

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

目次

2.6	非臨床試験の概要文及び概要表	3
2.6.1	緒言	3

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

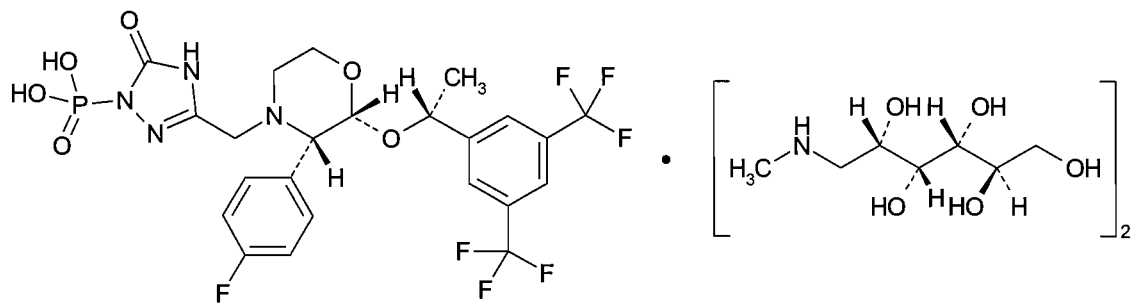
2.6.1 緒言

シスプラチンをはじめとする抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐の副作用は、癌化学療法を受ける患者の QOL (quality of life, 生活の質) を低下させるとともに、化学療法の継続に支障を来す場合もある¹⁾。このような抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する標準治療薬として、5-HT₃ 受容体拮抗薬及びデキサメタゾンが広く用いられてきたが、これらの投薬によってもなお悪心・嘔吐が残存することが報告されており¹⁾、より効果的な治療薬として、中枢での嘔吐反射に関与するサブスタンス P/NK₁ 受容体拮抗薬の研究が進められてきた²⁾³⁾。

アプレピタントは、米国メルク社において見出された経口投与可能な高親和性の選択的非ペプチド性 NK₁ 受容体拮抗薬であり、非臨床薬理試験において、シスプラチン誘発の急性及び遅発性嘔吐を抑制すること、アポモルヒネ及びモルヒネ誘発の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、薬物動態試験及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が認められなかったことから、国内外において抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する臨床試験が実施された。その結果、アプレピタント（カプセル剤）の効果が確認され、国内において 2009 年 10 月に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果とし、「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。」とした用法・用量で製造販売承認されている。

なお海外では、抗悪性腫瘍剤投与 1 日目にアプレピタントの 125 mg カプセル剤、2 及び 3 日目に同 80 mg カプセル剤を投与するレジメン（以下、125/80 mg レジメン）で、米国では 2003 年 3 月、EU 諸国では 2003 年 11 月に「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として承認されている。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、米国では 2005 年 10 月に効能・効果が追加承認されており、2011 年 3 月現在、これらの効能・効果に対して世界 75 カ国で承認されている。

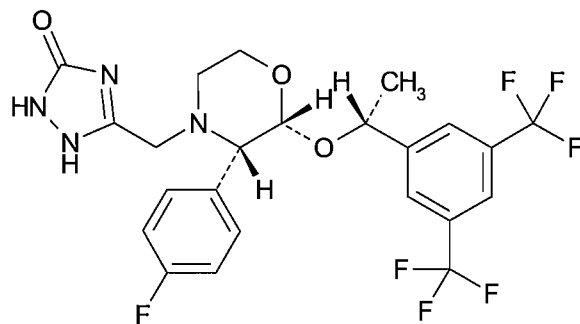
ホスアプレピタントは、アプレピタントの水溶性リン酸化プロドラッグであり、静脈内投与後、脱リン酸化酵素により活性本体であるアプレピタントへ速やかに代謝される薬剤として、メルク社で合成された。原薬はメグルミン塩（以下、ホスアプレピタントメグルミン）である。



一般名：ホスアプレピタントメグルミン

化学名：Bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol] (3-{[(2*R*,3*S*)-2-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate

分子量：1004.83



一般名：アプレピタント

化学名：5-{[(2*R*,3*S*)-2-{(1*R*)-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

分子量：534.43

非臨床薬理試験及び薬物動態試験において、ホスアプレピタントは、速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝され、シスプラチン誘発の急性嘔吐を抑制すること、アポモルヒネ及びモルヒネ誘発の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、薬物動態試験及び毒性試験において、アプレピタントと同様に、問題となるような所見は認められなかった。これらの試験は薬物動態試験の一部が米国 [REDACTED] 社において実施された以外、いずれもメルク社において実施された。

ホスアプレピタントは、海外において米国メルク社により、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対してホスアプレピタント 115 mg 製剤とホスアプレピタント 150 mg 製剤の2種類の注射剤が開発されている。即ち、①ホスアプレピタント 115 mg 製剤は、アプレピタント 125/80 mg レジメンにおいて、1 日目に投与する 125 mg カプセル剤との切り替えが可能な製剤として開発され、既に欧米で承認されている。しかし、国内においては、ホスアプレピタント 115 mg 製剤は、経口投与が困難な患者への対応として十分とは言えないため、開発していない。②ホスアプレピタント 150 mg 製剤は1 回だけの投与で、アプレピタント 125/80 mg レジメンと同等の有効性を期待する製剤として開発されており、海外においては、米国メルク社がアプレピタント 125/80 mg レジメンと比較する第Ⅲ相試験を実施した。その結果、有効性において、アプレピタント 125/80 mg レジメンとの非劣性が検証され、安全性が担保されたことから、米国において 2009 年 10 月に、また、EU 諸国において 2009 年 11 月に、それぞれ承認申請が実施され、EU 諸国で 2010 年 8 月に承認されたのをはじめ、2011 年 3 月現在、欧米を含む世界 33 カ国で承認されている。

国内における開発は、小野薬品が、海外在住の日本人健康成人男女を対象とした第Ⅰ相試験（ONO-7847IVU001）、日本在住の日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（ONO-7847-02）及びシスプラチンを含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対するプラセボを対照薬とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）の三試験を実施した。これらの日本人を対象とした臨床試験において、ホスアプレピタントの安全性及び有効性が確認されたことから、今般、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」を効能・効果とし、「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。」とした用法・用量を推奨申請用量とし、サブスタンス P/NK₁ 受容体拮抗作用に基づく新規の注射剤として申請するに至った。

参考文献一覧

- 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;17:2971-2994.
- 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.

2.6.2 薬理試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	3
2.6.2.1	まとめ	4
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	8
2.6.2.3	副次的薬理試験	15
2.6.2.4	安全性薬理試験	18
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	24
2.6.2.6	考察及び結論	24
2.6.2.7	図表	28

2.6.2 薬理試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.2-1 に示す。

表 2.6.2-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
^{125}I	ヨウ素 125
^{14}C	炭素 14
^3H	トリチウム, 三重水素
5-HT	5-hydroxytryptamine (セロトニン)
Alb	アルブミン
ANOVA	分散分析
C5	補体第 5 成分
CaCl_2	塩化カルシウム
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
COS-7 細胞	アフリカミドリザル腎臓由来細胞株
dP/dt max	左室圧最大微分値
dP/dt min	左室圧最小微分値
Dunnett 検定	ダネットの多重比較
EDTA ナトリウム	エデト酸ナトリウム水和物
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1
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
MC	メチルセルロース
McNeil-343-A	4[m-chlorophenylcarbamoxy]-2-butylytrimethylammonium chloride
METHOCEL TM	メチルセルロース及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
PS80	ポリソルベート 80
QTc	心拍数で補正した QT 間隔

2.6.2.1 まとめ

ホスアプレピタントは、静脈内投与後、脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝される水溶性リン酸化プロドラッグとして創製された。

