

審議結果報告書

平成 21 年 8 月 25 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イメンドカプセル 80mg、同カプセル 125mg
及び同カプセルセット

[一 般 名] アプレピタント

[申 請 者] 小野薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 7 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 7 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 21 年 7 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg 及び同カプセルセット（イメンドセットカプセルから変更）
[一 般 名] アプレピタント
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 7 月 19 日
[剤型・含量] 1 カプセル中、アプレピタントを 125mg 又は 80mg 含むカプセル剤、並びにイメンドカプセル 125mg 1 カプセル及びイメンドカプセル 80mg 2 カプセルにより構成される組み合わせ医薬品
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$

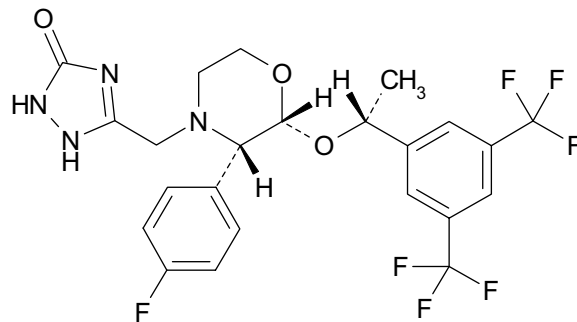
分子量 534.43

化学名

英 名 : 5-[[*(2R,3S)*-2-[[*(1R)*-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

日本名 : 5-[[*(2R,3S)*-2-[[*(1R)*-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)モルホリン-4-イル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン

構造式



[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 7 月 9 日

[販 売 名] イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg 及び同カプセルセット（イメ
ンドセットカプセルから変更）
[一 般 名] アプレピタント
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 7 月 19 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対するアプレピタント（以下、「本薬」）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内外の臨床試験（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）において、標準治療（5-HT₃受容体拮抗剤及びデキサメタゾンの 2 剤併用投与）に対する本薬併用時の制吐効果は示されており、有効性は示されていると判断した。

安全性については、国内外の臨床試験では、本薬を標準治療へ上乗せすることにより特段注意すべき有害事象は認められておらず、本薬の安全性には現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【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）

【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg 及び同セットカプセル (イメンドカプセルセットに変更予定)
[一 般 名]	アプレピタント
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 7 月 19 日
[剤型・含量]	1 カプセル中、アプレピタントを 125mg 又は 80mg 含むカプセル剤、 並びにイメンドカプセル 125mg 1 カプセル及びイメンドカプセル 80mg 2 カプセルにより構成される組合わせ医薬品
[申請時効能・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)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日1 回、経口投与する
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シスプラチン (以下、「CDDP」) 等の抗悪性腫瘍剤投与により、消化管粘膜の腸クロマフィン (以下、「EC」: enterochromaffin) 細胞からのセロトニン (以下、「5-HT」: 5-hydroxytryptamine) 分泌が亢進し、消化管の 5-HT₃ 受容体を介して延髄の嘔吐中枢を直接刺激、又は延髄の第 4 脳室の化学受容器引金帯 (以下、「CTZ」: chemoreceptor trigger zone) を介して嘔吐中枢を刺激することにより、悪心・嘔吐 (以下、「CINV」: chemotherapy-induced nausea and vomiting) が発現する。CDDP 等の抗悪性腫瘍剤投与時には 90%を超える患者に CINV が発現し (Clin J Oncol Nurs 6: 94-102, 2002; N Engl J Med 329: 1790-1796, 1993)、がん化学療法の継続を断念させる原因の一つとなっている。現在、CINV に対する標準療法として、5-HT₃ 受容体拮抗薬とステロイドの併用投与が行われているが、それでもなお、急性期 (投与後 24 時間以内) には約 25%の患者で、遅発期 (急性期の悪心・嘔吐に続いて起こり、通常 5 日間程度持続する) には約 50%の患者で CINV が発現するため (J Clin Oncol 17: 2971-2994, 1999)、新たな治療法が望まれている。

一方、サブスタンス P (以下、「SP」: substance P) が中枢神経系のニューロキニン (以下、「NK」: neurokinin)₁ 受容体に結合し、嘔吐を誘発することが報告されており (Drug Metab Dispos 31: 785-791, 2003; Neuropharmacology 35: 1121-1129, 1996; Neuropharmacology 32: 799-806, 1993)、悪心・嘔吐治療に対する新たな標的として注目されている。

