

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

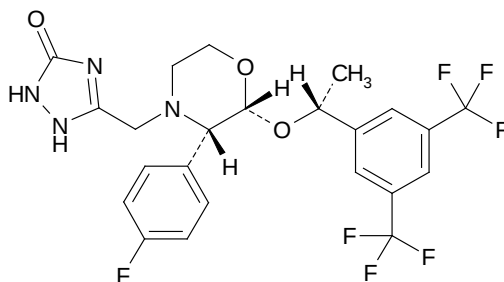
小野薬品工業株式会社

2.6.1 緒言

近年，癌化学療法はめざましく，手術療法および放射線療法とならぶ主要な癌治療法となっている．しかし，シスプラチンをはじめとするほとんどの癌化学療法には悪心・嘔吐誘発作用が認められ，癌化学療法を受ける患者の QOL を損なう大きな一因となっている．抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐には，①急性期の悪心・嘔吐（投与後 24 時間以内），②遅発期の悪心・嘔吐（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），③予測性の悪心・嘔吐（過去の抗悪性腫瘍剤投与時に悪心・嘔吐を経験した患者に起こり，精神的要素が強い）があることが知られている¹⁾．抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐の標準的な予防治療として 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの併用投与が広く用いられているが，このような予防治療を行ってもなお，急性期および遅発期に悪心・嘔吐が発現し，救済治療が必要となることが報告されている¹⁾．特に遅発期の悪心・嘔吐に対する効果は現状の標準的な予防治療では十分とは言えず，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対して，より効果的な予防薬および予防法が求められている．そこで，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の新しい予防薬として中枢および末梢催吐性刺激に対する嘔吐反射の調節に関与するとされるサブスタンス P の NK₁ 受容体拮抗薬の研究が進められてきた²⁾³⁾．

サブスタンス P は共通の C 末端配列：Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ を共有するタキキニンと呼ばれる神経ペプチド群に属する．サブスタンス P は哺乳類の中枢神経系にもっとも豊富に，広く分布するタキキニンであり⁴⁾⁵⁾，特に孤束核および最後野など，嘔吐に関連する主要脳幹領域に広範囲のサブスタンス P 様免疫活性が認められている^{5)~8)}．フェレット脳幹へのサブスタンス P の直接注入は嘔吐を誘発し⁹⁾，また，オートラジオグラフィマッピング試験から，サブスタンス P が結合する NK₁ 受容体は孤束核などの嘔吐に関連する脳幹領域に高濃度に存在することが示されており，サブスタンス P の中枢および末梢催吐刺激に対する嘔吐反射の調節への関与が報告されている¹⁰⁾．

アプレピタントは，米国メルク社により創製された長時間作用型の選択的非ペプチド性サブスタンス P/NK₁ 受容体拮抗薬である．



一般名：アプレピタント

化学名：5-[[{(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl}-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

分子量：534.43

非臨床薬理試験において、アプレピタントはシスプラチン誘発による急性ならびに遅発性嘔吐を抑制すること、アポモルヒネならびにモルヒネ誘発による中枢性嘔吐を抑制することが確認された。また、安全性薬理試験、薬物動態試験および毒性試験において、臨床試験を実施する上で問題となるような所見は認められなかった。なお、これらの試験は安全性薬理試験の一部を [REDACTED] が実施した以外、メルク社により実施されたものである。

本薬は海外で実施された高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした臨床試験において、急性期の悪心・嘔吐のみならず既存薬の課題であった遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示した。本薬は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、米国では 2003 年 3 月、また EU 諸国では 2003 年 11 月に承認された。なお、FDA は作用機序の新規性と医学的必要性から本薬を優先審査 (Priority Review) で審査・承認した。2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 43 カ国で承認され、これまでにのべ 1400 万人以上の患者に使用されている。その後、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国では 2005 年 4 月、また米国では 2005 年 10 月に効能・効果が追加承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 33 カ国で承認されている。

さらに、「術後の悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国で 2006 年 5 月、米国で 2006 年 6 月に承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他、5 カ国で承認されている。

当社は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月メルク社とライセンス契約を締結し、国内での開発を萬有製薬から引き継ぎ、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) および臨床薬理試験 (ONO-7436-02) を実施した。その結果、今回、「抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う急性期および遅発期の消化器症状 (悪心、嘔吐)」を効能・効果とし、「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」とした用法・用量を推奨する薬剤として申請するに至った。なお、国内において、「抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う急性期および遅発期の消化器症状 (悪心、嘔吐)」に対する予防薬として NK₁ 受容体拮抗薬は、未だ承認されておらず、アプレピタントは新規の作用機序に基づく予防薬である。

2.6.1 参考文献一覽

- 1) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-94
- 2) Andrews PLR, Bhandari P. Resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret. Neuropharmacology 1993; 32: 799-806
- 3) Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK₁ receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. Neuropharmacology 1996; 35: 1121-29
- 4) Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. Physiol Rev 1993; 73: 229-308
- 5) Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. Neurochem Int 1985; 7: 191-211
- 6) Leslie RA, Osborne NN. Amines and other transmitter-like compounds in the bovine area postrema. Brain Res Bul 1984; 13: 357-62
- 7) Dockray GJ, Sharkey KA. Neurochemistry of visceral afferent neurons, In: Cervero F, Morrison JFB, eds. Progress in brain research: visceral sensation. Volume 67. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1986; 133-48
- 8) Dockray GJ, Green T, Varro A. The afferent peptidergic innervation of the upper gastrointestinal tract. In: Singer MV, Goebell H, eds. Falk Symposium. Volume 50. ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1989; 105-22
- 9) Gardner CJ, Bountra C, Bunce KT, Dale TJ, Jordan CC, Twissell DJ, et al. Anti-emetic activity of neurokinin NK₁ receptor antagonist is mediated centrally in ferret. Br J Pharmacol 1994; 112: 516P
- 10) Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, et al. The antiemetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog -role of the NK₁ receptor. Br J Pharmacol 1995; 115: 84-94

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

小野薬品工業株式会社

目次

頁

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	1
2.6.2 薬理試験概要文	1
2.6.2.1 まとめ	2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	4
2.6.2.3 副次的薬理試験	23
2.6.2.4 安全性薬理試験（一般薬理試験）	24
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	32
2.6.2.6 考察および結論	32
2.6.3 薬理試験概要表	36
2.6.3.1 薬理試験一覧表	36
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	38
2.6.3.3 副次的薬理試験	43
2.6.3.4 安全性薬理試験（一般薬理試験）	44
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	46

2.6.2 薬理試験概要文

本項で使用した用語および略号を表 2.6.2 に示す。

表 2.6.2 用語および略号一覧

用語および略号	内容あるいは日本語名称
^3H	トリチウム, 三重水素
5-HT	5-hydroxytryptamine (セロトニン)
ANOVA	分散分析
C5	補体第 5 成分
CaCl_2	塩化カルシウム
CHO	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株
Dunnett	ダネットの多重比較
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1
hERG チャネル	human ether-a-go-go-related gene K^+ チャネル
IC_{50}	50%阻害濃度
ID_{50}	50%抑制用量
IL-8	インターロイキン 8
i.p.	腹腔内
i.v.	静脈内
Ka	解離定数
Kd	解離定数
McNeil-343-A	4[m-chlorophenylcarbamoxy]-2-butynyltrimethylammonium chloride
METHOCEL TM	メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースからなる水溶性ポリマー
NK	ニューロキニン
NPY	ニューロペプチド Y
p.o.	経口

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

アプレピタントはチャイニーズハムスター卵巢由来細胞株 (CHO) に発現させたヒト各種受容体に対する結合実験およびモルモットの各種摘出組織を用いた実験により、NK₁ 受容体の選択的拮抗薬であることが示された。アプレピタントは静脈内投与で、ジャービルにおける中枢性 NK₁ 刺激反応を用量依存的に抑制し、ID₅₀ 値は 0.32 mg/kg であった。アプレピタントはフェレットにおけるシスプラチン誘発による急性嘔吐を 1 mg/kg の静脈内投与および 3 mg/kg の経口投与で、遅発性嘔吐を 2 mg/kg の経口投与で、ほぼ完全に抑制した。シスプラチン誘発による嘔吐反応出現後においても 4 mg/kg の経口投与でその後の嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。また、デキサメタゾンあるいは 5-HT₃ 受容体拮抗薬との併用により、0.1 mg/kg の静脈内投与でフェレットにおけるシスプラチン誘発による嘔吐を抑制した。さらに、フェレットにおけるアポモルヒネおよびモルヒネ誘発嘔吐に対しても 3 mg/kg の経口投与で抑制作用を示した。アプレピタントの主要代謝物である脱トリアゾロン体 (L-755446) は、アプレピタントと同様にヒト NK₁ 受容体に対して特異的な親和性を示したが、その親和性はアプレピタントの 1/5 であった。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

中枢神経系，循環器系，呼吸器系，自律神経系・平滑筋，腎・泌尿器系，消化器系および血液凝固系に対するアプレピタントの作用を検討した。

中枢神経系に対する作用では、アプレピタントは単回経口投与 (100 mg/kg) によりマウスの一般症状および体温調節に影響を及ぼさなかった。また、アプレピタントは単回経口投与 (3~30 mg/kg) によりマウスあるいはラットの自発運動量およびヘキシバルビタール誘発睡眠に影響を及ぼさず、最大電撃あるいはペンチレンテトラゾール痙攣に対する抗痙攣作用、電撃あるいはペンチレンテトラゾール処置下での痙攣誘発作用ならびに鎮痛作用も認められなかった。なお、10 および 30 mg/kg の単回経口投与により、ラット正常体温の低下作用が認められたが 0.4℃の低下に過ぎず、極めて弱い作用であった。

循環器系に対する作用では、アプレピタントは単回静脈内投与 (0.3~3 mg/kg) により麻酔下イヌの血圧，心拍数，心電図および血流量に影響を及ぼさなかった。また、アプレピタントは単回静脈内投与 (1 mg/kg) により自律神経刺激した麻酔下イヌの血圧および心拍数変動に影響を及ぼさなかった。

呼吸器系に対する作用では、アプレピタントは単回静脈内投与 (1 mg/kg) により麻酔下イヌの呼吸数および分時呼吸量を一過性かつ軽度上昇させたが、最大呼気流量，肺内圧，一回換気量，コンプライアンスおよび気道抵抗に影響を及ぼさなかった。

自律神経系・平滑筋に対する作用では、アプレピタント（0.3～30 μ mol/L）は摘出回腸の自発収縮（単独作用）を 3 μ mol/L（1.6 μ g/mL）以上で軽度に抑制したが、アプレピタント適用後、徐々に惹起される穏やかな作用であった。また、30 μ mol/L（16 μ g/mL）でアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンおよびバリウムによる収縮反応を抑制した。なお、アプレピタントは静止張力には影響を及ぼさなかった。

腎・泌尿器系に対する作用では、アプレピタントは単回経口投与（5 mg/kg）によりイヌの糸球体濾過量、尿流量、電解質排泄、有効腎血漿流量、濾過比、尿 pH、尿中グルコース、血漿中電解質およびヘマトクリットに影響を及ぼさなかった。

消化器系に対する作用では、アプレピタントは単回胃内投与（5 mg/kg）によりイヌの胃酸分泌に影響を及ぼさなかった。また、アプレピタントの単回胃内投与（5 mg/kg）によりガストリン刺激による胃酸分泌が軽度に亢進する例もあったが有意な変化ではなかった。アプレピタントは単回経口投与（3～30 mg/kg）によりマウスの腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

血液凝固系に対する作用では、アプレピタントは単回静脈内投与（1 mg/kg）により麻酔下イヌの出血時間に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1 受容体結合実験