今回、効力を裏付ける試験として、ホスアプレピタントのNK₁受容体拮抗活性を確認する目的で *in vitro* 試験を、嘔吐反応に対するホスアプレピタントの抑制作用を確認する目的で *in vivo* 試験をそれぞれ新たに実施した。また、副次的薬理試験として、受容体選択性を確認する目的で各種受容体及びL型カルシウムチャネルに対する作用を、安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用、溶血性、血液凝固系、自律神経系、腎・泌尿器系及び消化器系に対する作用を、ホスアプレピタントを用いてそれぞれ新たに検討した。なお、モジュール4の記載に従って、各試験で記載しているホスアプレピタントの量は原則、塩としての量を記載しているが、2.6.2.4.1.1項、2.6.2.4.2.1項、2.6.2.4.4.2項及び2.6.2.4.4.3項ではフリー体としての量を記載している。NK₁受容体拮抗薬であるアプレピタントの作用機序及び既存薬との併用を含む薬理学的特性については、既にアプレピタントを用いた試験において明らかにされているので実施しなかった（既提出資料2.6.2.2項 参照）。なお、本提出資料中の項を引用する場合には項番号を、イメンドカプセル既提出資料中の項を引用する場合には項番号の前に既提出資料である旨をそれぞれ記載した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

ホスアプレピタントは、チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株（CHO細胞）に発現させたヒトNK₁受容体に対する結合実験において阻害活性を示したが（IC₅₀値：2.1 nmol/L）、活性本体であるアプレピタント（IC₅₀値：0.12 nmol/L）の約1/18の阻害活性であった。

ホスアプレピタントメグルミンは、静脈内投与で、ジャービルにおける中枢性NK₁受容体刺激反応をアプレピタントと同様に用量依存的に抑制し、ID₅₀値は0.95 mg/kg（フリー体として0.58 mg/kg）であった。ホスアプレピタントメグルミン（1 mg/kg、フリー体として0.61 mg/kg）は、静脈内投与で、フェレットにおけるシスプラチン誘発の急性嘔吐を、アプレピタント（3 mg/kg）の経口投与と同様にほぼ完全に抑制した。更に、ホスアプレピタントメグルミン（3 mg/kg、フリー体として1.83 mg/kg）は、経口投与で、フェレットにおけるアポモルヒネ及びモルヒネ誘発の嘔吐を、アプレピタントと同様に抑制した。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

ホスアプレピタントは、ヒト各種受容体を用いた結合阻害実験において、ヒトエンドセリンA受容体に対して（10 μmol/Lで67%阻害）、またウサギ骨格筋L型カルシウムチャネル

に対して (IC_{50} 値: $6 \mu\text{mol/L}$) それぞれ阻害活性を示したが、その他のヒト受容体に対して $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度で阻害活性を示さなかった。

ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg , フリー体として 1.83 mg/kg) は、静脈内投与で、麻酔下イヌの血圧、心拍数に影響を与えず、ノルエピネフリン酒石酸塩投与による昇圧、頻脈反応にも影響を与えなかった。また、L 型カルシウムチャネル阻害剤であるジルチアゼム塩酸塩 ($0.03 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$, フリー体として $0.03 \sim 0.28 \text{ mg/kg}$) 静脈内投与による血圧低下や心拍数減少などの薬理作用にも影響を与えなかった。なお、麻酔下イヌにおいて、ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg , フリー体として 1.83 mg/kg) とジルチアゼム塩酸塩 (1 mg/kg , フリー体として 0.92 mg/kg) の併用投与時に、ジルチアゼムによる血圧低下や心拍数減少などの作用が増強され、その時の血漿中ジルチアゼム濃度はホスアプレピタントメグルミン投与によりわずかに上昇する傾向を示した。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用、溶血性、血液凝固系、自律神経系、腎・泌尿器系及び消化器系に対する作用について検討した。

中枢神経系に対する作用では、ホスアプレピタントメグルミンをラットに単回静脈内投与 (フリー体として $2.5 \sim 7.5 \text{ mg/kg}$) したところ、機能観察総合評価において影響は認められなかった。また、ホスアプレピタントニカリウムをマウスに単回経口投与 (100 mg/kg , フリー体として 89 mg/kg) したところ、一般症状に影響はなくその他の中枢神経作用も認められなかった。

心血管系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムあるいはホスアプレピタントメグルミンをイヌに単回静脈内投与したところ、麻酔下 (1 及び 5 mg/kg , フリー体として 0.89 及び 3.05 mg/kg) では 5 mg/kg (フリー体として 3.05 mg/kg) で血圧の低下及び心拍数の減少が認められたが、覚醒下 (フリー体として $2 \sim 6 \text{ mg/kg}$) では影響は認められなかった。

呼吸系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムあるいはホスアプレピタントメグルミンを麻酔下イヌに単回静脈内投与 (1 及び 5 mg/kg , フリー体として 0.89 及び 3.05 mg/kg) したところ、呼吸機能に影響は認められなかった。

溶血性について、ラット、イヌ、サル及びヒトの全血及び洗浄赤血球を用いて検討した結果、いずれの動物種に対しても溶血が認められたが、ヒト赤血球に比べラット及びイヌでは低濃度から溶血性を示した。また、臨床製剤を用いた検討では、ヒト全血に対して、フリー体として 1.5 mg/mL まで溶血を認めなかった。

血液凝固系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムあるいはホスアプレピタントメグルミンを麻酔下イヌに単回静脈内投与（1 及び 5 mg/kg, フリー体として 0.89 及び 3.05 mg/kg）したところ、出血時間に影響は認められなかった。

自律神経系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムあるいはホスアプレピタントメグルミンを麻酔下イヌに単回静脈内投与（1 及び 5 mg/kg, フリー体として 0.89 及び 3.05 mg/kg）したところ、自律神経（コリン作動性、アドレナリン作動性、自律神経節）刺激による血圧及び心拍数変動に影響は認められなかった。

腎・泌尿器系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムをイヌに単回経口投与（5 mg/kg, フリー体として 4.45 mg/kg）したところ、腎機能、尿 pH、尿糖、尿中電解質、血漿中電解質及びヘマトクリットに影響は認められなかった。

消化器系に対する作用では、ホスアプレピタントニカリウムをイヌに単回経口投与（5 mg/kg, フリー体として 4.45 mg/kg）したところ、胃酸分泌に影響は認められなかった。また、マウスに単回経口投与（5 mg/kg, フリー体として 4.45 mg/kg）したところ、腸管輸送能に影響は認められなかった。

なお、ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの効力を裏付ける試験並びに安全性薬理試験に関して、既承認の「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」の既提出資料中に記載したまとめを以下に引用する（既提出資料 2.6.2.1.1 項並びに 2.6.2.1.2 項 参照）。

アプレピタントの効力を裏付ける試験のまとめ

アプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（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 NK_1 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。（既提出資料 2.6.2.1.1 項 参照）

アプレピタントの安全性薬理試験のまとめ

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サ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。（既提出資料 2.6.2.1.2 項 参照）

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験において、*in vitro* 試験では、ホスアプレピタントは 2.6.2.2.1.1 項の一部で二カリウム塩を使用した以外はメグルミン塩を、またアプレピタントはフリー体をそれぞれ使用し、全てモル濃度で示した。また、*in vivo* 試験では、ホスアプレピタントは全てメグルミン塩（以下、ホスアプレピタントメグルミン）を、アプレピタントは全てフリー体（以下、アプレピタント）をそれぞれ投与した。

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1 各種動物 NK₁ 受容体に対するホスアプレピタントの結合阻害活性（試験番号：PD009）

ホスアプレピタントの各動物種における NK₁ 受容体結合阻害実験を実施した。その結果を表 2.6.2.2.1.1-1 に示す。

各種動物の NK₁ 受容体に対する親和性について、ホスアプレピタントを 0.003 nmol/L～1 μmol/L の濃度範囲で設定し、検討した。ホスアプレピタントは、CHO 細胞に発現させたヒト NK₁ 受容体に対する ¹²⁵I-サブスタンス P の特異的結合を阻害し、その IC₅₀ 値は 2.1±2.1 nmol/L（平均値±標準偏差，n=14）であったが、ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの阻害活性（IC₅₀ 値：0.12±0.08 nmol/L（2.6.2.2.1.2 項 参照））の約 1/18 の阻害活性であることが示された。なお、ホスアプレピタントは 1% ヒト血清 Alb 存在下においてもヒト NK₁ 受容体に対して阻害活性を示した（IC₅₀ 値：30 nmol/L）。COS-7 細胞に発現させたモルモットの NK₁ 受容体及び CHO 細胞に発現させたラットの NK₁ 受容体に対するホスアプレピタントの IC₅₀ 値はそれぞれ 7.5（5.2, 9.8）（n=2）及び 24 nmol/L（n=1）であった。フェレット及びイヌの脳膜画分由来 NK₁ 受容体に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 1.1（n=1）及び 0.9 nmol/L（n=1）であった。