アプレピタント (以下、「本薬」) は米国メルク社により創製された非ペプチド性の選択的 NK₁ 受容体拮抗薬である。本薬は非臨床試験において CDDP 等の抗悪性腫瘍剤やモルヒネによる嘔吐を抑制したため、CINV に対する効果が期待され、開発に至った。

なお、本薬は、2003 年 3 月に米国において承認を取得した後、2009 年 3 月現在、米国、欧

州等世界 69 カ国において「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の適応で、米国、欧州等世界 33 カ国において「術後の悪心・嘔吐」の適応で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

原薬であるアプレピタントは、「アプレピタント（原薬登録番号：220MF10076）」として原薬等登録原簿に登録されているものを用いている。

原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は、別添のとおりである。

2) 製剤

(1) 製剤及び処方

本薬の製剤（イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同セットカプセル）は、ナノ粒子化（平均粒子径 ■■■ nm 未満）した本薬を■■■■■■■■■■で核粒子（結晶セルロース）に■■■■■■■■■■して製した粒子を充填したカプセル剤であり、添加物として■■■■■■■■■■（ヒドロキシプロピルセルロース）、■■■■■■■■■■（ラウリル硫酸ナトリウム）、■■■■■■■■■■（精製白糖）、■■■■■■■■■■（結晶セルロース〈粒〉）、■■■■■■■■■■（ラウリル硫酸ナトリウム）が配合されている。

(2) 製剤開発

製剤の開発過程では、A 製剤（錠剤）、B 製剤（錠剤）、C 製剤（錠剤）及び D 製剤（カプセル剤）の 4 種の経口固形製剤について検討が行われ、臨床試験に使用された。海外での開発初期に使用された A 製剤では、本薬の結晶形として Form II が用いられたが、それ以降の B 製剤以後ではより安定な Form I に変更された。B 製剤及び C 製剤では、平均粒子径約 ■■■ μm の原薬が使用されたが、空腹時投与において低いバイオアベイラビリティ（以下、「BA」：bioavailability）を示し、食事の影響を大きく受けることが確認されたため、BA を向上させ、食事の影響を大幅に軽減させた D 製剤（原薬の平均粒子径を ■■■ nm 未満にして製したカプセル剤）が開発された。さらに、D 製剤における■■■■■■■■■■への■■■■■■■■■■を最適化するため、■■■■■■■■■■を■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■に制御した 100mg カプセル剤の BA が比較された。その結果、■■■■■■■■■■の違いによる BA への影響が認められなかったことから、服薬のしやすさ、生産効率の向上等を考慮し、今後の臨床試験ではカプセルサイズをより小さくすることができる■■■■■■■■■■の処方を選択された。

(3) 製造方法

製剤は、9 工程（■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■）からなる製造方法により製造される。■■■■■■■■■■～■■■■■■■■■■は■■■■■■■■■■（■■）で、■■■■■■■■■■充填工程は■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■は小野薬品工業株式会社 フジヤマ工場にて行うことが予定されている。

重要工程及び重要中間体の管理

本薬は難溶性であることから原薬の粒子径が製剤品質に影響を与えるため、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXが重要工程と位置付けられ、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXを管理することとされている。管理項目としてはXXXXXXXXXX（以下、XXXX）が設定されている。また、XXXXXXXXXXが薬物含量に影響するため、XXXXXXXXXXも重要工程とされ、XXXXXXXXXX（XXXX）が管理項目とされている。

容器及び施栓系

製剤の容器及び施栓系には、PTP 包装（アルミニウムフィルム、アルミ箔）が採用されている。

(4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、含量（定量法）が設定されている。

(5) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の安定性試験は、XXXXXXXXXXで製造されたパイロットスケールロットを用いて実施されている。安定性試験における主な保存方法、保存期間を表 1 に示した。なお、実生産スケールで製造された最初の 3 ロットについて、長期保存試験及び加速試験を実施する予定が提示されている。

<表 1 製剤の安定性試験条件>

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP	48 ヶ月
加速試験	40℃	75%RH	暗所		6 ヶ月

安定性試験

長期保存試験において、48 ヶ月まで保存した試料（3 ロット）について、期間を通じて外観の変化は認められなかった。また、純度試験、類縁物質、溶出性、含量（定量法）及び本薬XXXXXXXXXXの各試験項目において、品質の変化は認められなかった。また、微生物限度試験では、特定微生物は検出されず、細菌数及び真菌数については、開始時には規格値以下であり、安定性試験期間中の発育（生育、増加）は認められなかった。