2.6.2.2.1.1.1 NK₁ 受容体に対するアプレピタントの親和性 (Reference F-1)

各種動物の NK₁ 受容体に対する親和性について、アプレピタントを 0.01 nmol/L ~ 1 μmol/L の濃度範囲で設定し、検討した。アプレピタントは CHO に発現させたヒト NK₁ 受容体に対する ¹²⁵I-サブスタンス P の特異的結合を IC₅₀ 値として 0.1 ± 0.07 nmol/L, K_d 値として 86 ± 20 pmol/L (Hill 係数 = 1.1 ± 0.1) で抑制した (n=5)。アプレピタントは 1% ヒト血清アルブミン存在下においてヒト NK₁ 受容体に対し高親和性を示し、その IC₅₀ 値は 0.3 nmol/L であった。アプレピタントはモルモット NK₁ 受容体に対しヒト NK₁ 受容体と同等の親和性を示し、フェレット、イヌおよびラット NK₁ 受容体に対してヒト NK₁ 受容体と比較して、それぞれ 1/7, 1/4, 1/55 の親和性を示した。

表 2.6.2.2.1.1.1 アプレピタントの NK₁ 受容体に対する結合実験結果

動物種	リガンド	IC ₅₀ (nmol/L)	n
ヒト	¹²⁵ I-サブスタンス P	0.1 ± 0.07 ^{a)}	5
モルモット	¹²⁵ I-サブスタンス P	0.1 (0.16, 0.06) ^{b)}	2
フェレット	¹²⁵ I-サブスタンス P	0.7	1
イヌ	¹²⁵ I-サブスタンス P	0.4 (0.25, 0.56) ^{b)}	2
ラット	¹²⁵ I-サブスタンス P	5.5 (7, 4) ^{b)}	2

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 括弧内は個別値を示す。

2.6.2.2.1.1.2 NK₁ 受容体に対するアプレピタントの選択性

(Reference F-1, F-14)

アプレピタントのヒト NK₂ および NK₃ 受容体に対する IC₅₀ 値は 4.5 μmol/L および 300 nmol/L であり、アプレピタントのヒト NK₁ 受容体に対する選択性は、ヒト NK₂ および NK₃ 受容体に比較してそれぞれ約 45000 倍および 3000 倍であった。また、ウサギ骨格筋 L 型カルシウムチャネルへの ³H-ジルチアゼムの特異的結合に対するアプレピタントの作用について評価したところ、IC₅₀ 値は 8 μmol/L であり、NK₁ 受容体拮抗活性と 80000 倍乖離していた。その他、NK₂ および NK₃ 受容体を含むヒトの各種受容体を用いた結合阻害実験の結果を表

2.6.2.2.1.1.2-1 に示す。アプレピタントは、ヒト NK₂ および NK₃ 受容体を除いては 3 または 10 μ mol/L の濃度でも 50%以上の抑制作用を示さなかった。また、表 2.6.2.2.1.1.2-2 および表 2.6.2.2.1.1.2-3 に示す各種受容体、輸送体、イオンチャネルおよび酵素に対する結合阻害実験あるいは活性阻害実験において、10 から 300 μ mol/L のアプレピタントは、ラット NK₁ 受容体を除く全ての分子種に対して阻害活性を示さなかった。

これらの結果より、アプレピタントは NK₁ 受容体に対して選択的に結合することが示唆された。

表 2.6.2.2.1.1.2-1 アプレピタントのヒト各種受容体に対する結合実験結果

受容体	阻害率 (%)	
	1 μ mol/L	10 μ mol/L
NK ₂	8	71
NK ₃	75	
β 1 adrenergic	37	42
β 2 adrenergic	4	2
β 3 adrenergic	0	11
α 1a adrenergic	12	12
α 1b adrenergic	0	0
α 1c adrenergic	13	12
α 2a adrenergic	23	36
α 2b adrenergic	14	24
α 2c adrenergic	8	27
M1 Muscarinic	0	18
M2 Muscarinic	0	7
M3 Muscarinic	0	0
M4 Muscarinic	0	0
M5 Muscarinic	0	0
D2 Dopaminergic		11
D3 Dopaminergic		3
D4 Dopaminergic		3
C5a		11
IL-8		22
Endothelin A	7	30
Endothelin B	7	2
Glucagon	12	17
GLP-1	8	3
NPY-Y1	7	9
NPY-Y2	-3	5
IC ₅₀ (μ mol/L)		
5-HT uptake	>10	

	IC ₅₀ (μ mol/L)
5-HT _{1A}	>10
5-HT _{2A}	>3
5-HT _{2C}	>3

表 2.6.2.2.1.1.2-2 アプレピタントの阻害活性を評価した分子種の一覧

分子種	リガンド	動物種	組織	10 μ mol/L における阻害率 (%)
Adenosine A ₁	³ H-DPCPX	ラット	脳	13
Adenosine A ₂	³ H-CGS-21680	ラット	線条体	19
Angiotensin II	³ H-Angiotensin II	ウサギ	副腎	-11
Bradykinin B ₂	³ H-Bradykinin	モルモット	回腸	16
Cholecystokinin _A	³ H-L-364718	ラット	膵臓	10
Cholecystokinin _B	³ H-CCK-8	マウス	脳	14
Galanin	¹²⁵ I-Galanin	ラット	脳	-11
Histamine H ₃	³ H-NAMH	ラット	脳	-15
Insulin	¹²⁵ I-Insulin	ラット	肝臓	-5
Interleukin-1 α	¹²⁵ I-IL-1 α	マウス	胚細胞	10
Kainate	³ H-Kainate	ラット	脳	-12
Leukotriene B ₄	³ H-LTB ₄	モルモット	脾臓	21
Muscarinic M ₁	³ H-Pirenzepine	ラット	脳皮質	23
Muscarinic M ₂	³ H-NMS	ラット	心臓	7
Neurokinin NK ₁	³ H-Substance P	ラット	顎下腺	86
Neuropeptide Y	³ H-NPY	ウサギ	腎髄質	-5
NMDA	³ H-CGS-19755	ラット	脳皮質	21
Phencyclidine	³ H-TCP	ラット	脳皮質	-6
Phorbol Ester	³ H-PDBu	マウス	脳	-1
PAF	³ H-PAF	ウサギ	血小板	25
Serotonin 5-HT _{1A}	³ H-8-OH-DPAT	ラット	脳皮質	16
Serotonin 5-HT ₃	³ H-GR-65630	ウサギ	回腸	3
Sigma	³ H-DTG	モルモット	脳	17
Sodium Channel	³ H-Batrachotoxinin	ラット	脳	33
Thromboxane A ₂	³ H-SQ-29548	ウサギ	血小板	12
TRH	³ H-(Me)TRH	ラット	脳	15
TNF α	¹²⁵ I-TNF	HeLa S3	細胞株	15
VIP	¹²⁵ I-VIP	モルモット	肺	31

分子種	リガンド	動物種	組織	10 μ mol/L における阻害率 (%)
Adrenergic α_1	^3H -Prazosin	ラット	脳	-16
Adrenergic α_{1A}	^3H -Prazosin	ラット	顎下腺	20
Adrenergic α_{1B}	^3H -Prazosin	ラット	肝臓	6
Adrenergic α_2	^3H -Rauwolscline	ラット	脳皮質	23
Adrenergic α_{2A}	^3H -Rauwolscline	ウサギ	脾臓	18
Adrenergic α_{2B}	^3H -Yohimbine	ラット	腎臓	16
β -Adrenergic	^3H -DHA	ラット	脳	17
β_1 -Adrenergic	^3H -CGP-12177	ウサギ	肺	22
β_2 -Adrenergic	^3H -CGP-12177	ラット	脳	8
AMPA (Quisqualate)	^3H -AMPA	ラット	脳皮質	15
Androgen	^3H -Mibolerone	ラット	前立腺	-13
ANF	^{125}I -ANF	モルモット	副腎	-7
Benzodiazepine	^3H -Flunitrazepam	ラット	脳	31
Bombesin	^{125}I -Tyr ⁴ -Bombesin	ラット	脳	9
CGRP	^3H -CGRP	ラット	脳	23
Calcium Channel (L)	^3H -Nitrendipine	ラット	脳皮質	22
Calcium Channel (N)	^{125}I -w-Conotoxin	ラット	脳	-17
Chloride Channel	^3H -TBOB	ラット	脳皮質	18
Dopamine D ₁	^3H -SCH23390	ラット	線条体	22
Dopamine D ₂	^3H -Raclopride	ラット	線条体	10
Dopamine D ₁ (rhDNA)	^3H -SCH23390	CHO	細胞株	2
Dopamine D ₂ (rhDNA)	^3H -Spiperone	CHO	細胞株	-4
Dopamine D ₃ (rhDNA)	^3H -Spiperone	CHO	細胞株	8
Dopamine D ₅ (rhDNA)	^3H -SCH23390	CHO	細胞株	0
Endothelin-A	^{125}I -Endothelin-1	A10	細胞株	10
Endothelin-B	^{125}I -Endothelin-1	ラット	小脳	-18
Epidermal Growth Factor	^{125}I -EGF	A431	細胞株	22
Estrogen	^3H -Estrogen	ウシ	子宮	9
GABA _A	^3H -Muscimol	ラット	脳	18
Glucocorticoid	^3H -Dexamethasone	Jurkat	細胞株	10

分子種	リガンド	動物種	組織	10 μ mol/L に おける阻害率 (%)
Glycine (Strych.Sens.)	^3H -Strychnine	ラット	脊髄	20
Glycine (Strych.Insens.)	^3H -Glycine	ラット	脳皮質	5
Glutamate	^3H -Glutamate	ラット	脳	-2
Histamine H_1	^3H -Pyrilamine	モルモット	脳	-4
Interleukin 6	^{125}I -IL-6	ヒト	IL-6 R	9
Interleukin 8	^{125}I -IL-8	ヒト	好中球	16
Leukotriene D_4	^3H -LTD $_4$	モルモット	肺	6
Muscarinic	^3H -QNB	ラット	脳皮質	1
Muscarinic M_3	^3H -NMS	ラット	顎下腺	16
Muscarinic M_4	^3H -NMS	ウサギ	肺	-14
Nicotinic Acetylcholine	^3H -Cytisine	ラット	大脳皮質	-1
Opiate	^3H -Naloxone	ラット	脳	-7
Opiate (Delta)	^3H -DPDPE	モルモット	脳	-4
Opiate (Kappa)	^3H -U69593	モルモット	脳	20
Opiate (Mu)	^3H -DAMGO	モルモット	脳	20
Potassium Channel ($\text{I}_{\text{SK}(\text{Ca})}$)	^{125}I -Apamin	ラット	脳	23
Potassium Channel ($\text{I}_{\text{K}(\text{Ca})}$)	^{125}I -Charybdotoxin	ラット	脳	22
Potassium Channel (I_{A})	^{125}I -Dendrotoxin	ラット	脳皮質	-13
Potassium Channel ($\text{I}_{\text{K}(\text{ATP})}$)	^3H -Glyburide	HTT-T15	細胞株	5
Progestin	^3H -R5020	ウシ	子宮	22
Serotonin 5-HT $_1$	^3H -5-HT	ラット	脳皮質	-4
Serotonin 5-HT $_2$	^3H -Ketanserin	ラット	脳皮質	4
Sigma 2	^3H -Pentazocine	モルモット	脳	19
Somatostatin	^{125}I -Try $^{11}\text{SS14}$	AtT20	細胞株	18
Vasopressin V_1	^3H -AVP	ラット	肝臓	-6