表 2.6.2.2.1.1-1 ホスアプレピタントの NK₁ 受容体に対する結合実験結果

動物種	IC ₅₀ (nmol/L)	n
ヒト	2.1±2.1 ^{a)}	14
モルモット	7.5 (5.2, 9.8) ^{b)}	2
フェレット	1.1	1
イヌ	0.9	1
ラット	24	1

a) 平均値±標準偏差

b) 括弧内は個別値を示す

2.6.2.2.1.2 ヒト NK₁ 受容体に対するホスアプレピタントの代謝物の阻害活性（試験番号：PD009, PD011）

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。その結果を表 2.6.2.2.1.2-1 に示す。

¹⁴C-アプレピタントを経口投与あるいは ¹⁴C-ホスアプレピタントを静脈内投与した際に、ヒト血漿中に検出される代謝物のうち（既提出資料 2.6.4.5.2 項 参照），1 種類の代謝物（グルクロン酸抱合体である L-863908）を除く他の全ての代謝物のヒト NK₁ 受容体結合阻害実験を実施した。

代謝物のうち L-755446 及び L-825678 はホスアプレピタント（2.6.2.2.1.1 項 参照）よりも強い阻害活性を、また L-324261 及び L-829674 はホスアプレピタントと同等の阻害活性を示したが、いずれもホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントの阻害活性よりも弱く、その 1/4～1/30 であった。なお、L-755446 及び L-825678 の血漿中濃度は、アプレピタントの 1/8～1/25 であった（既提出資料 2.7.2.2.2.1.2.3 項 参照）。他の代謝物（L-809861, L-829617, L-809771, L-829615, L-596064, L-294569 及び L-770787）のヒト NK₁ 受容体に対する阻害活性はアプレピタントの 1/83～1/8333 未満であった。

表 2.6.2.2.1.2-1 ホスアプレピタントの代謝物のヒト NK₁ 受容体に対する阻害活性

	IC ₅₀ (nmol/L)	n
アプレピタント	0.12±0.08	17
L-755446*	0.50±0.07	4
L-825678*	1.7±1.6	4
ホスアプレピタント	2.1±2.1	14
L-324261	2.8±1.1	4
L-829674*	3.6±0.3	3
L-809861*	10±1	3
L-829617*	18±5	3
L-809771*	30±5	3
L-829615*	880±360	3
L-596064	>1000	3
L-294569	>1000	3
L-770787	>1000	3

データは平均値±標準偏差を示す。

*：既提出資料 2.6.2.2.1.1.4 項 参照

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1 中枢性 NK₁ 受容体刺激誘発反応に対するホスアプレピタント及びアプレピタントの効果（試験番号：PD001（参考資料））

雌雄ジャービル（各群 3～5 例）に、ホスアプレピタントメグルミン（0.1～10 mg/kg、フリー体として 0.06～6.11 mg/kg）あるいはアプレピタント（0.1～1 mg/kg）を単回静脈内投与し、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。

ホスアプレピタントメグルミン及びアプレピタントは、GR73632 誘発の後肢タッピング反応の発現時間を用量に応じて短縮し、その ID₅₀ 値はそれぞれ 0.95 mg/kg（フリー体として 0.58 mg/kg）及び 0.32 mg/kg であった。

2.6.2.2.2.2 シスプラチン誘発嘔吐反応に対するホスアプレピタント及びアプレピタントの効果（試験番号：PD001（参考資料））

雄フェレット（各群 4～6 例）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）回数及び嘔吐回数をを用いた。

ホスアプレピタントメグルミンあるいはアプレピタントの静脈内投与（0.1, 0.3, 1 及び 3 mg/kg, ホスアプレピタントはフリー体として 0.06, 0.18, 0.61 及び 1.83 mg/kg）は、シスプラチン投与 3 分前に行った。また、アプレピタントの経口投与（0.3, 1 及び 3 mg/kg）はシスプラチン投与 1 時間前に行った。ホスアプレピタントメグルミンを静脈内投与したときの嘔吐反応の指標を図 2.6.2.2.2.2-1 の a に、アプレピタントを静脈内投与したときの嘔吐反応の指標を図 2.6.2.2.2.2-1 の b に、アプレピタントを経口投与したときの嘔吐反応の指標を図 2.6.2.2.2.2-1 の c にそれぞれ示した。ホスアプレピタントメグルミン及びアプレピタントの静脈内投与は、いずれも 1 mg/kg 以上（ホスアプレピタントはフリー体として 0.61 mg/kg 以上）の投与量でほぼ完全に嘔吐反応を抑制した。また、アプレピタントの経口投与は、3 mg/kg の投与量でほぼ完全に嘔吐反応を抑制した。

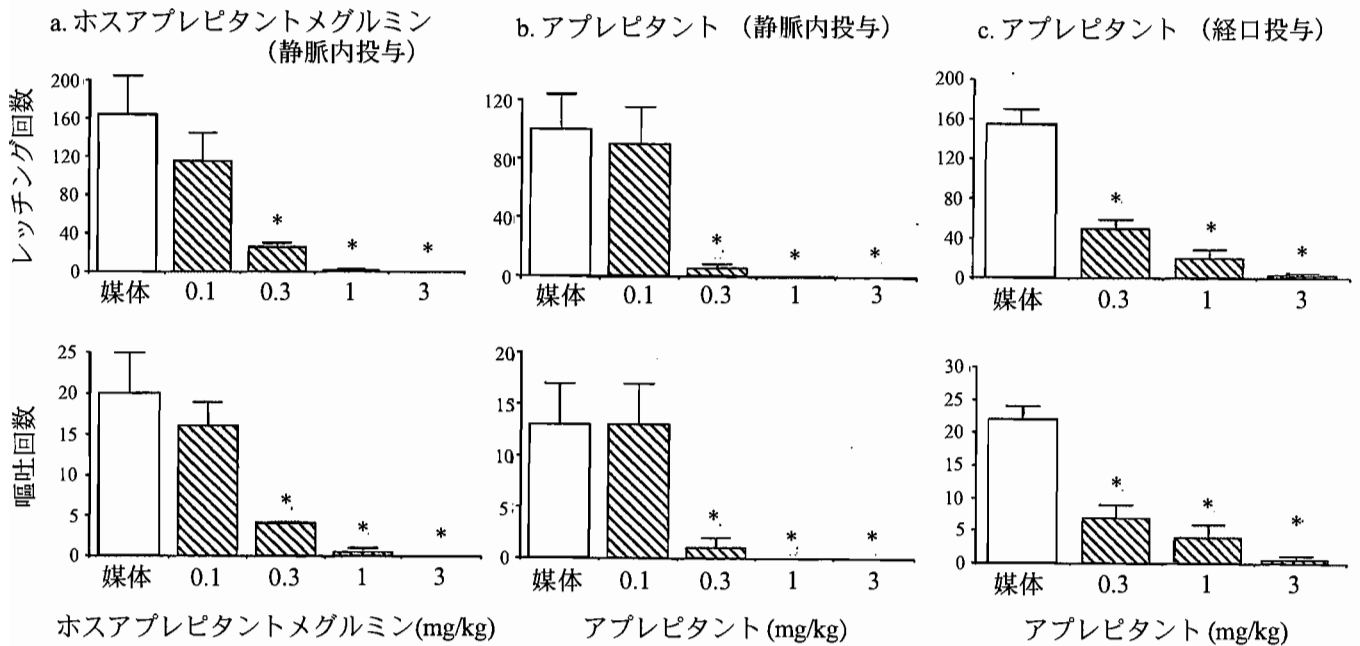


図 2.6.2.2.2-1 フェレットにおけるシスプラチン誘発嘔吐反応に対するホスアプレピタント及びアプレピタントの効果

- 静脈内投与試験において、ホスアプレピタントメグルミンは水に溶解して使用した。投与量はメグルミン塩としての量を示す。データは4例の平均±標準誤差を示す。
- 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 に溶解して使用した。
データは4~6例の平均±標準誤差を示す。
- 経口投与試験において、アプレピタントは METHOCEL™ 0.5% 溶液に懸濁して使用した。
データは4例の平均±標準誤差を示す。

