaluation of new agents and definition of chemotherapy emetogenicity. <i>Support Care Cancer.</i> 1998;6:221-227.
5.4.16	Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 2002;71:533-554.
5.4.17	Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. <i>J Clin Oncol.</i> 2000;18:3409-3422.

5.4.18	Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT ₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. <i>Eur J Cancer</i> . 1997;33:66-74.
5.4.19	Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf H-H, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT ₃ -receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. <i>Support Care Cancer</i> . 2007;15:1023-1033.
5.4.20	Keefe DL. The cardiotoxic potential of the 5-HT ₃ receptor antagonist antiemetics: Is there cause for concern? <i>The Oncologist</i> . 2002;7:65-72.
5.4.21	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. <i>J Clin Oncol</i> . 2006;24:2932-2947.
5.4.22	Miguel R. Controlling chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. <i>Cancer Control</i> . 1999;6:393-397.
5.4.23	Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine ₃ receptor antagonists. <i>Ann Pharmacother</i> . 2003;37:1276-1286.
5.4.24	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Antiemesis. V. 3. 2008. http://www.nccn.org/
5.4.25	Oo TH, Hesketh PJ. Drug Insight: new antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>Nat Clin Pract Oncol</i> . 2005;2:196-201.
5.4.26	Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis: Definition and validation of a predictive logistic model. <i>Cancer</i> . 1989;64:1117-1122.
5.4.27	Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. <i>Ann Oncol</i> . 2006;17:20-28.
5.4.28	Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. <i>Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics</i> , 10th Ed. 2001;269-290.
5.4.29	Stoltz R, Cyong J-C, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of Palonosetron, a 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2004;44:520-531.
5.4.30	Wong EHF, Clark R, Leung E, Loury D, Bonhaus DW, Jakeman J, et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT ₃ receptors, <i>in vitro</i> . <i>Br J Pharmacol</i> . 1995;114: 851-859
5.4.31	「抗がん剤報告書：デキサメタゾン」、抗がん剤併用療法に関する報告書、(平成 17 年 厚生労働省)。
5.4.32	国立がんセンターがん対策情報センター[homepage on the Internet]. 国立がんセンターがん対策情報センター; [update 2008 年 03 月 17 日; cited 2006 年 10 月 01 日]. がん情報サービス. Available from: http://ganjoho.ncc.go.jp/ .
5.4.33	佃 守. 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. <i>日本臨牀</i> . 2003;61:902-905.