表 2.6.2.2.1.1.2-3 アプレピタントの阻害活性を評価した酵素の一覧

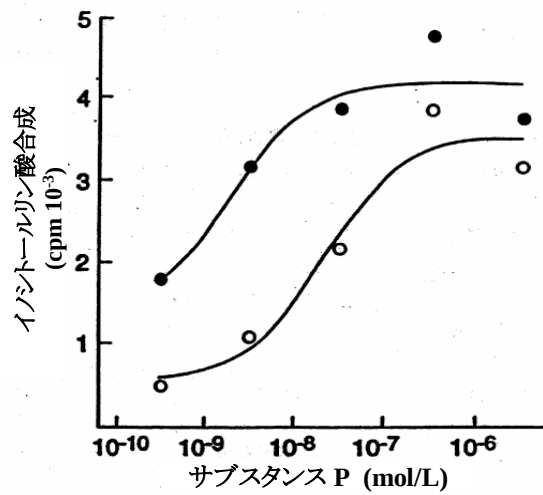
酵素	動物種	組織	評価濃度 (μ mol/L)	阻害率 (%)
Calpain	ヒト	赤血球	10	-15
EGF Tyrosine Kinase	ヒト	遺伝子組み換え	10	7
5-Lipoxygenase	RBL-1	細胞株	30	-31
15-Lipoxygenase	大豆		30	2
Lipid Peroxidase	ラット	肝臓	300	14
Phospholipase A ₂	ブタ	脾臓	300	5
Protein Kinase C	ラット	脳	300	2

2.6.2.2.1.1.3 NK₁ 受容体に対するアプレピタントの競合的拮抗作用 (Reference F-1)

アプレピタントは ¹²⁵I-サブスタンス P のヒト NK₁ 受容体に対する解離平衡定数に影響を及ぼさず, ¹²⁵I-サブスタンス P のヒト NK₁ 受容体に対する特異的結合を阻害した. このアプレピタントによる ¹²⁵I-サブスタンス P の結合阻害実験において, アプレピタントの非存在下, 30 および 300 pmol/L 存在下での ¹²⁵I-サブスタンス P の最大結合量 (B_{max}) はそれぞれ 170 fmol/mg, 185 fmol/mg および 138 fmol/mg であり, 高濃度のアプレピタントにより軽度の B_{max} 低下が認められたが, アプレピタントがサブスタンス P に競合的な拮抗作用を有することが示唆された. ³H-アプレピタントを用いたヒト NK₁ 受容体に対する結合実験において, アプレピタントのヒト NK₁ 受容体に対する解離速度定数および受容体占有半減期は, それぞれ 0.0054±0.003 min⁻¹ および 154±75 min であった (n=3) ことから, 本薬が NK₁ 受容体に可逆的に結合し, かつその解離速度は遅いことが示された.

ヒト NK₁ 受容体を発現させた CHO に NK₁ 受容体作動薬であるサブスタンス P を処置すると, 細胞内のイノシトールリン酸合成が増加した. このサブスタンス P 誘発イノシトールリン酸合成に対し, アプレピタント (10 nmol/L) はサブスタンス P との同時処置により最大反応を低下させずに, 濃度反応曲線を高用量側へシフトさせた. これに対し, サブスタンス P 処置の 15 分前にアプレピタント (0.3 および 1 nmol/L) を処置した場合, 最大反応の低下を伴ったイノシトールリン酸合成の抑制が観察された. アプレピタントはサブスタンス P と NK₁ 受容体の結合を競合的に阻害することから, 本来サブスタンス P の最大反応には影響を及ぼさないと考えられる. しかしながら, アプレピタントの NK₁ 受容体からの解離が遅いために, サブスタンス P 処置の 15 分前にアプレピタントを処置した実験系では, 見かけ上サブスタンス P の最大反応が低下したものと推察された.

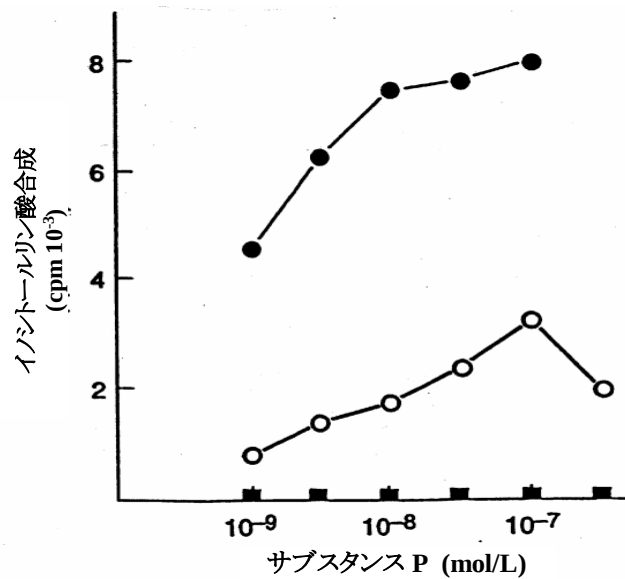
a. サブスタンス P + アプレピタント（同時処置）



○: アプレピタント (10 nmol/L) 処置

●: アプレピタント 無処置

b. サブスタンス P + アプレピタント（アプレピタントを 15 分前処置）



○: アプレピタント (0.3 nmol/L) 処置

■: アプレピタント (1 nmol/L) 処置

●: アプレピタント 無処置

図 2.6.2.2.1.1.3 サブスタンス P 刺激細胞内イノシトールリン酸合成に対するアプレピタントの効果

a. および b. 共にデータは 2 例の平均を示した.

2.6.2.2.1.1.4 アプレピタントの代謝物の薬理作用

(Reference F-1, Reference F-14, Evaluation of the Binding Affinities of In Vitro Metabolites and Derivatives of MK-0869 for the Human NK₁ Receptor)

ヒトで生成が認められた代謝物について、ヒト NK₁ 受容体結合阻害実験を実施した結果を表 2.6.2.2.1.1.4-1 に示す。代謝物のうち L-755446, L-825678 および L-829674 は阻害活性を示したが、いずれも阻害活性がアプレピタント (IC₅₀ 値 : 0.1±0.07 nmol/L (2.6.2.2.1.1.1)) よりも低いことが示された。さらに、代謝物 (L-755446, L-825678, L-809861, L-809771, L-829617 および L-829615) の、ヒトセロトニン輸送体、ヒト 5-HT_{1A} 受容体、ヒト 5-HT_{2A} 受容体、ヒト 5-HT_{2C} 受容体、ヒトノルエピネフリン輸送体、ヒトドーパミン輸送体およびラットモノアミン小胞体輸送体に対して、1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 および 10000 nmol/L の検討濃度で結合阻害実験を実施した結果を表 2.6.2.2.1.1.4-2 に示す。これら全ての代謝物の IC₅₀ 値は、アプレピタントと同様に 3000 nmol/L 以上であった。

表 2.6.2.2.1.1.4-1 アプレピタントの代謝物のヒト NK₁ 受容体結合阻害実験結果

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)	n
L-755446	0.50±0.07	4
L-809861	10±1	3
L-809771	30±5	3
L-825678	1.7±1.6	4
L-829615	880±360	3
L-829617	18±5	3
L-829674	3.6±0.3	3

データは平均値±標準偏差を示した

表 2.6.2.2.1.1.4-2 アプレピタントおよび代謝物のヒト各種受容体に対する結合実験結果の比較

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)						
	5-HT 輸送体 (ヒト)	5-HT _{1A} 受容体 (ヒト)	5-HT _{2A} 受容体 (ヒト)	5-HT _{2C} 受容体 (ヒト)	NE 輸送体 (ヒト)	DA 輸送体 (ヒト)	モノアミン 小胞体輸送体 (ラット)
アプレピタント	>10000 (2)	>10000 (2)	>3000 (1)	>3000 (1)	>3000 (2)	6500 (2)	>3000 (2)
L-755446	>10000 (3)	>10000 (2)	>3000 (1)	>3000 (1)	6900 (2)	>8200 (3)	>3000 (2)
L-809861	>10000 (3)	>10000 (2)	>10000 (1)	>10000 (1)	>9700 (4)	>8800 (4)	>3000 (2)
L-809771	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (1)	>10000 (1)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)
L-825678	>10000 (2)	>7900 (3)	>10000 (1)	>10000 (1)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)
L-829615	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)
L-829617	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)	>10000 (2)

試験成績はカッコ内の試験回数の平均値を示す

2.6.2.2.1.2 モルモットの各種摘出組織標本を用いた実験

2.6.2.2.1.2.1 NK 受容体作動薬誘発反応に対する作用 (Reference F-1)

アプレピタントは、サブスタンス P-O-メチルエステル (SPOMe, NK₁ 受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し強力な拮抗作用を示し、その Ka 値は 0.09 ± 0.02 nmol/L (n=3) であった。一方、アプレピタントは、Nle¹⁰NKA (4-10) [(Nle¹⁰) -ニューロキニン A (4-10), NK₂ 受容体作動薬] 誘発による気管収縮、およびセンクタイド (senktide, NK₃ 受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、 $1 \mu\text{mol/L}$ の濃度において作用を示さなかった。

表 2.6.2.2.1.2.1 モルモット各種摘出組織標本における NK 受容体作動薬による反応に対するアプレピタントの作用

摘出標本	NK 受容体作動薬	Ka	n
回腸縦走筋 (神経叢含む)	SPOMe ^{a)}	0.09 ± 0.02 nmol/L ^{c)}	3
気管	Nle ¹⁰ NKA (4-10) ^{b)}	$> 1 \mu\text{mol/L}$	5~6
上頸神経節	senktide	$> 1 \mu\text{mol/L}$	7

a) SPOMe; サブスタンス P-O-メチルエステル

b) Nle¹⁰NKA (4-10) ; (Nle¹⁰) -ニューロキニン A (4-10)

c) 平均±標準誤差

2.6.2.2.1.2.2 CaCl₂ 誘発収縮反応に対する作用 (Reference F-1)

CaCl₂ 誘発によるモルモット摘出回腸縦走筋 (神経叢含む) の収縮反応に対し、アプレピタントは、拮抗作用を示し、その Ka 値は $5.5 \pm 1.6 \mu\text{mol/L}$ (n=3) であった。しかしながら、アプレピタントの NK₁ 受容体拮抗作用 (2.6.2.2.1.2.1) と比較してその拮抗作用は弱いものであった。

2.6.2.2.2 In vivo 試験

2.6.2.2.2.1 嘔吐実験モデルに対する効果

2.6.2.2.2.1.1 シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用 (Reference F-1)

雄フェレットにシスプラチン (10 mg/kg) を静脈内投与し、投与 4 時間後までに誘発される嘔吐反応を測定した。嘔吐反応の指標として測定時間中に観察されたレッチング (空嘔吐) 回数および嘔吐回数を計った。アプレピタントはシスプラチン投与 3 分前に静脈内投与 (0.1, 0.3, 1 および 3 mg/kg), あるいはシスプラチン投与 1 時間前に経口投与 (0.3, 1 および 3 mg/kg) した。アプレピタントの静脈内投与は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、1 mg/kg 以上の用量で完全な抑制作用を示した。また、アプレピタントの経口投与は、3 mg/kg の用量でほぼ完全に嘔吐反応を抑制した。

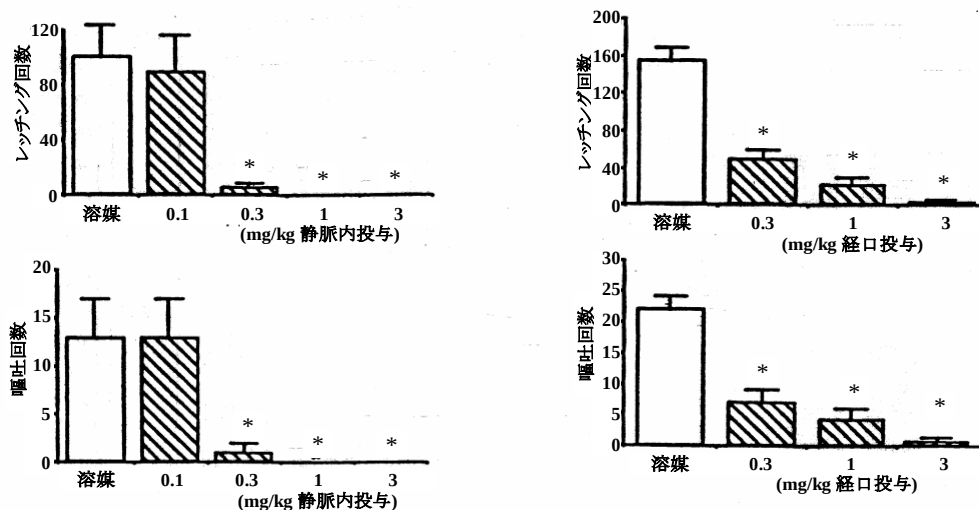


図 2.6.2.2.2.1.1 フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対するアプレピタントの効果