* $p < 0.05$: 媒体群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

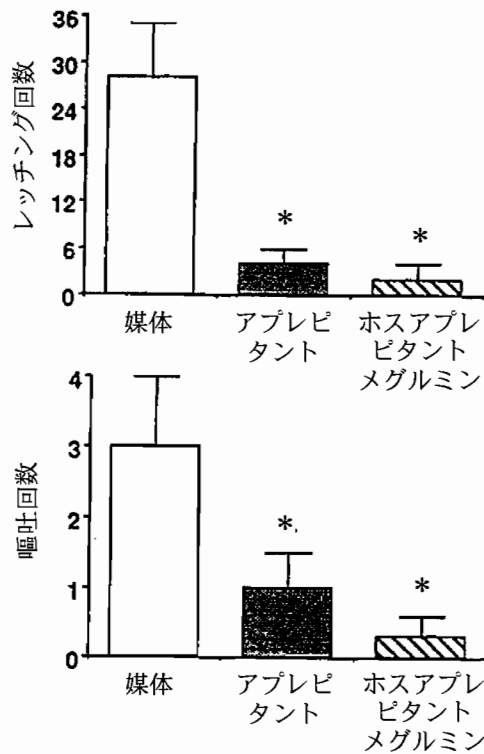
b, c : 既提出資料 2.6.2.2.1.1 項 参照

2.6.2.2.3 アポモルヒネ及びモルヒネ誘発中枢性嘔吐反応に対するホスアプレピ
タント及びアプレピタントの効果（試験番号：PD001（参考資料））

雄フェレット（各群 6～7 例）に、ホスアプレピタントメグルミン（3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg）あるいはアプレピタント（3 mg/kg）を単回経口投与し、投与 1 時間後にアポモルヒネ塩酸塩（0.25 mg/kg, フリー体として 0.21 mg/kg）あるいはモルヒネ塩酸塩（0.5 mg/kg, フリー体として 0.38 mg/kg）を皮下投与し、アポモルヒネ塩酸塩あるいはモルヒネ塩酸塩投与 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及び嘔吐回数を用いた。

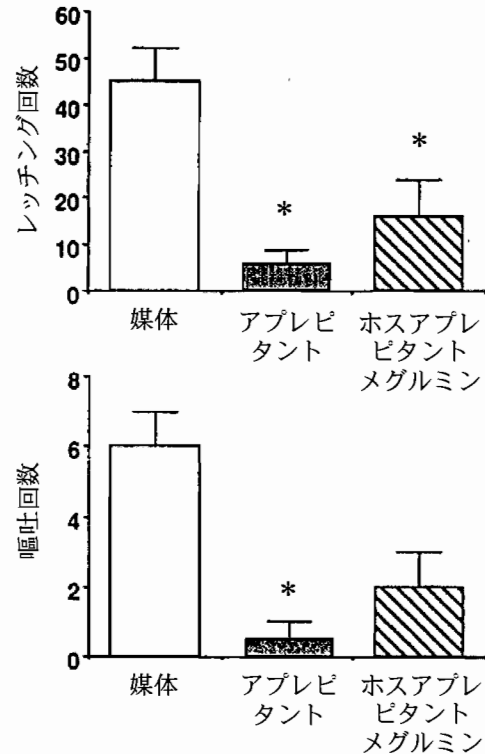
ホスアプレピタントメグルミン及びアプレピタント経口投与後のレッチング回数及び嘔吐回数を図 2.6.2.2.3-1 に示した。ホスアプレピタント及びアプレピタントは、アポモルヒネあるいはモルヒネ誘発の嘔吐反応を抑制した。

a. アポモルヒネ塩酸塩



3 mg/kg 経口投与

b. モルヒネ塩酸塩



3 mg/kg 経口投与

図 2.6.2.2.3-1 フェレットにおけるアポモルヒネ又はモルヒネ誘発嘔吐反応に対するホスアプレピタント及びアプレピタントの効果

- a. アポモルヒネ塩酸塩に対する試験において、データは7例の平均±標準誤差を示す。図中のホスアプレピタントの投与量はメグルミン塩としての量を示す。なお、フリー体として 1.83 mg/kg である。
- b. モルヒネ塩酸塩に対する試験において、データは6例の平均±標準誤差を示す。図中のホスアプレピタントの投与量はメグルミン塩としての量を示す。なお、フリー体として 1.83 mg/kg である。

* $p < 0.05$: 媒体群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験において、*in vitro* 試験では、ホスアプレピタントはメグルミン塩を使用し全てモル濃度で示した。また、*in vivo* 試験では、ホスアプレピタントは全てメグルミン塩（以下、ホスアプレピタントメグルミン）を投与した。

2.6.2.3.1 ホスアプレピタントのヒト各種受容体に対する結合実験（試験番号：PD001（参考資料））

ホスアプレピタントのヒト各種受容体に対する阻害活性を表 2.6.2.3.1-1 に示した。

CHO 細胞に発現させたヒト NK 受容体を用いた受容体結合阻害実験においてホスアプレピタントのヒト NK₂ 及び NK₃ 受容体に対する IC₅₀ 値は 10 μ mol/L 以上であり、ホス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 及び NK₃ 受容体と比較してそれぞれ 3000 倍以上であった。

ヒト各種受容体を用いた結合阻害実験において、ホスアプレピタントはエンドセリン A 受容体に対して阻害活性（10 μ mol/L で 67% 阻害）を示したが、NK₁ 受容体に対する阻害活性（IC₅₀ 値：2.1 $\pm$ 2.1 nmol/L（2.6.2.2.1.1 項 参照））と比較してその阻害活性は弱かった。その他の受容体に対して阻害活性を示さなかった。

これらの結果より、ホスアプレピタントは 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 2.6.2.3.1-1 ホス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	0	16
NK ₃	35	49
β ₁ adrenergic	11	15
β ₂ adrenergic	4	9
β ₃ adrenergic	0	8
α _{1a} adrenergic	0	25
α _{1b} adrenergic	0	0
α _{1c} adrenergic	3	15
α _{2a} adrenergic	0	9
α _{2b} adrenergic	11	12
α _{2c} adrenergic	0	8
M ₁ Muscarinic	0	0
M ₂ Muscarinic	0	0
M ₃ Muscarinic	0	0
M ₄ Muscarinic	0	0
M ₅ Muscarinic	0	0
D ₂ Dopaminergic		0
D ₃ Dopaminergic		26
D ₄ Dopaminergic		9
C5a	4	-1
IL-8	5	-12
Endothelin A	3	67
Endothelin B	0	0
Glucagon	-3	4
GLP-1	-3	8
NPY-Y1	-2	1
NPY-Y2	0	-2

2.6.2.3.2 ウサギ骨格筋カルシウムチャネルのジルチアゼム結合部位に対するホスアプレピタントの結合阻害活性（試験番号：PD001（参考資料））

ホスアプレピタントのカルシウムチャネルへの作用について、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（L 型カルシウムチャネル阻害剤）の特異的結合に対する阻害作用を評価した。その結果 IC_{50} 値は $6\text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。

2.6.2.3.3 ホスアプレピタントの CaCl_2 誘発モルモット摘出回腸縦走筋収縮反応に対する作用（試験番号：PD001（参考資料））

ホスアプレピタント（ $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）は、 CaCl_2 誘発の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、ほとんど影響を及ぼさなかった。