加速試験において、6 ヶ月まで保存した試料 3 ロットについて、外観の変化は認められず、純度試験、類縁物質、溶出性、含量（定量法）及び原薬XXXXXXXXXXの各試験項目においても、品質の変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、総照度として 120 万 lx・h 以上及び総紫外線エネルギーとして 200 W・h/m² 以上を照射した結果、外観の変化は認められず、純度試験、類縁物質、溶出性及び含量（定量法）の各試験項目においても、品質の変化は認められなかった。

以上を踏まえて、申請者は、PTP 包装品を室温で保存するとき、使用期限は 4 年と設定している。

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 添加剤の管理

■■■■■において■■■■■として添加される■■■■■は、■■■■■されたものを使用していることから、機構は、その理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製剤の■■■■■後の■■■■■は、■■■■■、■■■■■の■■■■■であり、■■■■■されている■■■■■の■■■■■(■■■■■、■■■■■)に比べて■■■■■であるため、■■■■■において■■■■■の■■■■■が懸念される。■■■■■は最終製品の含量均一性に影響を及ぼす可能性があるため、■■■■■、■■■■■及び■■■■■の3種類の■■■■■の■■■■■を用いて検討した結果、■■■■■により■■■■■した■■■■■を用いた場合、■■■■■を用いた場合に比べて■■■■■の■■■■■からの■■■■■を抑えることが確認された。なお、製剤の製造においては、■■■■■した■■■■■について、■■■■■及び■■■■■であることを、製造業者の試験成績書にて受け入れ時に確認し管理している。

機構は、添加物である■■■■■の■■■■■の管理についても製剤の品質を確保する上で重要であると考えたため、承認申請書に当該管理方法を適切に記載するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験（試験番号 Reference F-1、F-14、F-17、F-18 及び社内資料：4.2.1.1-1、2、4、5 及び7）

① *in vitro* 試験

i) 受容体等結合実験

本薬のヒト NK₁ 受容体におけるリガンド結合に対する IC₅₀ 値は 0.1±0.07nM（平均値±標準偏差）、ヒト NK₃ 受容体では 300nM、他の動物種（モルモット、フェレット、イヌ及びラット）の NK₁ 受容体では 0.06～7nM であったが、ヒト NK₂ 受容体では 1μM で 8%、10μM で 71%の阻害率を示した。1%のヒト血清アルブミン存在下では、ヒト NK₁ 受容体のリガンド結合に対する IC₅₀ 値は 0.3nM であった。また、ウサギ骨格筋 L 型カルシウムチャンネルのジルチアゼム結合部位におけるリガンド結合に対する IC₅₀ 値は 8μM であり、一方、β₁ 受容体のリガンド結合に対し本薬 1μM で 30%以上の抑制が、α_{2A} 受容体、エンドセリン ET_A 受容体、ナトリウムチャンネル、血管作動性腸ポリペプチド（以下、「VIP」：vasoactive intestinal polypeptide）受容体及びベンゾジアゼピン受容体の各種リガンド結合に対し本薬 10μM で 30%以上の抑制が認められた。

また、本薬と本薬の代謝物の NK₁ 受容体におけるリガンド結合に対する IC₅₀ 値（平均値±標準偏差）は、本薬 0.12±0.08nM、L-755446（M-1）0.5±0.07nM、L-809861（M-2）10±1nM、L-809771（M-10）30±5nM、L-825678（M-9）1.7±1.6nM、L-829615（M-3）880±360nM、L-829617（M-4）18±5nM、L-829674（M-8）3.6±0.3nM 及び L-324261（M-12）2.8±1.1nM であり、本薬と本薬の代謝物（M-1、M-2、M-10、M-9、M-3 及び M-4）の 5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体、5-HT トランスポーター、ノルエピネフリン トランスポーター及びドパミントランスポーターに対する親和性は低かった。

ii) NK₁ 受容体拮抗作用

NK₁ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の SP による細胞内イノシトールリン酸合成作用は、SP と同時に本薬 10nM を処置した際には最大反応は抑制されなかったが高濃度にシフトされ、SP による処置の 15 分前に本薬 0.3 及び 1nM を処置した際には最大反応の低下が認められた。申請者は、この原因は本薬の NK₁ 受容体からの解離が遅いことによると考察している。

iii) 摘出組織標本における作用

モルモット回腸縦走筋において、NK₁ 受容体作動薬である SP-*O*-methyl ester による収縮は本薬により抑制されたが（K_a 値 0.09±0.02nM（平均値±標準誤差））、モルモット気管における NK₂ 受容体作動薬 Nle¹⁰NKA(4-10) による収縮、及び上頸神経節における NK₃ 受容体作動薬 senktide による脱分極は、本薬 1µM により抑制されなかった。