静脈内投与試験において、アプレピタントはポリエチレングリコール 300 に溶解し使用した。

データは 4~6 例の平均 ± 標準誤差を示した。

経口投与試験において、アプレピタントは METHOCELTM 0.5% 溶液に懸濁し使用した。

データは 4 例の平均 ± 標準誤差を示した。

* $p < 0.05$: 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

2.6.2.2.1.2 シスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対する作用

(Reference F-18)

雄フェレットにおけるシスプラチン (5 mg/kg, i.p.) 誘発による 24 時間までの急性嘔吐反応ならびに 24 時間以後 72 時間までの遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの影響を検討するため、シスプラチン投与 72 時間後までの嘔吐反応 (レッチングと嘔吐) 回数を観察した。

アプレピタントはシスプラチン投与 2 時間前に単回経口投与 (4, 8 および 16 mg/kg) した。シスプラチン投与により、コントロール群は急性および遅発性嘔吐反応を示した。アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長し、嘔吐反応回数を抑制した。16 mg/kg 投与群ではほぼ完全に急性および遅発性嘔吐反応を抑制した。

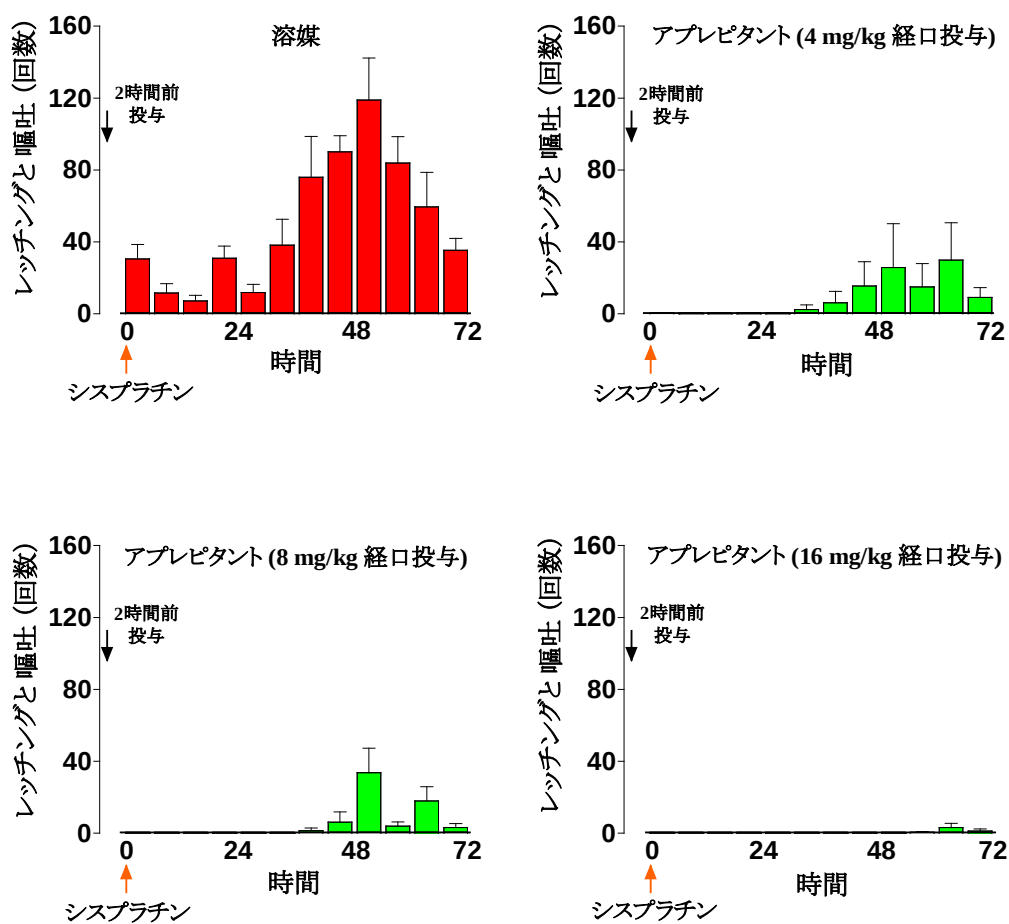


図 2.6.2.2.1.2-1 フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの用量反応

溶媒投与群のデータは 8 例の平均±標準誤差を示した。

アプレピタント投与群のデータは 4 例の平均±標準誤差を示した。

次に、1、2 および 4 mg/kg のアプレピタントをシスプラチン投与 2 時間前に経口投与し、その後 24 時間間隔で 2 回経口投与し（合計 3 回）、シスプラチン誘発による急性および遅発性嘔吐反応に対する作用を検討した。アプレピタント（2 または 4 mg/kg, p.o.）投与群ではシスプラチン投与 72 時間後まで嘔吐反応は観察されず、シスプラチン誘発による急性および遅発性嘔吐反応を完全に抑制した。低用量のアプレピタント（1 mg/kg, p.o.）投与群においても抑制効果が認められた。

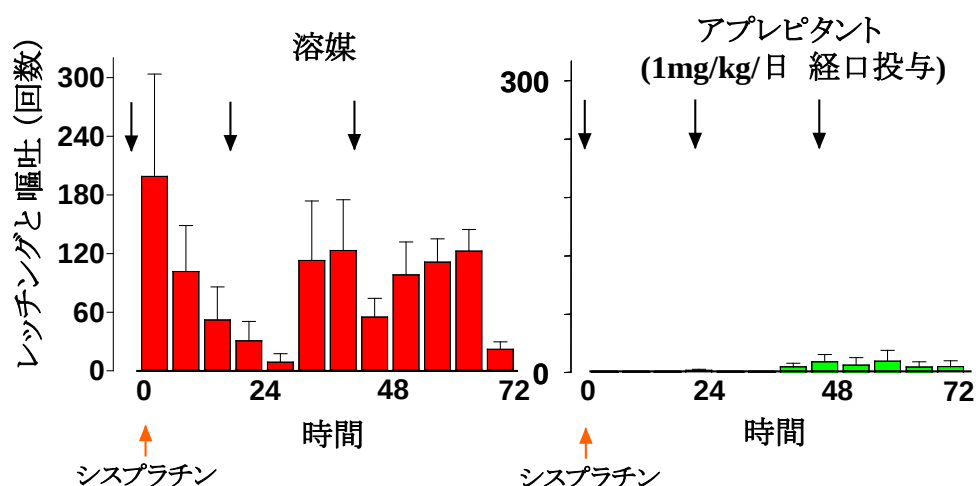


図 2.6.2.2.1.2-2 フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの 1 日 1 回投与の効果

データは 4 例の平均±標準誤差を示した。

2.6.2.2.1.3 シスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対する後投与の検討 (Reference F-18)

雄フェレットにおけるシスプラチン誘発による遅発性嘔吐に対するアプレピタントの後投与の効果を検討するため、シスプラチン誘発による急性嘔吐反応(投与直後から 24 時間まで)を確認した後にアプレピタントを投与した。

シスプラチン投与 24 時間および 48 時間後の後投与(合計 2 回)によりアプレピタント(4 mg/kg, p.o.)は、遅発性嘔吐反応を抑制した。

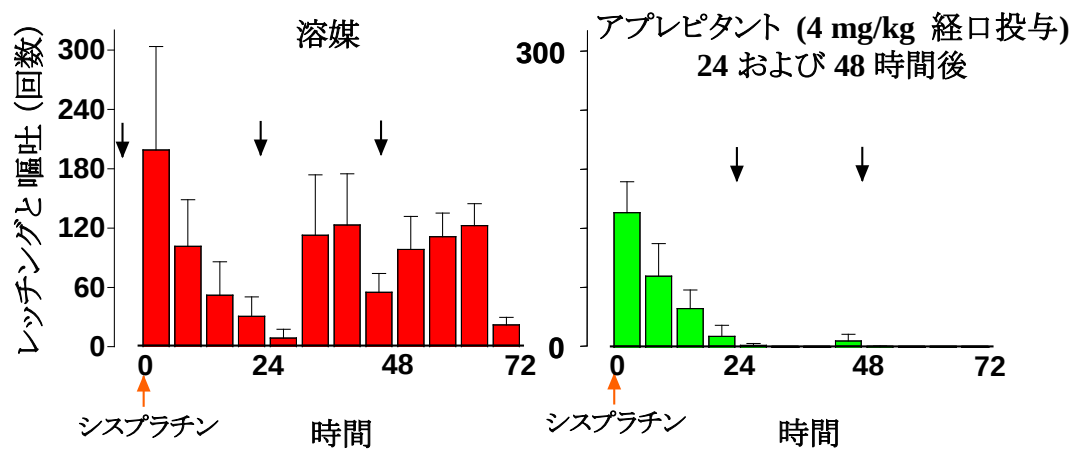


図 2.6.2.2.1.3 フェレットのシスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの後投与の効果

データは 4 例の平均±標準誤差を示した。

2.6.2.2.1.4 シスプラチン誘発嘔吐反応に対する他剤との併用投与の検討

(Reference F-1, F-17)

オンダンセトロン (5-HT₃受容体拮抗薬) はデキサメタゾンとの併用投与でヒトやフェレットにおいて、細胞毒性のある癌化学療法誘発による嘔吐反応を抑制することが知られている。このことから、雄フェレットにおけるシスプラチン (10 mg/kg, i.v.) 誘発による 4 時間までの嘔吐反応に対するアプレピタントのデキサメタゾンあるいは 5-HT₃ 受容体拮抗薬との併用投与効果を検討した。

図 2.6.2.2.1.4-1 に示すように、アプレピタント (0.1 mg/kg, i.v.) とデキサメタゾン (20 mg/kg, i.v.) との併用投与により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング回数が減少した。

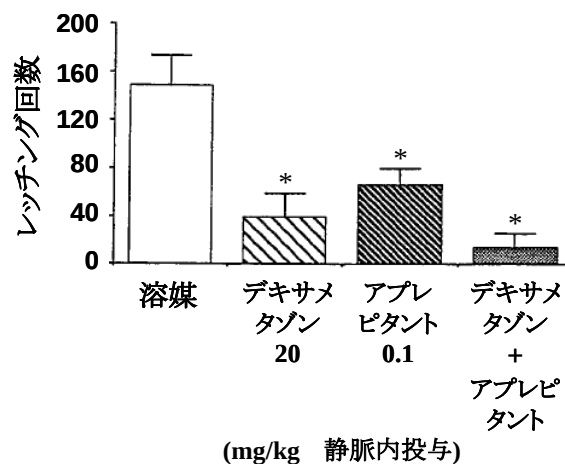


図 2.6.2.2.1.4-1 フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対する低用量アプレピタントとデキサメタゾンとの併用投与の効果

データは 4 例の平均 ± 標準誤差を示した。

* $p < 0.05$: 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

また、図 2.6.2.2.1.4-2 に示すように、いずれも単独では無効であっても、アプレピタント (0.1 mg/kg, i.v.) とデキサメタゾン (20 mg/kg, i.v.) との併用投与により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング回数が減少した。

また、いずれも単独では無効であるアプレピタント (0.1 mg/kg, i.v.) とオンダンセトロン (0.1 mg/kg, i.v.) との併用投与により、単独投与に比較して強い嘔吐反応抑制効果が認められた。