2.6.2.3.4 イヌにおけるホスアプレピタントの循環器への作用と、ジルチアゼムとの相互作用（試験番号：PD007（参考資料））

ペントバルビタール麻酔下の雌雑種犬（各群 3 例）に、ホスアプレピタントメグルミン（ 3 mg/kg ，フリー体として 1.83 mg/kg ），あるいはジルチアゼム塩酸塩（ $0.03, 0.1, 0.3$ 及び 1 mg/kg ，フリー体として $0.03, 0.09, 0.28$ 及び 0.92 mg/kg ）を静脈内投与し、心血管パラメータを測定した。心血管パラメータは血圧、心拍数、左心室圧、左心室拡張期圧、 dP/dt max 、 dP/dt min 、心拍出量及び PR 間隔を設定した。

その結果、ホスアプレピタントは心血管パラメータに影響を及ぼさなかったが、ジルチアゼムは用量依存的に血圧低下、心拍数減少、PR 間隔延長を引き起こし、中程度の心拍出量減少、左心室圧低下、 dP/dt max 及び dP/dt min の低下などの心血管パラメータの変化を引き起こした。また、これら 2 剤を併用した場合、ジルチアゼム塩酸塩（ $0.03, 0.1$ 及び 0.3 mg/kg ，フリー体として $0.03, 0.09$ 及び 0.28 mg/kg ）による上記心血管パラメータの変化はホスアプレピタントメグルミン（ 3 mg/kg ，フリー体として 1.83 mg/kg ）の併用により影響を受けなかったが、ジルチアゼム塩酸塩（ 1 mg/kg ，フリー体として 0.92 mg/kg ）はホスアプレピタントメグルミン（ 3 mg/kg ，フリー体として 1.83 mg/kg ）の併用により影響を受けた。すなわち、ホスアプレピタントメグルミン（ 3 mg/kg ，フリー体として 1.83 mg/kg ）との併用により、ジルチアゼム塩酸塩（ 1 mg/kg ，フリー体として 0.92 mg/kg ）の血圧低下作用、心拍数及び心拍出量の減少作用が増強され、左心室圧低下、 dP/dt max 低下、 dP/dt min 低下及び PR 間隔延長に対する作用持続時間が延長された。なお、ジルチアゼム塩酸塩静脈内投与 5 分後の血漿中ジルチアゼム濃度は、ホスアプレピタントメグルミン（ 3 mg/kg ，フリー体として 1.83 mg/kg ）併用時は $0.720 \pm 0.154\text{ }\mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、ホスアプレピタントメグルミン

非併用時の $0.551 \pm 0.112 \mu\text{g/mL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) と比較して、わずかに上昇する傾向であった。

2.6.2.3.5 ノルエピネフリンの反応に対するホスアプレピタントの作用と、ジルチアゼムとの相互作用 (試験番号: PD007 (参考資料))

ペントバルビタール麻酔下の雌雑種犬(各群3例)に、ノルエピネフリン酒石酸塩 ($1 \mu\text{g/kg}$, フリー体として $0.50 \mu\text{g/kg}$) を静脈内投与すると血圧上昇及び心拍数増加が生じる。ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg , フリー体として 1.83 mg/kg) は、静脈内投与でこの血圧上昇及び心拍数増加に対して影響を与えなかったが、ジルチアゼム塩酸塩 ($0.03, 0.1, 0.3$ 及び 1 mg/kg , フリー体として $0.03, 0.09, 0.28$ 及び 0.92 mg/kg) は、静脈内投与で用量依存的な阻害作用を示した。また、ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg , フリー体として 1.83 mg/kg) の静脈内投与をジルチアゼム塩酸塩 ($0.03, 0.1, 0.3$ 及び 1 mg/kg , フリー体として $0.03, 0.09, 0.28$ 及び 0.92 mg/kg) の静脈内投与と併用した場合、ホスアプレピタントはジルチアゼムの阻害作用に影響を与えなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

中枢神経系, 心血管系, 呼吸系, 自律神経系, 血液凝固系, 腎・泌尿器系及び消化器系に対するホスアプレピタントの作用及び溶血性について検討した。

2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用

2.6.2.4.1.1 機能観察総合評価 (試験番号: TT#04-5615)

雌雄ラット(各群5例)を用いて検討した。ホスアプレピタントメグルミンは、表 2.6.2.4.1.1-1 に示す凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解して調製し、フリー体として $2.5, 5$ 及び 7.5 mg/kg を単回静脈内投与した。対照群には 0.3 mL/kg の生理食塩液を同様に投与した。投与 15 分後に、ホームケージでの観察、ハンドリングによる観察、オープンフィールドでの観察、刺激に対する反応性の観察を実施し、更に握力(前肢及び後肢)、体温及び着地開脚幅を測定した。

表 2.6.2.4.1.1-1 ホスアプレピタント凍結乾燥製剤の組成

成分	含量
ホスアプレピタントメグルミン	ホスアプレピタントとして ■ mg
EDTA ナトリウム	■ mg

その結果、いずれの観察項目についてもホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.1.2 一般症状に及ぼす影響及びその他の中枢神経作用（試験番号：PD005
（参考資料））

本試験に先立って、雄マウスを用いて用量設定試験を実施した。ホスアプレピタントニカリウムは 0.5 w/v%MC 液に懸濁し、投与量は 1, 30 及び 100 mg/kg（フリー体として、それぞれ 0.89, 26.7 及び 89 mg/kg）とした。投与後 30 分間観察を行った結果、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

以上の結果に基づき、雄マウス（各群 10 例）を用いて、一般症状に及ぼす影響及びその他の中枢神経作用について検討した。ホスアプレピタントニカリウムは、原薬を 0.5 w/v%MC 液に懸濁して調製し、100 mg/kg（フリー体として 89 mg/kg）の投与量で単回経口投与した。投与 30 分後及び 60 分後に運動に関わる所見（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（ライジング、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）、脊髄反射に関わる所見（正向反射、音刺激による耳介及び驚愕反応、角膜反射）について観察を実施した。

その結果、いずれの項目についてもホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.2 心血管系に対する作用

2.6.2.4.2.1 覚醒下イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（試験番号：
TT#04-5612）

覚醒下無拘束の雌雄ビーグル犬（各群雄 3 及び雌 1 例）を用いて、血圧、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc）に及ぼす影響をテレメトリーシステムにより検討した。ホスアプレピタントメグルミンは、表 2.6.2.4.1.1-1 に示した凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解して調製し、フリー体として 0（生理食塩液）、2, 4 及び 6 mg/kg の投与量でラテン方格法により単回静脈内投与した。投与 24 時間前及び投与 2 分後の血漿を採取し、血漿中ホスアプレピタント及び活性本体であるアプレピタント濃度を測定した。

その結果、血圧、心拍数及び心電図のいずれについても投与 2 分後における血漿中濃度が予定臨床投与量 150 mg/body の Cmax（ホスアプレピタント：4.70～9.14 µg/mL、アプレピタント：3.12～3.60 µg/mL、2.7.2.3.4.1 項 参照）を上回った動物（3 例、ホスアプレピタント：12.9～60.0 µg/mL、アプレピタント：8.04～17.6 µg/mL）において、心血管系に対する影響は認められなかった。なお、投与 2 分後の血漿中ホスアプレピタント及びアプレピタント濃度は、表 2.6.2.4.2.1-1 に示したように、いずれも用量比に応じた増加を示したが、個体間で大きなばらつきを示した。

表 2.6.2.4.2.1-1 投与 2 分後の血漿中濃度

		ホスアプレピタント (mg/kg)		
		2 ^a	4	6
ホスアプレピタント (μ g/mL)	平均値	6.29	7.85	22.1
	最小値－最大値	0.120－13.4	0.121－15.9	0.133－60.0
アプレピタント (μ g/mL)	平均値	3.80	5.35	7.74
	最小値－最大値	0.0259－8.04	0.0473－11.0	0.0681－17.6