② *in vivo* 試験

i) CDDP 誘発嘔吐に対する作用

フェレットにおいて、CDDP の投与後 4 時間までに認められたレッチングと嘔吐は、本薬 0.3mg/kg の投与（CDDP の 3 分前に静脈内投与又は 1 時間前に経口投与）により抑制され、本薬 1mg/kg（静脈内投与）及び本薬 3mg/kg（経口投与）でほぼ完全に抑制された。

フェレットにおいて、本薬 4 及び 8mg/kg の経口投与（CDDP の 2 時間前）により CDDP 投与後 0～24、24～48、48～72 時間のレッチングと嘔吐が抑制され、本薬 16mg/kg の経口投与（CDDP の 2 時間前）により CDDP 投与後 72 時間以内のレッチングと嘔吐がほぼ完全に抑制され、本薬 1mg/kg の 24 時間毎 3 回反復経口投与（1 回目は CDDP の 2 時間前）により、CDDP 投与 72 時間以内のレッチングと嘔吐が抑制された。また、CDDP 投与 24 時間後及び 48 時間後の本薬 4mg/kg 経口投与により、CDDP 投与後 24～72 時間のレッチングと嘔吐が抑制された。

ii) 嘔吐に対する相互作用

フェレットにおける CDDP 投与後 4 時間までに認められたレッチングと嘔吐の発現数に対し、それぞれ単独では抑制作用を示さない用量の本薬 0.1mg/kg 及びオンダンセトロン 0.1mg/kg を併用静脈内投与（CDDP の 3 分前）することにより、初回の嘔吐が発現するまでの時間に影響は認められなかったが、レッチングと嘔吐の発現数の抑制作用が認

められた。

同様に、それぞれ単独では抑制作用を示さない用量の本薬 0.1mg/kg 及びデキサメタゾン（以下、「DEX」：dexamethasone）20mg/kg の併用静脈内投与（CDDP の 3 分前）により、初回の嘔吐が発現するまでの時間に影響は認められなかったが、レッチングと嘔吐の発現数の抑制作用が認められた。

なお、別試験において、本薬 0.1mg/kg 又は DEX 20mg/kg それぞれの単独静脈内投与（CDDP の 3 分前）によっても、レッチングと嘔吐の発現数の抑制作用が認められているが、両剤の併用静脈内投与（CDDP の 3 分前）により、増強傾向が認められたという試験成績も存在した。申請者は、いずれの試験においても、本薬及び DEX の単独投与よりも、併用により抑制作用が増強される傾向にあることが確認できていると説明した。

iii) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐に対する作用

フェレットにおいてアポモルヒネ又はモルヒネ投与後 30 分間に認められたレッチングと嘔吐に対し、本薬 3mg/kg の経口投与（アポモルヒネ又はモルヒネの 60 分前投与）による抑制作用が認められた。

(2) 副次的薬理試験（試験番号 ReferenceF-1 : 4.2.1.1-1）

① *in vivo* 試験

i) 後肢タッピングに対する作用

スナネズミにおける NK₁ 受容体作動薬 GR73632 (*d*-Ala [L-Pro⁹, Me-Leu¹⁰] substance P-(7-11)) の脳室内投与による後肢タッピング反応の発現時間は、本薬静脈内投与により短縮された (ID₅₀ 値 0.32mg/kg)。

(3) 安全性薬理試験（試験番号 Reference F-1、F-2 及び■180 : 4.2.1.1-1、4.2.1.3-1 及び 2）

① 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて、本薬 100mg/kg までの単回経口投与では、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。

ラットにおいて、本薬 30mg/kg までの単回経口投与で、本薬 10mg/kg 及び 30mg/kg で弱い体温低下作用が認められたが、自発運動量、睡眠時間、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール痙攣、酢酸 writhing に影響は認められなかった。

② 心血管系に対する作用

麻酔下のイヌにおいて、本薬 1mg/kg の単回静脈内投与により血圧のわずかな一過性の低下、心拍数の低下、R 波振幅の増大が認められたものの、溶媒の投与でも認められたため、本薬に起因した作用ではないと考察された。また、SP による血圧低下作用及び心拍数上昇作用が本薬 1mg/kg により抑制されたものの、コリン作動性神経刺激（メタコリン、McNeil-343-A、末梢性迷走神経電気刺激）、アドレナリン作動性神経刺激（エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニルエチルアミン）及び自律神経節刺激（dimethylphenylpiperazinium iodide、McNeil-343-A、中枢性及び末梢性迷走神経刺激）による血圧及び心拍数変動作用に対し、本薬 1mg/kg 静脈内投与の影響は認められなかった。