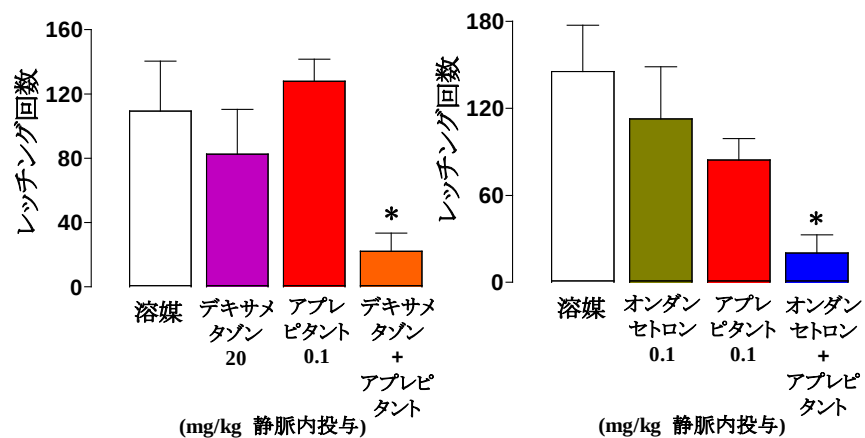


図 2.6.2.2.1.4-2 フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対する低用量アプレピタントとデキサメタゾンまたはオンダンセトロンとの併用投与の効果

データは 6 例の平均±標準誤差を示した。

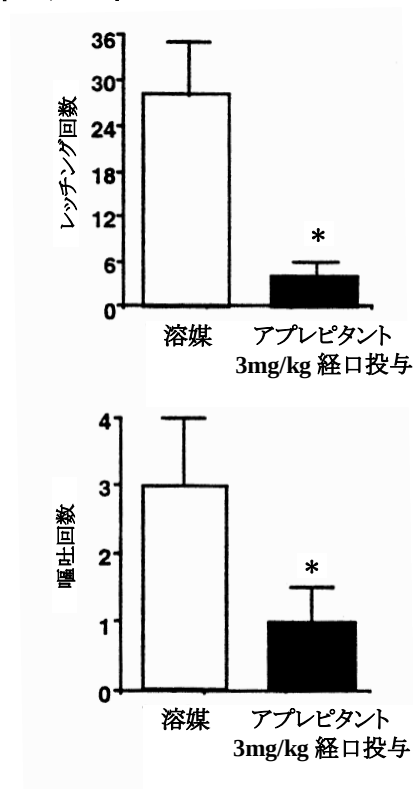
* $p < 0.05$: 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

2.6.2.2.1.5 アポモルヒネおよびモルヒネ誘発中枢性嘔吐反応に対する作用（Reference F-1）

雄フェレットにアプレピタントを単回経口投与（3 mg/kg）し、アプレピタント投与 1 時間後にアポモルヒネ（0.25 mg/kg）あるいはモルヒネ（0.5 mg/kg）を皮下投与し、投与 30 分後までに誘発される中枢性嘔吐反応を観察した。嘔吐反応の指標として測定時間中に観察されたレッチング回数および嘔吐回数をを用いた。

アプレピタントは、アポモルヒネあるいはモルヒネ誘発による嘔吐反応を抑制した。

a. アポモルヒネ



b. モルヒネ

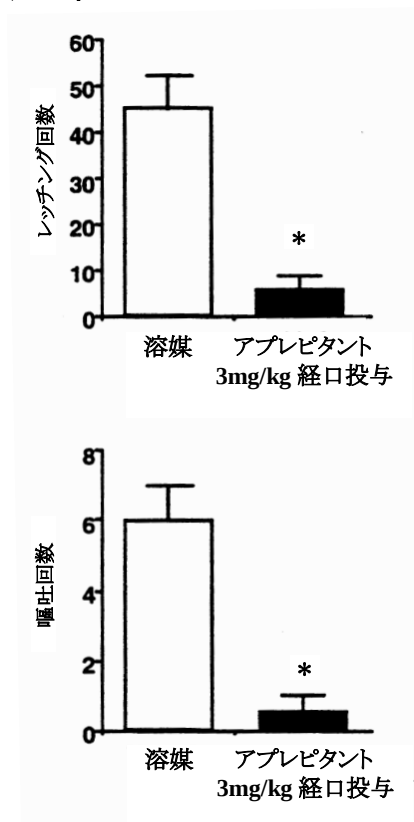


図 2.6.2.2.1.5 フェレットにおけるアポモルヒネまたはモルヒネ誘発嘔吐反応に対するアプレピタントの効果

a. アポモルヒネに対する試験において、データは 7 例の平均±標準誤差を示した。

b. モルヒネに対する試験において、データは 6 例の平均±標準誤差を示した。

* $p < 0.05$: 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

2.6.2.2.2 中枢性 NK₁ 受容体刺激誘発反応に対する効果 (Reference F-1)

ジャービル (各群雌雄 3~5 匹) を用い, アプレピタント (0.1~1 mg/kg) を単回静脈内投与し, アプレピタント投与直後に選択的 NK₁ 受容体作動薬である GR73632 (*d*-Ala[L-Pro⁹,Me-Leu¹⁰]サブスタンス P (7-11)) (3 pmol/head) を脳室内投与し 5 分間に誘発される後肢タッピング反応の発現時間を測定した.

アプレピタントは, GR73632 誘発による後肢タッピング反応の発現時間を用量依存的に短縮し, その ID₅₀ 値は 0.32 mg/kg であった.

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験はなし.

2.6.2.4 安全性薬理試験（一般薬理試験）

一般薬理試験として、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、自律神経系・平滑筋、腎・泌尿器系、消化器系および血液凝固系に対するアプレピタントの作用を検討した。

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 一般症状およびその他の中枢神経系に及ぼす影響（Reference F2）

本試験に先立って、BKTO 系マウス（各群雄 2 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与による用量設定試験を実施した。アプレピタントは 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 1, 30 および 100 mg/kg とした。その結果、投与後 30 分間の観察時間において中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。

これらの結果に基づき、BKTO 系マウス（各群雄 10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、一般症状およびその他の中枢神経系に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 100 mg/kg とした。観察項目は、運動に関わる所見（筋緊張、異常姿勢、運動失調、振戦、痙攣、自発運動減少、握力低下、常同等の精神運動活動の有無）、自律神経に関わる所見（writhing、呼吸困難、眼球突出、流涎、立毛、1.5℃以上の体温低下、皮膚色の変化、流涙、閉眼、瞳孔径の変化の有無）、脊髓反射に関わる所見（正向反射、音刺激による耳介および驚愕反応、角膜反射）とした。その結果、投与後 60 分間の観察時間において中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.1.2 自発運動量に及ぼす影響（試験番号：■180）

7 週齢の SD 系ラット（各群雄 8 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、自発運動量に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。自発運動量は自発運動量測定装置を用いて、投与後 6 時間まで測定し、1 時間単位で集計した。その結果、いずれの用量においても自発運動量に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.1.3 睡眠時間に及ぼす影響（試験番号：■180）

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 9～10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、睡眠時間に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後にヘキソバルビタール（80 mg/kg）を腹腔内投与した。その結果、いずれの用量においてもヘキソバルビタール誘発による睡眠時間に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.1.4 抗痙攣作用（試験番号：■180）

2.6.2.4.1.4.1 最大電撃痙攣に及ぼす影響

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、最大電撃痙攣に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後に電気刺激（15 mA, 0.9 sec）を行ない、刺激直後に惹起される強直性屈曲，強直性伸展および間代性の各痙攣，昏睡および死亡に対する抑制の有無を観察した。その結果，いずれの用量においても最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用は認められなかった。

2.6.2.4.1.4.2 ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 9～10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後にペンチレンテトラゾール（150 mg/kg）を皮下投与し、惹起される間代性痙攣，強直性伸展痙攣および死亡に対する抑制の有無を観察した。その結果，いずれの用量においてもペンチレンテトラゾール痙攣に対する抗痙攣作用は認められなかった。

2.6.2.4.1.5 痙攣誘発作用（試験番号：■180）

2.6.2.4.1.5.1 電撃痙攣閾値に及ぼす影響

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 9～10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、電撃痙攣閾値に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激（8.5 mA, 0.6 sec）を加え、強直性屈曲，強直性伸展および間代性の各痙攣，昏睡および死亡の発現の有無を観察した。その結果，いずれの用量においても電撃刺激下での痙攣誘発作用は認められなかった。

2.6.2.4.1.5.2 ペンチレンテトラゾール痙攣閾値に及ぼす影響

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、ペンチレンテトラゾール痙攣閾値に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後に痙攣誘発閾値よりやや低いペンチレンテトラゾール（60 mg/kg）を皮下投与し、間代性痙攣，強直性伸展痙攣および死亡の発現の有無を観察した。その結果，いずれの用量においてもペンチレンテトラゾール投与下での痙攣誘発作用は認められなかった。

2.6.2.4.1.6 鎮痛作用（試験番号：■180）

5 週齢の ICR 系マウス（各群雄 9～10 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与による鎮痛作用を検討した（酢酸 writhing 法）。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後に 0.7% 酢酸を 10 mL/kg で腹腔内投与し、writhing の回数を測定した。その結果、いずれの用量においても writhing 回数に差はなく、鎮痛作用は認められなかった。

2.6.2.4.1.7 正常体温に及ぼす影響（試験番号：■180）

7 週齢の SD 系ラット（各群雄 8 匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、正常体温に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 0.5, 1, 2, 4 および 6 時間後に体温を測定した。その結果、媒体対照群と比較して、10 および 30 mg/kg の投与 4 時間後において、いずれも 0.4℃ の体温低下が認められた。なお、3 mg/kg では体温に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.2 循環器系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 麻酔下イヌにおける血圧、心拍数、心電図および血流量に及ぼす影響（試験番号：■180）

イソフルレン麻酔下の 11～12 カ月齢のビーグル犬（各群雄 4 匹）を用い、アプレピタントの単回静脈内投与（約 2 分間）により、血圧、心拍数、心電図および血流量に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 100% ポリエチレングリコール 400 液で調製し、用量は 0.3, 1 および 3 mg/kg とした。アプレピタント投与前および投与終了 2, 4, 8, 15, 30 および 60 分後に血圧、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 時間および QT 間隔）および血流量を測定した。その結果、いずれの用量においても血圧、心拍数、心電図および血流量に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 麻酔下イヌにおける血圧、心拍数、心電図および自律神経刺激による血圧・心拍数変動に及ぼす影響（Reference F2）

ペントバルビタール麻酔下の雑種犬（各群雌 3 匹）を用い、アプレピタントの単回静脈内投与（約 2 分間）により、血圧、心拍数、心電図および自律神経刺激下の血圧・心拍数変動に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 100% ポリエチレングリコール 400 液で調製し、用量は 1 mg/kg とした。アプレピタント投与前および投与終了 2, 4, 8, 15, 30 および 60 分後に、血圧、心拍数および心電図（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔および QTc, R 波振幅）を

測定した。また、アプレピタントを静脈内投与後に、表 2.6.2.4.2.2 に示した自律神経刺激を行い、自律神経刺激による血圧および心拍数変動に及ぼすアプレピタントの影響も検討した。

その結果、アプレピタントの静脈内投与後、一過性（4 分未満）の軽度な血圧の減少（投与前：130 mmHg→投与後 2 分：121 mmHg）が認められ、また心拍数の持続的な減少（投与前：187 拍/分→投与後 2 分：162 拍/分）が認められた。また、心電図において除脈を伴った緩やかな R 波の上昇が認められた（投与前：1.8 mV→投与後 4 分：2.2 mV）。しかし、これらの変化は媒体のみを投与したイヌにおいても同様に認められたことから、アプレピタントに起因した変化ではないと考えられた。また、各種自律神経刺激による血圧・心拍数変動に対するアプレピタントの影響を検討した結果、アプレピタントは血圧・心拍数変動に影響しなかった。