投与量はフリー体としての量を示す。

a：雄 2 例及び雌 1 例のデータ。

2.6.2.4.2.2 麻酔下イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（試験番号：PD005, PD006（参考資料））

ペントバルビタール麻酔下の雑種あるいはビーグル犬（各群 3 例）を用いて、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響について検討した。ホスアプレピタントニカリウムを生理食塩液で溶解して調製し 1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）の投与量で、またホスアプレピタントメグルミンを生理食塩液で溶解して調製し 5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）の投与量で単回静脈内投与した。なお、本投与量はサブスタンス P（13.4 ng/kg）の静脈内投与による血圧低下及び頻脈を顕著に抑制する用量であることから、心血管系に対するホス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る。ホスアプレピタントの投与前及び投与 2, 4, 8, 15, 30 及び 60 分後に、血圧、心拍数及び心電図（PR 間隔, QRS 時間, QT 間隔及び QTc, R 波振幅）を測定した。

その結果、5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）で一過性かつ軽度の平均血圧の低下（投与 15 分後に最大-11 mmHg）が認められたが、心拍数及び心電図についてはホスアプレピタントの影響は認められなかった。1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）では、血圧、心拍数及び心電図のいずれについてもホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.3 呼吸系に対する作用（試験番号：PD005, PD006（参考資料））

ペントバルビタール麻酔下の雑種あるいはビーグル犬（各群 3 例）を用いて、呼吸器系に及ぼす影響について検討した。ホスアプレピタントニカリウムを生理食塩液で溶解して調製し 1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）の投与量で、またホスアプレピタントメグルミンを生理食塩液で溶解して調製し 5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）の投与量で単回静脈内投与した。ホスアプレピタントの投与前及び投与 2, 5, 10, 15, 30, 45 及び 60 分後に、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、呼吸数及び分時呼吸量、血圧及び心拍数を測定した。また、1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）では、ホスアプレピタントの投与前及び投与 2 分後に動脈血の血液ガス（酸素分圧及び炭酸ガス分圧）及び pH を測定した。

その結果、呼吸機能に対しホスアプレピタントの影響は認められなかった。なお、平均血圧及び心拍数については、5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）で軽度の減少（それぞれ投与 15 分後に 7 mmHg 及び投与 30 分後に 12 回／分の減少）が認められた。

2.6.2.4.4 溶血性試験

2.6.2.4.4.1 生理食塩液を媒体とした溶血性試験（試験番号：TT#94-4905（参考資料））

ラット、イヌ及びヒトの全血及び洗浄赤血球を用いて、ホスアプレピタントの溶血性試験を実施した。ホスアプレピタントニカリウムは、原薬を生理食塩液に溶解して調製し、全血では 0.001～1 mg/mL（フリー体として 0.00089～0.89 mg/mL）、洗浄赤血球では 0.009～9.1 mg/mL（フリー体として 0.0080～8.10 mg/mL）を終濃度とした。

その結果、表 2.6.2.4.4.1-1 に示したように、ヒトの全血では、最高濃度とした 1 mg/mL（フリー体として 0.89 mg/mL）においても溶血は認められなかった。また、全血及び洗浄赤血球のいずれを用いた場合も、ヒト赤血球に対する溶血性はラット及びイヌに比べて弱いものであった。

表 2.6.2.4.4.1-1 生理食塩液を媒体とした溶血性試験結果

	ホスアプレピタント（mg/mL）					
	全血			洗浄赤血球		
	0.001～0.25 (0.00089～0.22)	0.5 (0.45)	1 (0.89)	0.009～0.575 (0.0080～0.51)	1.15 (1.02)	2.3～9.1 (2.05～8.10)
ラット	-	溶血		-	溶血	
イヌ	-		溶血	-	溶血	
ヒト	-			-		溶血

投与液濃度はニカリウム塩としての濃度を記載し、括弧内にフリー体としての濃度を示した。
-：溶血せず。

2.6.2.4.4.2 臨床製剤を用いた溶血性試験 1（試験番号：TT#06-4921（評価資料））

ヒトの全血及び洗浄赤血球を用いて、ホスアプレピタントの溶血性試験を実施した。ホスアプレピタントメグルミンは、表 2.6.2.4.4.2-1 に示す臨床製剤を生理食塩液で溶解して調製し、全血及び洗浄赤血球のいずれについても、フリー体として 0.001～1 mg/mL を終濃度とした。

表 2.6.2.4.4.2-1 ホスアプレピタント臨床製剤の組成

成分	含量
ホスアプレピタントメグルミン	ホスアプレピタントとして 150 mg
PS80	75 mg
EDTA ナトリウム	18.8 mg
乳糖	375 mg

その結果、全血及び洗浄赤血球のいずれを用いた場合も、最高濃度とした 1 mg/mL まで溶血は認められなかった。

2.6.2.4.4.3 臨床製剤を用いた溶血性試験 2（試験番号：In vitro hemolysis assay of MK-0517 formulation, Report Date: ■-■-20■（評価資料））

ヒトの全血を用いて、ホスアプレピタントの溶血性試験を実施した。ホスアプレピタントメグルミンは、表 2.6.2.4.4.2-1 に示す臨床製剤を生理食塩液で溶解して調製し、フリー体として 0.09, 0.19, 0.38, 0.75, 1.5 及び 3 mg/mL を終濃度とした。

その結果、3 mg/mL で溶血が認められたが、1.5 mg/mL 以下の濃度では溶血性を示さなかった。

2.6.2.4.4.4 その他の溶血性試験（試験番号：TT#94-4909, TT#94-4911, TT#96-4906, TT#96-4907, TT#96-4909, TT#96-4910, TT#97-4901（参考資料））

乳糖、炭酸カリウム及びクエン酸一水和物を含む媒体（試験番号：TT#94-4909）、PS80 を含む媒体（TT#94-4911, TT#96-4906, TT#96-4907, TT#96-4909, TT#96-4910, TT#97-4901）を用いて溶血試験を実施した。ホスアプレピタントメグルミンは、原薬を上記媒体に溶解して調製した。ラット、イヌ、サル及びヒトの全血あるいは洗浄赤血球を用いて検討したところ、ラット及びイヌに対して、サル及びヒトにおける溶血性は概ね弱かった。

2.6.2.4.5 血液凝固系に対する作用（試験番号：PD005, PD006（参考資料））

ペントバルビタール麻酔下の雑種あるいはビーグル犬（各群 3 例）を用いて、出血時間に及ぼす影響について検討した。ホスアプレピタントニカリウムを生理食塩液で溶解して調製し 1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）の投与量で、またホスアプレピタントメグルミンを生理食塩液で溶解して調製し 5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）の投与量で単回静脈内投与した。ホスアプレピタントの投与前及び投与 2 分後に下唇の口腔粘膜を切開し、出血が停止するまでの時間を測定した。

その結果、出血時間に対しホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.6 自律神経系に対する作用（試験番号：PD005, PD006（参考資料））

ペントバルビタール麻酔下の雑種あるいはビーグル犬（各群 3 例）を用いて、自律神経刺激による血圧・心拍数変動に及ぼす影響について検討した。ホスアプレピタントニカリウムを生理食塩液で溶解して調製し 1 mg/kg（フリー体として 0.89 mg/kg）の投与量で、またホスアプレピタントメグルミンを生理食塩液で溶解して調製し 5 mg/kg（フリー体として 3.05 mg/kg）の投与量で単回静脈内投与した。ホスアプレピタントの投与後に自律神経（コリン作動性、アドレナリン作動性、自律神経節）刺激を行い、血圧及び心拍数を測定した。

その結果、自律神経刺激による血圧・心拍数変動に対しホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.7 腎・泌尿器系に対する作用（試験番号：PD005（参考資料））

雌イヌ（3 例）を用いて、腎・泌尿器系に及ぼす影響について検討した。ホスアプレピタントニカリウムはゼラチンカプセルに充填し、5 mg/kg（フリー体として 4.45 mg/kg）の投与量で単回経口投与した。ホス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 及び K）、有効腎血漿流量、濾過比、尿 pH、尿糖、血漿中電解質（Na 及び K）及びヘマトクリットを測定した。その結果、ホスアプレピタント投与後の尿流量及び尿中 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、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 及び K）及びヘマトクリット）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液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、イヌの反復静脈内投与毒性試験では、最高用量とした 8 mg/kg（フリー体としての量）のホス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液の影響と考えられた。