同様に、麻酔下のイヌにおいて、本薬 3mg/kg までの単回静脈内投与では、血圧、心拍数、心電図及び血流量に影響は認められなかった。

③ 呼吸器系に対する作用

麻酔下のイヌにおいて、本薬 1mg/kg の単回静脈内投与により呼吸数、分時呼吸量及び血液酸素分圧に一過性かつ軽度の増加が認められ、血圧の低下もわずかに認められたが、その他の項目に影響は認められなかった。

④ 腎、泌尿器系における作用

イヌにおいて、本薬 5mg/kg の単回経口投与によりナトリウム排泄のわずかな上昇傾向は認められたものの*、糸球体濾過量、尿流量、カリウム排泄、有効腎血漿流量、濾過比、ナトリウム及びカリウムの血漿中濃度、尿中グルコース、尿 pH、並びにヘマトクリット値に影響は認められなかった。

⑤ 消化器系における作用

モルモット回腸縦走筋の塩化カルシウムによる収縮が、本薬により抑制されたが (K_a 値 $5.5 \pm 1.6 \mu\text{M}$ (平均値 \pm 標準誤差))、本薬の L 型カルシウムチャネルへの阻害作用が寄与していると考察されている。

モルモット回腸において、本薬 3 及び $30 \mu\text{M}$ により弛緩作用が認められ、また、塩化バリウムによる収縮に対し本薬 $30 \mu\text{M}$ まででは影響は認められなかったが、アセチルコリン、ヒスタミン及び 5-HT による収縮は本薬 $30 \mu\text{M}$ によりそれぞれ、35%、50%及び 38%抑制された。

イヌにおいて、本薬 5mg/kg の単回経口投与により、基礎胃酸分泌及びガストリン誘発胃酸分泌に影響は認められなかった。

マウスにおいて、本薬 30mg/kg までの単回経口投与により、腸管炭末輸送に影響は認められなかった。

⑥ 血液凝固系における作用

麻酔下のイヌにおいて、本薬 1mg/mL の単回静脈内投与により、口腔内損傷部位からの止血時間に影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、CINV の発現機序及びそれらに対する本薬の作用機序について、5-HT₃ 受容体拮抗薬やステロイドと比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CINV の発現機序の詳細は明らかでないものの、抗悪性腫瘍剤が直接 CTZ を刺激し、さらにその刺激が直接又は弧束核を介して嘔吐中枢に伝達されることで誘発される、あるいは、

* 生理食塩水を輸液として使用していたためと考察されている

抗悪性腫瘍剤が消化管の EC 細胞を刺激することにより遊離された神経伝達物質や神経ペプチドが求心性迷走神経を活性化し、CTZ、弧束核及び嘔吐中枢が刺激されることで誘発されると考えられている。また、大脳皮質や大脳辺縁系等は嘔吐中枢を制御しており、心理的要因による予期嘔吐の誘発に関与していると考えられている (N Engl J Med 358: 2482-2494, 2008)。

臨床において CINV の予防には 5-HT₃ 受容体拮抗薬やステロイドが用いられている。5-HT₃ 受容体拮抗薬は、EC 細胞から遊離された 5-HT の迷走神経終末における 5-HT₃ 受容体結合と競合的に拮抗することで求心性迷走神経刺激を抑制し、また、CTZ や弧束核の 5-HT₃ 受容体拮抗作用により、急性期の CINV を抑制すると考えられているが (Support Cancer Ther 1: 89-96, 2004; Scand J Rheumatol Suppl 113: 37-45, 2000)、DEX 等のステロイドは急性期及び遅発期の CINV を抑制するものの、その作用機序は明確になっていない (N Engl J Med 358: 2482-2494, 2008)。

一方、NK₁ 受容体については、ネコにおける SP の結合実験から SP 結合領域が CTZ や弧束核に高発現していること (J Chem Neuroanat 4: 447-459, 1991)、NK₁ 受容体拮抗薬のフェレット弧束核内直接投与により CDDP 投与に伴う CINV の抑制が認められていることから、NK₁ 受容体拮抗薬の嘔吐抑制作用は主に中枢を介していることが示唆された。一方、求心性神経終末に NK₁ 受容体が存在するとの報告も認められており、EC 細胞から遊離された SP に拮抗することで NK₁ 受容体拮抗薬の嘔吐抑制作用が発現する可能性も考えられている。本薬はフェレットにおける急性期及び遅発期の CINV を抑制し、モルヒネやアポモルヒネの中枢性嘔吐も抑制したため、主に中枢作用により CINV を抑制したと考えられた。さらに、本薬を 5-HT₃ 受容体拮抗薬や DEX と併用することで、非臨床試験及び臨床試験において嘔吐抑制作用の増強が認められたことから、既存薬と異なる作用機序により CINV を抑制すると考えられた。