以上のことから、アプレピタント（1 mg/kg）は血圧、心拍数、心電図および自律神経刺激による血圧・心拍数変動に影響を及ぼさないと結論した。

なお、サブスタンス P の静脈内投与（13.4 ng/kg）により血圧低下および頻脈が認められ、アプレピタントの 1 mg/kg はサブスタンス P による血圧低下および頻脈を顕著に抑制した。従って、本試験で用いたアプレピタントの用量（1 mg/kg）は、各種の自律神経刺激による血圧・心拍数変動に対するアプレピタントの影響を評価する際に適切な用量であると考えられた。

表 2.6.2.4.2.2 自律神経刺激の方法

	自律神経の刺激方法
コリン作動性 神経刺激	メタコリン 静脈内投与（1 μ g/kg） McNeil-343-A 静脈内投与（100 μ g/kg） 末梢性迷走神経の電気刺激
アドレナリン作動性 神経刺激	エピネフリン 静脈内投与（1.5 μ g/kg） ノルエピネフリン 静脈内投与（1 μ g/kg） フェネチルアミン 静脈内投与（100 μ g/kg）
自律神経節刺激	McNeil-343-A 静脈内投与（100 μ g/kg） dimethylphenylpiperazinium iodide 静脈内投与（25 μ g/kg） 中枢性迷走神経の電気刺激 末梢性迷走神経の電気刺激
McNeil-343-A : 4[m-chlorophenylcarbamoyloxy]-2-butyryltrimethylammonium chloride	

2.6.2.4.3 呼吸器系に及ぼす影響（Reference F2）

ペントバルビタール麻酔下のビーグルあるいは雑種犬（各群 3 匹）を用い、アプレピタントの単回静脈内投与（約 2 分間）により、呼吸器系に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 100% ポリエチレングリコール 400 液で調製し、用量は 1 mg/kg とした。アプレピタント投与前および投与終了 2, 5, 10, 15, 30, 45 および 60 分後までの最大呼気流量、肺内圧、一回換気量、コンプライアンス、気道抵抗、呼吸数、分時呼吸量、血圧および心拍数を測定

した。また、アプレピタント投与前および2分後に血液ガスおよびpHを測定した。その結果、呼吸数および分時呼吸量が一過性（5分未満）かつ軽度増加し、呼吸数の増加と共に、血液酸素分圧が27%上昇した。また、平均血圧が減少したが軽度な変化であった（15%）。その他の項目に関して影響は認められなかった。

2.6.2.4.4 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響

2.6.2.4.4.1 モルモット摘出回腸における単独作用およびアゴニストとの相互作用（試験番号：■180）

6～8週齢のHartley系雄性モルモットの摘出回腸（各群6標本）を用い、*in vitro*でアプレピタントの自律神経系・平滑筋に及ぼす影響を検討した。アプレピタントはDMSOに溶解し、用量は0.3, 3および30 $\mu\text{mol/L}$ （終濃度）とした。摘出回腸の静止張力および自発性収縮に対する作用（単独作用）ならびにアセチルコリン（3 $\mu\text{mol/L}$ ）、ヒスタミン（3 $\mu\text{mol/L}$ ）、セロトニン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）およびバリウム（3 mmol/L）の収縮反応に対する作用をマグヌス法により検討した。その結果、媒体対照群と比べて3および30 $\mu\text{mol/L}$ において自発収縮を軽度抑制し、30 $\mu\text{mol/L}$ においてアセチルコリン、ヒスタミンおよびセロトニンの収縮反応をそれぞれ35, 50および38%抑制した。また、有意ではないものの30 $\mu\text{mol/L}$ においてバリウムによる収縮反応を20%抑制した。

2.6.2.4.5 腎・泌尿器系に及ぼす影響（Reference F2）

イヌ（各群雌3匹）を用い、アプレピタントの単回経口投与により、腎・泌尿器系に及ぼす影響を検討した。アプレピタントはゼラチンカプセルに充填し、用量は5 mg/kgとした。アプレピタントの投与3時間後までの糸球体濾過量、尿流量、電解質排泄（NaおよびK）、有効腎血漿流量、濾過比、尿pH、尿中グルコース、血漿中電解質（NaおよびK）およびヘマトクリットを測定した。その結果、アプレピタント投与後の尿中Na排泄に増加傾向が認められたが、その他の腎・泌尿器系の評価項目（糸球体濾過量、尿流量、電解質排泄（K）、有効腎血漿流量、濾過比、尿pH、尿中グルコース、血漿中電解質（NaおよびK）およびヘマトクリット）に影響は認められなかった。本試験では、腎機能測定のためにクレアチニンをアプレピタント投与前60分から投与後180分まで静脈内持続投与しており、媒体である生理食塩水の輸液速度と総量がそれぞれ1 mL/min, 240 mLと多かった。また、イヌの反復経口投与毒性試験では、最高用量とした500 mg/kg b.i.d.のアプレピタント投与においても尿量に影響は認められなかった。このことから、尿中Na排泄の増加傾向はアプレピタントの腎機能への影響ではなく、実験時に負荷した生理食塩水の影響と考えられた。

2.6.2.4.6 消化器系に及ぼす影響

2.6.2.4.6.1 胃酸分泌に及ぼす影響 (Reference F2)

ビーグル犬 (各群雌 3 匹) を用い、アプレピタントの単回胃内投与により、胃酸分泌に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 1 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 5 mg/kg とした。アプレピタントの投与 60 分後から 150 分後までの単独胃酸分泌を測定した。また、アプレピタントの投与 60 分後にガストリン ($64 \mu\text{g/kg}$) を皮下投与し、ガストリンの投与 90 分後までの胃酸分泌を測定した。その結果、アプレピタント単独で胃酸分泌作用は認められなかった。また、ガストリン刺激による胃酸分泌が軽度に進ずる例もあったが有意な変化ではなかった。

2.6.2.4.6.2 腸管輸送能に及ぼす影響 (試験番号: ■180)

5 週齢の ICR 系マウス (各群雄 9~10 匹) を用い、アプレピタントの単回経口投与により、腸管輸送能に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 0.5 w/v% メチルセルロース水溶液で調製し、用量は 3, 10 および 30 mg/kg とした。アプレピタントの投与 2 時間後に 5% 炭末液 0.2mL を経口投与し、炭末液の投与 30 分後までの炭末移動距離から腸管内輸送率を求めた。その結果、いずれの用量においても腸管輸送能に影響は認められなかった。

2.6.2.4.7 血液凝固系に及ぼす影響 (Reference F2)

ペントバルビタール麻酔下のビーグルあるいは雑種犬 (各群 3 匹) を用い、アプレピタントの単回静脈内投与 (約 2 分間) により、出血時間に及ぼす影響を検討した。アプレピタントは 100% ポリエチレングリコール液で調製し、用量は 1 mg/kg とした。アプレピタントの投与前あるいは投与終了 2 分後に下唇の口腔粘膜を切開し、出血が認められなくなるまでの時間を測定した。その結果、出血時間に影響は認められなかった。

表 2.6.2.4 アプレピタントの安全性薬理試験（一般薬理試験）の成績一覧表

試験項目		使用動物 (使用例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状に対する作用		マウス (雄 10 匹)	経口	100	無影響
自発運動量に及ぼす影響		ラット (各群雄 8 匹)	経口	3～30	無影響
睡眠時間に及ぼす影響		マウス (各群雄 9～10 匹)	経口	3～30	無影響
抗痙攣作用	最大電撃痙攣 (15 mA, 0.9sec)	マウス (各群雄 10 匹)	経口	3～30	無影響
	ペンチレンテトラゾール痙攣 (150 mg/kg, s.c.)	マウス (各群雄 9～10 匹)	経口	3～30	無影響
痙攣誘発作用	痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激 (8.5 mA, 0.6sec)	マウス (各群雄 9～10 匹)	経口	3～30	無影響
	痙攣誘発閾値よりやや低いペンチレンテトラゾール (60 mg/kg, s.c.)	マウス (各群雄 10 匹)	経口	3～30	無影響
鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)		マウス (各群雄 9～10 匹)	経口	3～30	無影響
正常体温に及ぼす影響		ラット (各群雄 8 匹)	経口	3～30	10 および 30 mg/kg で軽度の低下 (0.4℃)

表 2.6.2.4 アプレピタントの安全性薬理試験（一般薬理試験）の成績一覧表（続き）

試験項目		使用動物 (使用例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
循環器系に及ぼす影響					
血圧, 心拍数, 心電図および血流量		麻酔下イヌ (各群雄 4 匹)	静脈内	0.3~3	無影響
自律神経刺激 ^a による血圧・心拍数 変動に対する作用		麻酔下イヌ (各群雌 3 匹)	静脈内	1	無影響
呼吸器系に及ぼす影響					
最大呼気流量, 肺内圧, 一回換気量, コンプライアンス, 気道抵抗, 呼吸 数, 分時呼吸量, 血液ガスおよび pH		麻酔下イヌ (各群 3 匹)	静脈内	1	呼吸数, 分時呼 吸量の一過性 の増加
自律神経系・平滑筋に及ぼす影響 (in vitro)					
摘出回腸標本 (単独作用)		モルモット (各群雄 6 標本)	添加	0.3~30 μmol/L	3 および 30 μmol/L で軽度の 自発収縮抑制
摘出回腸標本 アセチルコリン収縮 (3 μmol/L) ヒスタミン収縮 (3 μmol/L) セロトニン収縮 (10 μmol/L) バリウム収縮 (3 mmol/L)		モルモット (各群雄 6 標本)	添加	0.3~30 μmol/L	30 μmol/L で 35%の抑制 50%の抑制 38%の抑制 20%の抑制
腎・泌尿器系に及ぼす影響					
糸球体濾過量, 尿流量, 電解質排 泄, 有効腎血漿流量, 濾過比, 尿 pH, 尿中グルコース, 血漿中電解質, ヘ マトクリット		イヌ (各群雌 3 匹)	経口	5	無影響
消化器系に及ぼす影響					
胃酸分泌	単独作用	イヌ (各群雌 3 匹)	胃内	5	無影響
	ガストリン刺激による 胃酸分泌に対する作用	イヌ (各群雌 3 匹)	胃内	5	胃酸分泌を軽 度に亢進する 例もあったが 有意でなかつ た.
腸管輸送能		マウス (各群雄 9~10 匹)	経口	3~30	無影響
血液凝固系に及ぼす影響					
出血時間		麻酔下イヌ (各群 3 匹)	静脈内	1	無影響
a: コリン作動性神経刺激 (メタコリン, McNeil-343-A, 末梢性迷走神経の電気刺激), 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, フェネチルアミン), 自律神経節刺激 (McNeil-343-A, dimethylphenylpiperazinium iodide, 中枢性迷走神経および末梢性迷走神経の電気刺激).					