2.6.2.4.8 消化器系に対する作用

2.6.2.4.8.1 胃酸分泌に及ぼす影響（試験番号：PD005（参考資料））

雌ビーグル犬（3 例）を用いて、胃酸分泌に及ぼす影響を検討した。ホスアプレピタントニカリウムは 0.5 w/v% MC 液に懸濁して調製し、5 mg/kg（フリー体として 4.45 mg/kg）の投与量で単回経口投与した。ホスアプレピタントの投与 60 から 150 分後までの胃酸分泌を測定した。また、ホスアプレピタントの投与 60 分後にガストリン（64 µg/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、単独胃酸分泌及びガストリン刺激による胃酸分泌のいずれについてもホスアプレピタントの影響は認められなかった。

2.6.2.4.8.2 腸管輸送能に及ぼす影響（試験番号：PD005（参考資料））

雌 CF1 マウス（各群 10 例）を用いて、腸管輸送能に及ぼす影響を検討した。ホスアプレピタントニカリウムは 0.5 w/v%MC 液に懸濁して調製し、5 mg/kg（フリー体として 4.45 mg/kg）の投与量で単回経口投与した。ホスアプレピタント投与の 1 時間後に 10 w/v%炭末液 0.3 mL を経口投与し、20 分間の炭末移動距離から腸管内輸送率を求めた。

その結果、腸管輸送能に対しホスアプレピタントの影響は認められなかった。

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 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

アプレピタントの水溶性リン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントは、静脈内投与後、脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝される。

ホスアプレピタントは、NK₁ 受容体に拮抗作用を示した（IC₅₀ 値：2.1 nmol/L（2.6.2.2.1.1 項 参照））が、その阻害活性はアプレピタント（IC₅₀ 値：0.12 nmol/L（2.6.2.2.1.2 項 参照））より弱かった。また、ヒト血漿中に検出されるアプレピタントの代謝物（L-755446, L-825678, L-324261, L-829674, L-809861, L-829617, L-809771, L-829615, L-596064, L-294569 及び L-770787）もホスアプレピタントと同様に、NK₁ 受容体に対する阻害活性がアプレピタントより弱いことが明らかとなった（2.6.2.2.1.2 項 参照）。更に、アプレピタントの代謝物の多くは血漿中濃度が低く推移すると推定しており（既承認時）、NK₁ 受容体に対する阻害活性が低いことも踏まえると、ホスアプレピタントの薬理作用にアプレピタント以外の代謝物はほとんど影響を与えないと考えられる。

In vivo 試験において、静脈内投与したホスアプレピタントメグルミンはジャービルを用いた中枢性 NK₁ 受容体刺激誘発の後肢タッピング反応の発現時間をアプレピタントと同様に短縮し、ID₅₀ 値は 0.95 mg/kg（フリー体として 0.58 mg/kg）であった。この後肢タッピング反応は NK₁ 受容体拮抗薬の脳内移行量に依存して抑制される¹⁾ことから、生成したアプレピタントが脳内に移行し、中枢性 NK₁ 受容体に作用するものと考察された。また、フェレットを用いたシスプラチン誘発の嘔吐モデルにおいて、静脈内投与したホスアプレピタントメグルミ

ン (0.1, 0.3, 1 及び 3 mg/kg, フリー体として 0.06, 0.18, 0.61 及び 1.83 mg/kg) は, 静脈内投与したアプレピタントと同様の投与量で同等の抑制作用を示した. フェレットを用いたアポモルヒネ及びモルヒネ誘発の中枢性嘔吐モデル²⁾においても経口投与したホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) は, 経口投与したアプレピタントと同様の投与量で嘔吐反応を抑制し, 嘔吐反応に対するホスアプレピタントの抑制作用が確認された.

なお, アプレピタントの *in vivo* における薬理作用については以下のとおり (既提出資料より引用) である. すなわち, 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³⁾. 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-HT₃ 受容体を介した反応の他に NK₁ 受容体を介した反応があることが示唆された. 5-HT₃ 受容体拮抗剤で完全には抑制されない遅発性嘔吐反応⁴⁾ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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)²⁾ 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 NK₁ 受容体を介した反応の関与が示唆された.

中枢性 NK₁ 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 NK₁ 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¹⁾ ことから, アプレピタントが脳内に移行し, 中枢性 NK₁ 受容体に作用するものと考察された (既提出資料 2.6.2.6.1 項 参照).

これら *in vivo* 試験において, ホスアプレピタントの NK₁ 受容体結合阻害活性は, アプレピタントより弱いにも関わらず, 静脈内投与の場合にほぼ同じ投与量で同じ効果を示していた. また, アプレピタントの代謝物は, 薬理作用にほとんど影響しないと推定していることから (既承認時), ホスアプレピタントメグルミン投与による NK₁ 受容体拮抗作用あるいは嘔吐反応抑制作用は, 主として代謝されたアプレピタントの作用であると推察された. すなわち, アプレピタントがホスアプレピタントの活性本体であり, 臨床において既承認のアプレピタ

ントと同様の効果を得るために必要なホスアプレピタントメグルミンの用量は、アプレピタントと大きく異ならないものと考えられる。

以上の結果から、ホスアプレピタントは、体内では活性本体であるアプレピタントに代謝され、アプレピタントが、その NK_1 受容体拮抗作用に基づいて、抗悪性腫瘍剤による急性嘔吐や中枢性嘔吐などを抑制したと考えられる。ホスアプレピタントは、 NK_1 受容体拮抗作用を有する新規の注射剤であり、アプレピタントの服薬が困難な患者にとっても治療の選択肢が広がることから、臨床的にも有用な薬剤になると考えられる。

2.6.2.6.2 副次的薬理試験

ホスアプレピタントは、ヒト各種受容体を用いた結合阻害実験において、エンドセリン A 受容体に対して阻害活性を示したものの ($10 \mu\text{mol/L}$ で 67%阻害 (2.6.2.3.1 項 参照))、 NK_1 受容体に対する阻害活性と比較して弱かった。また、ホスアプレピタントは、その他の受容体に対して $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度で阻害活性を示さなかった。なお、活性本体であるアプレピタントは NK_1 受容体に対して選択的に結合することが示されている (既提出資料 2.6.2.2.1 項 参照)。

また、報告されているいくつかの NK_1 受容体拮抗剤は L 型カルシウムチャネルに結合することから^{5) 6)}、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ホスアプレピタントの作用について検討した。その結果、ホスアプレピタントの IC_{50} 値は $6 \mu\text{mol/L}$ であり、 NK_1 受容体に対する阻害活性と比較して 1000 倍以上弱かった。また、モルモット摘出回腸縦走筋の CaCl_2 誘発収縮反応に対し、ホスアプレピタントは $1 \mu\text{mol/L}$ の濃度でほとんど影響を及ぼさなかった。なお、活性本体であるアプレピタントの L 型カルシウムチャネルへの阻害活性の IC_{50} 値は $8 \mu\text{mol/L}$ であり、モルモット摘出回腸縦走筋の CaCl_2 誘発収縮反応に対する K_a 値は $5.5 \pm 1.6 \mu\text{mol/L}$ であった (既提出資料 2.6.2.2.1 項 参照)。

In vivo 試験において、ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) は静脈内投与で麻酔下イヌの血圧、心拍数に影響を与えず、ノルエピネフリン投与による昇圧、頻脈反応にも影響を与えなかった。一方、ジルチアゼム塩酸塩静脈内投与 (0.03~1 mg/kg, フリー体として 0.03~0.92 mg/kg) は麻酔下イヌにおいて、血圧低下、心拍数及び中程度の心拍出量減少などを引き起こし、ノルエピネフリンの反応を阻害した。これらの結果から、動物で十分な制吐作用を示す投与量において、ホスアプレピタントが L 型カルシウムチャネルへ作用する可能性は極めて低いと考えられた。