機構は、非臨床試験成績から、CINV が本薬により抑制される可能性は示唆されていると考える。本薬は新たな作用機序を有する薬剤であるため、CINV を抑制する選択肢の一つとなるとともに、他の制吐剤と併用することで CINV の抑制作用が上昇する可能性も期待できると考える。

(2) NK₁ 受容体について

機構は、NK₁ 受容体の生体内分布、各臓器における NK₁ 受容体の働き、NK₁ 受容体の阻害により発現する作用について、公表論文、非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づいて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒトにおいて、NK₁ 受容体 mRNA は中枢神経系 (青斑核、線条体、大脳皮質、海馬等)、消化管、内分泌組織、泌尿器、生殖器、肺、血管、血球、胎盤等、全身に認められている (Eur J Neurosci 17: 1736-1746, 2003)。NK₁ 受容体を介して発現する作用と拮抗作用により発現すると考えられる事象を表 2 に示した。表 2 に示すように NK₁ 受容体に作用することで、様々な事象が発現する可能性が示唆されるものの、国内外の臨床試験 (ONO-7436-01、P052、P054 及び P071) において、これらの有害事象は標準治療群と比較して特段差異は認

められていない。

＜表2 NK₁受容体の機能と本薬投与により発現すると考えられる有害事象＞

部位	NK ₁ 受容体の機能	本薬を用いて実施した非臨床試験成績の要約	臨床で増加が想定される有害事象
脳	精神機能に関連する作用	・ モルモット母子分離モデルにおいて、抗うつ薬と同等の効果 (Science 281: 1640-1645, 1998)	激越、錯乱
脊髄	痛覚刺激の伝達、又は疼痛閾値の低下作用	・ 酢酸 writhing 刺激に対して影響なし (■180: 4.2.1.3-2) ・ conditioning 刺激による屈曲反射増強を抑制 (Reference F-1: 4.2.1.1-1)	感覚鈍麻
消化管	消化管収縮作用	・ 摘出モルモット回腸における NK ₁ 受容体作動薬である SPOMe による収縮を抑制 (Reference F-1: 4.2.1.1-1) ・ マウス炭末輸送試験において影響なし (■180: 4.2.1.3-2)	便秘、下痢
血管内皮	炎症誘発作用	・ SP 誘発モルモット皮内血管透過性亢進の抑制 (Reference F-1: 4.2.1.1-1) ・ SP 誘発アカゲザル皮内血流増加の抑制 (Reference F-1: 4.2.1.1-1) ・ ラット三叉神経電気刺激誘発硬膜血管透過性亢進の抑制 (Reference F-1: 4.2.1.1-1)	血行不全
泌尿器	炎症に伴う過剰な排尿反射	-	排尿困難、尿閉
気道	気道粘膜分泌	・ イヌ安全性薬理試験において、呼吸機能へ影響なし (Reference F-2: 4.2.1.3-1)	-

機構は、以下のように考える。

NK₁ 受容体及び NK₁ 受容体リガンドである SP は生体内に広範に認められ、NK₁ 受容体に作用することで、様々な作用を発現することが知られているため、本薬の NK₁ 受容体拮抗作用に起因する事象が発現する可能性があると考え。これに対し、一部の安全性薬理試験においては、臨床における有効用量投与時と同程度以上の曝露がなされていない懸念がある（「(3) 本薬の NK₁ 受容体以外の受容体に対する作用について」及び「(4) 安全性薬理試験について」の項参照）。しかし、比較的高い血中濃度が認められたイヌの反復経口投与毒性試験において特段注意すべき事象は認められておらず、臨床試験においても標準治療群と比較して本薬群において特段注意すべき事象は認められていない。

したがって、現時点では NK₁ 受容体の作用が関連する個別の事象について特段の注意喚起は必要ないとするものの、今後得られた情報から注意すべき事象が認められた場合等には、必要に応じて情報提供等、対応する必要があると考える。

(3) 本薬の NK₁ 受容体以外の受容体に対する作用について

機構は、各受容体のリガンド結合に対し、本薬 1μM で β₁ 受容体、本薬 10μM で α_{2A} 受容体、エンドセリン ET_A 受容体、ナトリウムチャンネル、VIP 受容体及びベンゾジアゼピン受容体において 30%以上の抑制が認められているため、これら受容体等への作用により発現が想定される事象について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