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はなし。

2.6.2.6 考察および結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

各種 *in vitro* 実験より、アプレピタントは NK_1 受容体に選択的な競合的拮抗剤であることが明らかとなった。また、ラット、イヌおよびヒトの肝ミクロソームにおけるアプレピタントの主要代謝物である脱トリアゾロン体 (L-755446) も NK_1 受容体に選択的な拮抗作用を示すが、その活性はアプレピタントの 1/5 であることが明らかとなった。従って、*in vivo* におけるアプレピタント投与による NK_1 受容体拮抗作用は、主としてアプレピタント未変化体による作用であると推察された。

シスプラチンは細胞毒性を有する化学療法の一つであり、薬剤関連性の有害事象として嘔吐を誘発する¹⁾。シスプラチン誘発による嘔吐モデル（フェレット）において、アプレピタントは急性および遅発性嘔吐反応を抑制した。このことから、細胞毒性を有する癌化学療法が誘発する嘔吐反応には、従来知られていた $5-HT_3$ 受容体を介した反応の他に NK_1 受容体を介した反応があることが示唆された。 $5-HT_3$ 受容体拮抗剤で完全には抑制されない遅発性嘔吐反応²⁾をアプレピタントが抑制したことは、臨床において未だ十分にコントロールされていない遅発性嘔吐に対してアプレピタントが有用である可能性を示唆する結果であった。また、アプレピタントとデキサメタゾンあるいはアプレピタントと $5-HT_3$ 受容体拮抗薬との併用投与はそれぞれの単独投与で得られる嘔吐抑制作用を増強したことから、アプレピタントとステロイドあるいは $5-HT_3$ 受容体拮抗薬との併用療法の臨床応用の可能性が示唆された。

$5-HT_3$ 受容体拮抗薬により抑制されにくいことが報告されているアポモルヒネおよびモルヒネ誘発による中枢性嘔吐モデル（フェレット）³⁾において、アプレピタントは、嘔吐反応を抑制したことから、中枢性嘔吐に対して NK_1 受容体を介した反応の関与が示唆された。

中枢性 NK_1 受容体刺激誘発による後肢タッピング反応（ジャービル）において、アプレピタントはタッピング反応の発現時間を短縮した。この反応は NK_1 受容体拮抗薬の脳内移行量に依存して抑制されることが報告されている⁴⁾ことから、アプレピタントが脳内に移行し、中枢性 NK_1 受容体に作用するものと考察された。

以上の成績から、アプレピタントは、癌化学療法が誘発する急性および遅発性嘔吐ならびに $5-HT_3$ 受容体拮抗薬で十分に抑制できない中枢性嘔吐など NK_1 受容体を介した反応と考えられる種々の嘔吐に対する治療薬として臨床的な有用性が期待される。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用については、10 mg/kg 以上の経口投与で、投与 4 時間後にラットの体温低下が認められたが 0.4℃の低下に過ぎず、その作用は極めて弱いものであった。一方、マウスでは 100 mg/kg の経口投与においても一般症状および体温調節に影響を及ぼさなかった。また、マウスあるいはラットの自発運動量およびヘキソバルビタール誘発睡眠に対し最高用量の 30 mg/kg においても影響は認められず、最大電撃あるいはペンチレンテトラゾール痙攣に対する抗痙攣作用、電撃あるいはペンチレンテトラゾール処置下での痙攣誘発作用ならびに鎮痛作用も認められなかった。したがって、アプレピタントが中枢神経系に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられた。

循環器系に対する作用については、麻酔下イヌの血圧、心拍数、心電図および血流量に対し最高用量の 3 mg/kg の静脈内投与においても影響は認められなかった。また、自律神経刺激した麻酔下イヌの血圧および心拍数変動にも 1 mg/kg で影響は認められず、アプレピタントの循環器系に対する作用はないか、あるいは極めて弱いものと考えられた。なお、hERG チャネル電流に対する作用は検討していないが、上記したように麻酔下イヌにおいて心電図に影響は認められず、臨床試験においても QTc 間隔に対して影響はなかった (2.7.4.4 項 参照)。

呼吸器系に対する作用については、1 mg/kg の静脈内投与でイヌの呼吸数および分時呼吸量が増加したものの、投与直後の一過性かつ軽度な変化であった。一方、上述したマウスの一般症状観察では 100 mg/kg の経口投与においても呼吸異常は認められておらず、アプレピタントの呼吸器系に及ぼす影響は、静脈内投与直後に認められる毒性学的意義の乏しいものと考えられた。

自律神経系・平滑筋に対する作用については、3 μ mol/L (1.6 μ g/mL) 以上でモルモット摘出回腸の自発収縮 (単独作用) を抑制したが軽度な変化であり、アプレピタント適用後、徐々に惹起される穏やかな作用であった。また、30 μ mol/L (16 μ g/mL) でアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンおよびバリウムによる収縮反応を抑制したが、最大予定臨床投与量 125 mg/body における最高血漿中濃度 (3.1 μ g/mL : 2.7.2.2.2.2 項 参照) の約 5 倍の濃度での作用に過ぎなかった。さらに、マウスでは最高用量の 30 mg/kg においても腸管輸送能に影響が認められなかったことから、アプレピタントの平滑筋に対する作用は弱いものと考えられた。

腎・泌尿器系に対する作用については、イヌの糸球体濾過量、尿流量、電解質排泄、有効腎血漿流量、濾過比、尿 pH、尿中グルコース、血漿中電解質およびヘマトクリットに対し、5 mg/kg の経口投与においても影響は認められず、アプレピタントの腎・泌尿器系に対する作用はないか、あるいは極めて弱いものと考えられた。

消化器系に対する作用については、5 mg/kg の胃内投与においてイヌの胃酸分泌亢進に対す

る影響は認められなかった。また、ガストリン刺激による胃酸分泌を軽度に進ずる例もあったが有意な変化でなく、アプレピタントの胃酸分泌に対する作用は極めて弱いものと考えられた。また、マウスの腸管輸送能に対し、最高用量の 30 mg/kg の経口投与においても影響は認められなかった。

血液凝固系に対する作用については、麻酔下イヌの出血時間に対し、1 mg/kg の静脈内投与においても影響は認められず、アプレピタントの血液凝固系に対する作用はないか、あるいは極めて弱いものと考えられた。

以上、安全性薬理試験（一般薬理試験）において、アプレピタントの臨床使用における安全性上、特に問題となる所見は認められなかった。

<引用文献>

- 1) Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. Trends in Pharmacol Sci 9: 334-341, 1988
- 2) Rudd JA, Naylor RJ. Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on models of acute and delayed emesis induced by cisplatin in the ferret. Neuropharmacology: 33, 1607-1608, 1994
- 3) Andrews PLR, Bhandari P. The 5-Hydroxytryptamine receptor antagonist as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action. Eur J Cancer 29A Suppl. 1: S11-S16, 1993
- 4) Rupniak NMJ, Williams AR. Differential inhibition of foot tapping and chromodacryorrhoea in gerbils by CNS penetrant and non-penetrant tachykinin NK1 receptor antagonists. Eur J Pharmacol 265: 179-183, 1994

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質：アプレピタント

試験の種類	試験系 (動物種)	投与方法	実施施設 ¹⁾	試験番号	CTD における 記載箇所
効力を裏付ける試験					
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの親和性	ヒト, モルモット, フェレット, イヌ, ラットNK ₁ 受容体発現CHO細胞	<i>In vitro</i>		Reference F-1	4.2.1.1-1
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの選択性	ヒトおよび動物各種受容体	<i>In vitro</i>		Reference F-1	4.2.1.1-1
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの競合的拮抗作用 (サブスタンスP刺激細胞内イノシトールリン酸合成に対するアプレピタントの効果)	CHOに発現させたヒトNK ₁ 受容体	<i>In vitro</i>		Reference F-14	4.2.1.1-2
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの競合的拮抗作用 (サブスタンスP刺激細胞内イノシトールリン酸合成に対するアプレピタントの効果)	CHOに発現させたヒトNK ₁ 受容体	<i>In vitro</i>		Reference F-1	4.2.1.1-1
アプレピタントの代謝物の薬理作用	ヒト各種受容体	<i>In vitro</i>		Reference F-14	4.2.1.1-2
				Evaluation of the Binding Affinities of In Vitro Metabolites and Derivatives of MK-0869 for the Human NK ₁ Receptor	4.2.1.1-7
NK 受容体作動薬誘発反応に対する作用	モルモット各種摘出標本 : 回腸縦走筋 気管 上頸神経節	<i>In vitro</i>		Reference F-1	4.2.1.1-1
CaCl ₂ 誘発収縮反応に対する作用	モルモット摘出回腸縦走筋	<i>In vitro</i>		Reference F-1	4.2.1.1-1

試験の種類	試験系 (動物種)	投与方法	実施施設 ¹⁾	試験番号	CTD における 記載箇所
シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用	フェレット	経口, 静脈内	Merck	Reference F-1	4.2.1.1-1
シスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対する作用 (フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの用量反応)	フェレット	経口	Merck	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対する作用 (フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの1日1回投与の効果)	フェレット	経口	Merck	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対する後投与の検討 (フェレットのシスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの後投与の効果)	フェレット	経口	Merck	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発嘔吐反応に対する他剤との併用投与の検討	フェレット	静脈内	Merck	Reference F-1 Reference F-17	4.2.1.1-1 4.2.1.1-4
アポモルヒネおよびモルヒネ誘発中枢性嘔吐反応に対する作用	フェレット	経口		Reference F-1	4.2.1.1-1
中枢性NK ₁ 受容体刺激誘発反応に対する効果	ジャービル	静脈内		Reference F-1	4.2.1.1-1
安全性薬理試験 (一般薬理試験)					
中枢神経系	マウス, ラット	経口		ReferenceF2	4.2.1.3-1
循環器系	イヌ	静脈内		180	4.2.1.3-2
呼吸器系	イヌ	静脈内		ReferenceF2	4.2.1.3-1
自律神経系・平滑筋	モルモット摘出回腸	静脈内		180	4.2.1.3-2
腎・泌尿器系	イヌ	経口		ReferenceF2	4.2.1.3-1
消化器系	マウス, イヌ	経口, 胃内		180	4.2.1.3-2
血液凝固系	イヌ	静脈内		ReferenceF2	4.2.1.3-1
				ReferenceF2	4.2.1.3-1

1) _____,

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 : *in vitro* 試験

被験物質 : アプレピタント

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの親和性	CHOに発現させたヒト, モルモット, フェレット, イヌ, ラットNK ₁ 受容体 (1~5)	添加	0.01 nmol/L ~ 1 μ mol/L	IC ₅₀ (nmol/L)値 ヒト : 0.1 $\pm$ 0.07 (平均値 $\pm$ 標準偏差) モルモット : 0.1 (0.16, 0.06) フェレット : 0.7 イヌ : 0.4 (0.25, 0.56) ラット : 5.5 (7, 4) (括弧内は個別値)	Reference F-1	4.2.1.1-1
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの選択性	ヒト各種受容体	添加	—	IC ₅₀ (μ mol/L)値 NK ₂ : 4.5 NK ₃ : 0.3 β 1, β 2, β 3 adrenergic : >10 α 1a, α 1b, α 1c adrenergic : >10 α 2a, α 2b, α 2c adrenergic : >10 M1, M2, M3, M4, M5 Muscarinic : >10 D2, D3, D4 Dopaminergic : >10 C5a : >10 IL-8 : >10 Endothelin A, Endothelin B : >10 Glucagon : >10 GLP-1 : >10 NPY-Y1, NPY-Y2 : >10 5-HT uptake : >10 5-HT _{1A} : >10 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} : >3	Reference F-1, F-14	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
NK ₁ 受容体に対するアプレピタ ントの選択性	動物各種受 容体, 酵素	添加	10～300 μ mol/L	ウサギ骨格筋L型カルシウムチャネルに 対してIC₅₀値: 8 μ mol/L. その他, 以下の 分子に対して 50%未満の阻害活性 <u>受容体</u> Adenosine A₁, A₂, Angiotensin II Bradykinin B₂, Cholecystokinin_A, _B Galanin, Histamine H₁, H₃, Insulin, Interleukin-1α, Kainate, TRH, TNFα, VIP Leukotriene B₄, D₄, Muscarinic M₁, M₂ Neuropeptide Y, NMDA, Phencyclidine, Phorbol Ester, PAF, Serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT₃ Sigma, Sodium Channel, Thromboxane A₂ Adrenergic α_1, α_{1A}, α_{1B}, α_2, α_{2A}, α_{2B} β, β_1, β_2-Adrenergic AMPA (Quisqualate), Androgen, ANF Benzodiazepine, Bombesin, CGRP Calcium Channel (L, N), Chloride Channel Dopamine D₁, D₂, D₁ (rhDNA), D₂ (rhDNA), D₃ (rhDNA), D₅ (rhDNA), Endothelin-A, B, Epidermal Growth Factor Estrogen, GABA_A, Glucocorticoid Glycine (Strych.Sens., Strych.Insens.) Glutamate, Interleukin 6, 8 Muscarinic, M₃, M₄, Nicotinic Acetylcholine Opiate, Opiate (Delta, Kappa, Mu) Potassium Channel (I_{SK(Ca)}, I_{K(Ca)}, I_A, I_{K(ATP)}) Progesterin, Serotonin 5-HT₁, 5-HT₂ Sigma 2, Somatostatin, Vasopressin V₁ <u>酵素</u> Calpain, EGF Tyrosine Kinase, 5-, 15-Lipoxygenase, Lipid Peroxidase Phospholipase A₂, Protein Kinase C	Reference F-1	4.2.1.1-1