β₁ 受容体は心拍数や心収縮力の増加作用に、α_{2A} 受容体は抗侵害受容作用、鎮静作用、血圧低下作用及び体温低下作用に、ET_A 受容体は血管平滑筋の収縮作用に、ナトリウムチャンネルは神経の伝導及び活動電位の発生に、ベンゾジアゼピン受容体は鎮静作用、筋弛緩作用、催眠作用、抗不安作用及び抗痙攣作用に関与することが知られており、VIP 受容体の生理的な機能は明らかになっていないが、VIP はバソプレシン分泌に関するペプチドの一つである。以上から、本薬がこれらの受容体を介し、中枢神経系、循環器系及び尿量に影響を与える可能性が推察された。

しかし、安全性薬理試験では中枢神経系、循環器系及び尿量に対する影響はほとんど認められておらず、反復投与毒性試験においても一般状態の変化は認められなかった。また、国内外の臨床試験（ONO-7436-01、P052、P054 及び P071）において、標準治療群と本薬 125/80mg 群で中枢神経系及び循環器系に関連した有害事象の発現頻度に大きな差異は認められていない。

また、非臨床試験において、フェレットに本薬 3mg/kg 又は 2mg/kg 経口投与時に CDDP 誘発嘔吐が抑制されており、フェレットに本薬 1mg/kg 単回経口投与時の C_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は $0.33\pm 0.07\mu\text{g/mL}$ ($0.61\pm 0.13\mu\text{M}$) であるため、本薬の有効血漿中濃度は 1~2 μM 付近と推定された。なお、臨床において、本薬 125/80mg（5 日間、初日のみ 125mg）投与時の C_{max} は初日 $2.21\pm 0.87\mu\text{g/mL}$ ($4.14\pm 1.63\mu\text{M}$)、投与 5 日目 $3.07\pm 0.85\mu\text{g/mL}$ ($5.74\pm 1.59\mu\text{M}$) であった。したがって、上記の各種受容体に対して本薬が結合阻害作用を示す 10 μM と臨床使用時の本薬の C_{max} の間には、2~5 倍の乖離が認められる。

一方、海外第Ⅱ相試験（P004L1、P007L1、P007、P012、P040C1 及び P044）において、中枢神経系及び循環器系に作用する薬剤（ α 遮断薬、 β 遮断薬及びベンゾジアゼピン受容体作動薬）が併用されていたが、併用に伴う特筆すべき事象は確認されていない。

以上から、臨床において、本薬がこれら受容体に作用することにより有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性薬理試験及び臨床試験において、中枢神経系、循環器系及び泌尿器系に関する有害事象は特段認められていないと考えるため、現時点で国内において、安全性上特段の注意喚起は不要と考える。しかし、臨床試験における本薬の C_{max} と上記の各種受容体が結合阻害作用を示す濃度との間の乖離は大きくはないため、製造販売後も有害事象の発現に注意し、必要に応じてこれらの受容体に対する本薬の結合阻害作用が及ぼす影響について注意喚起する必要があると考える。

(4) 安全性薬理試験について

機構は、フェレットの CDDP 誘発嘔吐に対して抑制作用を示す本薬の用量（約 0.3~3mg/kg）と、麻酔下のイヌに対し循環器系及び呼吸器系における作用を検討した用量（循環器系 3mg/kg 及び呼吸器系 1mg/kg）に大きな差が認められていないことから、当該試験において本薬の安全性が確認できると考えた理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の効力を裏付ける試験と安全性薬理試験、毒性試験及び臨床試験における投与量と推定される C_{max} を表 3 にまとめた。

本薬の安全性薬理試験における C_{max} は 1.9~5.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬の非臨床試験における有効濃度（0.098~0.98 $\mu\text{g/mL}$ ）の約 2~60 倍であったものの、臨床試験（ONO-7436-02）における本薬 125/80mg（5 日間、初日のみ 125mg）投与時の投与 5 日目の C_{max} は 3.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかし、当該臨床試験における C_{max} は、イヌの反復投与毒性試験（TT#99-082-0 及び TT#99-082-1）の C_{max} （68.9 $\mu\text{g/mL}$ ）よりも低く、当該毒性試験及び臨床試験（ONO-7436-01、ONO-7436-02、P016L1 等）において心電図に影響は認められなかった。