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの競合的拮抗作用 (サブスタンス P 刺激細胞内イノシトールリン酸合成に対するアプレピタントの効果)	CHOに発現させたヒトNK ₁ 受容体(2)	添加	10 nmol/L	サブスタンス P 誘発イノシトールリン酸合成に対し、アプレピタントはサブスタンス P との同時処置により最大反応を低下させずに、濃度反応曲線を高用量側へシフトさせた。	Reference F-1	4.2.1.1-1
NK ₁ 受容体に対するアプレピタントの競合的拮抗作用 (サブスタンス P 刺激細胞内イノシトールリン酸合成に対するアプレピタントの効果)	CHOに発現させたヒトNK ₁ 受容体(2)	添加	0.3, 1 nmol/L	サブスタンス P 処置の15分前にアプレピタントを処置した場合、最大反応の低下を伴ったイノシトールリン酸合成の抑制が観察された。	Reference F-1	4.2.1.1-1
アプレピタントの代謝物の薬理作用	ヒトNK ₁ 受容体(3~4)	添加	1~10000 nmol/L	化合物 IC ₅₀ (nmol/L) L-755446 0.50±0.07 L-809861 10±1 L-809771 30±5 L-825678 1.7±1.6 L-829615 880±360 L-829617 18±5 L-829674 3.6±0.3 (平均値±標準偏差)	Evaluation of the Binding Affinities of In Vitro Metabolites and Derivatives of MK-0869 for the Human NK ₁ Receptor	4.2.1.1-7
アプレピタントの代謝物の薬理作用	ヒト各種受容体(1~4)	添加	1~10000 nmol/L	化合物 L-755446, L-809861, L-809771, L-825678, L-829615, L-829617 各種受容体 5-HT輸送体, 5-HT _{1A} 受容体, 5-HT _{2A} 受容体, 5-HT _{2C} 受容体, NE輸送体, DA輸送体, ラットモノアミン小胞体輸送体 IC ₅₀ 値 全代謝物が、各種受容体に対して 3~10 μmol/L 以上	Reference F-14	4.2.1.1-2

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
NK 受容体作動薬誘発反応に対する作用	モルモット 各種摘出標 本： 回腸縦走筋 (3) 気管 (5～6) 上頸神経節 (7)	添加	0.1, 0.3, 1 nmol/L (回腸縦走筋) 1 μ mol/L (気管) 1 μ mol/L (上頸神経節)	アプレピタントは、サブスタンスP-O-メ チルエステル (SPOMe, NK ₁ 受容体作動 薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し強力な拮 抗作用を示し, そのKa値は 0.09 ± 0.02 nmol/Lであった. 一方, アプレピタント は, Nle ¹⁰ NKA (4-10) [(Nle ¹⁰) -ニューロ キニン A (4-10), NK ₂ 受容体作動薬]誘発 による気管収縮, およびsenktide (NK ₃ 受 容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分 極反応に対し, 1 μ mol/Lの濃度において 作用を示さなかった.	Reference F-1	4.2.1.1-1
CaCl ₂ 誘発収縮反応に対する作用	モルモット 摘出回腸縦 走筋 (3)	添加	1, 3, 10 μ mol/L	CaCl ₂ 誘発によるモルモット摘出回腸縦 走筋の収縮反応に対し, アプレピタント は, 拮抗作用を示し, そのKa値は 5.5 ± 1.6 μ mol/Lであった. しかしながら, アプレ ピタントのNK ₁ 受容体拮抗作用と比較し てその拮抗作用は弱いものであった.	Reference F-1	4.2.1.1-1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験：in vivo 試験

被験物質：アプレピタント

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用（フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対するアプレピタントの効果）	フェレット 各群：4～6	静脈内投与 経口投与	0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg, i.v. 0.3, 1, 3 mg/kg, p.o.	アプレピタントの静脈内投与は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、1 mg/kg 以上の用量で完全な抑制作用を示した。アプレピタントの経口投与は、3 mg/kg の用量でほぼ完全に嘔吐反応を抑制した。	Reference F-1	4.2.1.1-1
シスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対する作用（フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの用量反応）	フェレット 各群：4～8	経口投与	4, 8, 16 mg/kg, p.o.	アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長し、嘔吐反応回数を抑制した。16 mg/kg 投与群ではほぼ完全に急性および遅発性嘔吐反応を抑制した。	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対する作用（フェレットにおけるシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの1日1回投与の効果）	フェレット 各群：4	経口投与	1, 2, 4 mg/kg, p.o.	アプレピタント（2または4 mg/kg, p.o.）投与群ではシスプラチン投与 72 時間後まで嘔吐反応は観察されず、シスプラチン誘発による急性および遅発性嘔吐反応を完全に抑制した。低用量のアプレピタント（1 mg/kg, p.o.）投与群においても抑制効果が認められた。	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対する後投与の検討（フェレットのシスプラチン誘発遅発性嘔吐反応に対するアプレピタントの後投与の効果）	フェレット 各群：4	経口投与	4 mg/kg, p.o.	シスプラチン投与 24 時間および 48 時間後の後投与（合計 2 回）によりアプレピタントは、遅発性嘔吐反応を抑制した。	Reference F-18	4.2.1.1-5
シスプラチン誘発嘔吐反応に対する他剤との併用投与の検討（フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対する低用量アプレピタントとデキサメタゾンまたはオンダンセトロンとの併用投与の効果）	フェレット 各群：4 あるいは 6	静脈内投与	アプレピタント： 0.1 mg/kg, i.v. デキサメタゾン： 20 mg/kg, i.v. オンダンセトロン： 0.1 mg/kg, i.v.	アプレピタントとデキサメタゾンとの併用投与により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング回数が減少した。同様に、アプレピタントとオンダンセトロンとの併用投与により、単独投与に比較して強い嘔吐反応抑制効果が認められた。	Reference F-1, F-17	4.2.1.1-1 4.2.1.1-4

試験項目	動物数 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
アポモルヒネおよびモルヒネ誘発中枢性嘔吐反応に対する作用 (フェレットにおけるアポモルヒネまたはモルヒネ誘発嘔吐反応に対するアプレピタントの効果)	フェレット 各群：6～7	経口投与	3 mg/kg, p.o.	アプレピタントは、アポモルヒネ (0.25 mg/kg) あるいはモルヒネ (0.5 mg/kg) 誘発による嘔吐反応を抑制した。	Reference F-1	4.2.1.1-1
中枢性NK ₁ 受容体刺激誘発反応に対する効果	ジャービル 各群：3～5	静脈内投与	0.1～1 mg/kg, i.v.	アプレピタントは、選択的NK ₁ 受容体作動薬であるGR73632 誘発による後肢タッピング反応の発現時間を用量依存的に抑制し、そのID ₅₀ 値は 0.32 mg/kgであった。	Reference F-1	4.2.1.1-1

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する試験はなし。

2.6.3.4 安全性薬理試験（一般薬理試験：その1）

被験物質：アプレピタント

評価対象となる 組織（評価項目）		動物種／系統	投与 方法	投与量 ¹⁾	性別および 動物数／群	特記すべき所見	GLP 適用	CTD における 記載箇所	
中 枢 神 経 系	一般症状	BKTO マウス	経口	100 mg/kg	雄：10	無影響.	不適	4.2.1.3-1	
	自発運動量	SD ラット	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：8	無影響.		4.2.1.3-2	
	睡眠時間に及ぼす影響	ICR マウス	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：9～10	無影響.		4.2.1.3-2	
	抗 痙 攣 作 用	最大電撃痙攣 （15 mA, 0.9 sec）	ICR マウス	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：10		無影響.	4.2.1.3-2
		ペンチレンテトラゾール 痙攣（150 mg/kg, s.c.）		経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：9～10			
	痙 攣 誘 発 作 用	痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激 （8.5 mA, 0.6 sec）	ICR マウス	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：9～10		無影響.	4.2.1.3-2
		痙攣誘発閾値よりやや低いペンチレンテトラゾール （60 mg/kg, s.c.）		経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：10			
	鎮痛作用（酢酸 writhing 法）	ICR マウス	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：9～10	無影響.		4.2.1.3-2	
正常体温に及ぼす影響	SD ラット	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：8	10 および 30 mg/kg で 軽度の低下（0.4℃）.	4.2.1.3-2			

1)：特にことわりがない限り単回投与.

(続く)

2.6.3.4 安全性薬理試験（一般薬理試験：その2）

被験物質：アプレピタント

評価対象となる組織（評価項目）		動物種／系統	投与方法	投与量 ¹⁾	性別および動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	CTDにおける記載箇所
循環器系	血圧，心拍数，心電図および血流量	ビーグル犬（麻酔下）	静脈内	0.3, 1, 3 mg/kg	雄：4	無影響.	不適	4.2.1.3-2
	自律神経刺激 ²⁾ による血圧・心拍数変動に対する作用	雑種犬（麻酔下）	静脈内	1 mg/kg	雌：3	無影響.		4.2.1.3-1
呼吸器系	最大呼気流量，肺内圧，一回換気量，コンプライアンス，気道抵抗，呼吸数，分時呼吸量，血液ガスおよびpH	ビーグル犬あるいは雑種犬（麻酔下）	静脈内	1 mg/kg	3	呼吸数および分時呼吸量の一過性の増加.		4.2.1.3-1
自律神経系・平滑筋	摘出回腸標本（単独作用）	Hartley モルモット	<i>In vitro</i>	0.3, 3, 30 μ mol/L	雄：6 標本	3 および 30 μ mol/L で軽度の自発収縮抑制.		4.2.1.3-2
	摘出回腸標本 アセチルコリン収縮 (3 μ mol/L) ヒスタミン収縮 (3 μ mol/L) セロトニン収縮 (10 μ mol/L) バリウム収縮 (3 mmol/L)	Hartley モルモット	<i>In vitro</i>	0.3, 3, 30 μ mol/L	雄：6 標本	30 μ mol/L で 35%の抑制. 50%の抑制. 38%の抑制. 20%の抑制.		
腎・泌尿器系	糸球体濾過量，尿流量，電解質排泄，有効腎血漿流量，濾過比，尿pH，尿中グルコース，血漿中電解質，ヘマトクリット	イヌ	経口	5 mg/kg	雌：3	無影響.		4.2.1.3-1

1)：特にことわりがない限り単回投与。

2)：コリン作動性神経刺激（メタコリン，McNeil-343-A および末梢性迷走神経刺激），アドレナリン作動性神経刺激（エピネフリン，ノルエピネフリンおよびフェネチルアミン）および自律神経節刺激（McNeil-343-A，ジメチルフェニルピペラジニウム，中枢性迷走神経刺激および末梢性迷走神経刺激）。

（続く）

2.6.3.4 安全性薬理試験（一般薬理試験：その3）

被験物質：アプレピタント

評価対象となる組織（評価項目）			動物種／系統	投与方法	投与量 ¹⁾	性別および動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	CTDにおける記載箇所
消化器系	胃酸分泌	単独作用	ビーグル犬	胃内	5 mg/kg	雌：3	無影響.	不適	4.2.1.3-1
		ガストリン刺激による胃酸分泌に対する作用	ビーグル犬	胃内	5 mg/kg	雌：3	胃酸分泌を軽度亢進する例もあったが有意ではなかった.		4.2.1.3-1
		腸管輸送能	ICR マウス	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄：9～10	無影響.		4.2.1.3-2
血液凝固系		出血時間	ビーグル犬 あるいは雑種犬 (麻酔下)	静脈内	1 mg/kg	3	無影響.		4.2.1.3-1

1)：特にことわりがない限り単回投与.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はなし.