＜表3 投与量と推定される C_{max} の関係＞

検討項目	動物種	投与量 (mg/kg)	投与回数	投与経路	C _{max} (μg/mL)	
効力を裏付ける試験 (有効性)	フェレット	0.3	単回	静脈内	0.36 ^{a)}	
		0.3	単回	経口	0.098 ^{b)}	
		3	単回	経口	0.98 ^{b)}	
安全性薬理試験	循環器系	イヌ	3	単回	静脈内	5.8 ^{c)}
	呼吸器系	イヌ	1	単回	静脈内	1.9 ^{d)}
	一般症状	マウス	100	単回	経口	4.4 ^{e)}
5週間反復経口毒性試験	イヌ	1,000mg/kg/day	反復	経口	68.9 ^{f)}	
臨床試験	ヒト	10mg/body	単回	経口	0.080 ^{g)}	
		1,200mg/body	単回		1.5 ^{g)}	
		125/80mg/body [*]	反復		3.1 ^{h)}	

^{a)} BA の向上を目的に製剤が改良された

^{a)} 試験番号 Reference G-3 : 4.2.2.2-3 ; 本薬 0.5mg/kg 静脈内投与時の C_{5min} 604.0ng/mL を基に、本薬 0.3mg/kg から 0.5mg/kg 投与時に線形性があると仮定して補正

^{b)} 試験番号 Reference G-3 : 4.2.2.2-3 ; 本薬 1mg/kg 経口投与時の C_{max} 326.7ng/mL を基に、本薬 0.3mg/kg から 3mg/kg 投与時に線形性があると仮定して補正

^{c)} 試験番号 Reference G-1 : 4.2.2.2-1 ; 本薬 2mg/kg 静脈内投与時の C_{2min} 3,853ng/mL を基に、本薬 2mg/kg から 3mg/kg 投与時に線形性があると仮定して補正

^{d)} 試験番号 Reference G-1 : 4.2.2.2-1 ; 本薬 0.5mg/kg 静脈内投与時の C_{2min} 953ng/mL を基に、本薬 0.5mg/kg から 1mg/kg 投与時に線形性があると仮定して補正

^{e)} 試験番号 TT#97-035-0 : 4.2.3.4.1-1 ; 本薬 125 mg/kg 経口投与時の C_{max} 4.4μg/mL

^{f)} 試験番号 TT#99-082-0 及び TT#99-082-1 : 4.2.3.2-11 ; 本薬 500mg/kg 1日2回経口投与4週後の C_{max} 68.9μg/mL

^{g)} 試験番号 Reference P002 : 5.3.5.4-1 ; 本薬単回投与時の C_{max}

^{h)} 試験番号 ONO-7436-02 : 5.3.3.2-1 ; 本薬 125/80mg (5日間、初日のみ125mg) 投与5日目の C_{max}

一方、呼吸器系に対しては、安全性薬理試験において、本薬 1mg/kg 投与時に一過性の呼吸数及び分時呼吸量の増加が認められたが、軽度の変化であり、イヌの反復投与毒性試験においても一般状態に特段変化は認められておらず、臨床試験 (ONO-7436-01、ONO-7436-02、P052、P054 及び P071 等) においても、バイタルサイン (呼吸数) には標準治療群との間に大きな差異は認められなかった。

中枢神経系に対しては、安全性薬理試験及びイヌの反復投与毒性試験において、特段注意すべき作用は認められなかった。

また、国内第Ⅱ相臨床試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (P052、P054 及び P071) において、標準治療群と本薬 125/80mg 群の間に中枢神経系、循環器系及び呼吸器系に関連した有害事象の発現頻度に大きな差異は認められていない。

以上から、本薬の中枢神経系、循環器系及び呼吸器系に対する安全性には特段問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

安全性薬理試験は、治療用量及びそれ以上の曝露に関連した被験物質の生理機能に対する潜在的な好ましくない薬理作用を検討するための試験であるにもかかわらず、本薬の一部の安全性薬理試験では治療用量以上の血中濃度の曝露が得られていない懸念があると考えられる。しかし、イヌの反復経口投与毒性試験において臨床使用時の血中濃度よりも高い血中濃度が認められており、一般症状には特段の事象は認められていないこと、臨床試験において標準治療群と本薬群間に中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の有害事象の発現に特段の差異は認められていないことから、本薬が循環器系、呼吸器系及び中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、現時点で特段の注意喚起は必要ないと考えられる。しかし、今後得られた情報から、本薬による有害事象の発現を示唆すると考えられる事象が認められた場合等には、必要に応じて情報提供等する必要があると考えられる。