ホスアプレピタントメグルミン静脈内投与 (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) とジルチアゼム塩酸塩静脈内投与 (0.03~1 mg/kg, フリー体として 0.03~0.92 mg/kg) を併用投与した場合、ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) は、ジルチ

アゼム塩酸塩 (0.03~0.3 mg/kg, フリー体として 0.03~0.28 mg/kg) が麻酔下イヌにおいて示した血圧低下, 心拍数減少, 心拍出量減少及びノルエピネフリンの反応阻害に影響を与えず, 有意な薬力学的薬物相互作用は認められなかった. しかし, ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) は, ジルチアゼム塩酸塩 (1 mg/kg, フリー体として 0.92 mg/kg) が麻酔下イヌにおいて示した血圧低下作用, 心拍数及び心拍出量の減少作用などを増強した. なお, ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) は, ジルチアゼム塩酸塩 (1 mg/kg, フリー体として 0.92 mg/kg) によるノルエピネフリンの反応阻害に影響を与えなかった. ホスアプレピタントメグルミン (3 mg/kg, フリー体として 1.83 mg/kg) とジルチアゼム塩酸塩 (1 mg/kg, フリー体として 0.92 mg/kg) の併用投与時に, 血漿中ジルチアゼム濃度がわずかに上昇する傾向を示したことから, ホスアプレピタントによるジルチアゼム作用の増強は薬力学的薬物相互作用によるものではないと推察された.

以上の結果から, ホスアプレピタントのヒト各種受容体並びに L 型カルシウムチャネルに対する作用と NK_1 受容体に対する阻害活性との間には乖離が認められ, ホスアプレピタントは, アプレピタントと同様に NK_1 受容体に対する選択的な拮抗剤であることが確認された. そのため, ホスアプレピタントの *in vivo* での薬理作用に他の受容体への作用は寄与しないものと推察された.

2.6.2.6.3 安全性薬理試験

心血管系に対する作用として, 麻酔下イヌに対して 5 mg/kg (フリー体として 3.05 mg/kg) の静脈内投与で血圧を低下させ心拍数を減少させたがいずれも軽度であり, また覚醒下イヌに対してはフリー体として 6 mg/kg の静脈内投与でも血圧, 心拍数及び心電図に対し影響を及ぼさなかった. 覚醒下イヌにホスアプレピタントメグルミンを静脈内投与した際, 投与 2 分後における血漿中濃度が予定臨床投与量 150 mg/body の C_{max} (ホスアプレピタント: 4.70~9.14 μ g/mL, アプレピタント: 3.12~3.60 μ g/mL, 2.7.2.3.4.1 項 参照) を上回った動物 (3 例, ホスアプレピタント: 12.9~60.0 μ g/mL, アプレピタント: 8.04~17.6 μ g/mL) において, 心血管系に対する影響は認められなかった. したがって, ホスアプレピタントが心血管系に及ぼす作用は極めて弱いものと考えられた.

溶血性について, 原薬と臨床製剤を生理食塩液に溶解し検討した. その結果, 原薬を生理食塩液に溶解した場合, ラット及びイヌ全血に対しそれぞれ 0.5 mg/mL (フリー体として 0.45 mg/mL) 以上及び 1 mg/mL (フリー体として 0.89 mg/mL), ラット, イヌ及びヒト洗浄赤血球に対しそれぞれ 1.15 mg/mL (フリー体として 1.02 mg/mL) 以上, 1.15 mg/mL (フリー体として 1.02 mg/mL) 以上及び 2.3 mg/mL (フリー体として 2.05 mg/mL) 以上で溶血性を示した. 一方, 臨床製剤を生理食塩液に溶解した場合は, ヒト全血に対して, フリー体として 1.5 mg/mL

まで溶血を認めなかった。したがって、本剤の臨床使用において溶血性が問題となる可能性は極めて低いと考えられる。

この他、中枢神経系、呼吸系、自律神経系、血液凝固系、腎・泌尿器系及び消化器系に対する作用について検討したが、いずれについてもホスアプレピタントの影響は認められなかった。

以上、安全性薬理試験（一般薬理試験）において、ホス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。

2.6.2.7 図表

本概要文における図表は本文中に記載した。

<引用文献>

- 1) 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 1994;265:179-183.
- 2) Andrews PLR, Bhandari P. The 5-Hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action. Eur J Cancer 1993;29A Suppl. 1:S11-S16.
- 3) Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. Trends in Pharmacol Sci 1988;9:334-341.
- 4) Rudd JA, Naylor RJ. Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on models of acute and delayed emesis induced by cisplatin in the ferret. Neuropharmacology 1994;33:1607-1608.
- 5) Schmidt AW, McLean S, Heym J. The substance P receptor antagonist CP-96,345 interacts with Ca²⁺ channels. Eur J Pharmacol 1992;219:491-2.
- 6) Rupniak NM, Boyce S, Williams AR, Cook G, Longmore J, Seabrook GR, et al. Antinociceptive activity of NK₁ receptor antagonists: non-specific effects of racemic RP67580. Br J Pharmacol 1993;110:1607-13.

2.6.3 薬理試験概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.3	薬理試験概要表	3
2.6.3.1	薬理試験一覧表	4
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	6
2.6.3.3	副次的薬理試験	8
2.6.3.4	安全性薬理試験	10
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	14

2.6.3 薬理試験概要表

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.3-1 に示す。

表 2.6.3-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
^3H	トリチウム, 三重水素
Alb	アルブミン
C5	補体第 5 成分
CaCl_2	塩化カルシウム
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株
COS-7 細胞	アフリカミドリザル腎臓由来細胞株
dP/dt max	左室圧最大微分値
dP/dt min	左室圧最小微分値
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1
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
NK	ニューロキニン
NPY	ニューロペプチド Y
PS80	ポリソルベート 80

2.6.3.1 薬理試験一覧表		被験物質：ホスアプレピタントメグルミン			
試験の種類	試験系 (動物種)	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
効力を裏付ける試験 各種動物 NK ₁ 受容体に対するホスアプレピタントの結合阻害活性	ヒト, ラット NK ₁ 受容体発現 CHO 細胞	<i>In vitro</i>		PD009	4.2.1.1.1
	モルモット NK ₁ 受容体発現 COS-7 細胞				
	フェレット, イヌ脳由来 NK ₁ 受容体				
	ヒト NK ₁ 受容体発現 CHO 細胞	<i>In vitro</i>	Merck	PD011	4.2.1.1.2
	ジャバービル	静脈内		PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
	フェレット	静脈内		PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
副次的薬理試験 ホスアプレピタントのヒト各種受容体に対する結合実験 ウサギ骨格筋カルシウムチャネルのジルチアゼム結合部位に対するホスアプレピタントの結合阻害活性 ホスアプレピタントの CaCl ₂ 誘発モルモット摘出回腸縦走筋収縮反応に対する作用	フェレット	経口		PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
	ヒト各種受容体	<i>In vitro</i>		PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
	ウサギ骨格筋由来 L 型カルシウムチャネル	<i>In vitro</i>		PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
	モルモット摘出回腸縦走筋 (神経叢含む)	<i>In vitro</i>	PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3	

試験の種類	試験系 (動物種)	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
イヌにおけるホスアプレピタントの循環器への作用と、ジルチアゼムとの相互作用	イヌ (麻酔下)	静脈内		PD007 (参考資料)	4.2.1.2.1
ノルエピネフリンの反応に対するホスアプレピタントの作用と、ジルチアゼムとの相互作用	イヌ (麻酔下)	静脈内		PD007 (参考資料)	4.2.1.2.1
安全性薬理試験 (一般薬理試験含む) 中枢神経系：機能観察総合評価 中枢神経系：一般症状など 心血管系：血圧、心拍数及び心電図 心血管系：血圧、心拍数及び心電図	ラット マウス イヌ (覚醒下) イヌ (麻酔下) イヌ (麻酔下)	静脈内 経口 静脈内 静脈内 静脈内		TT#04-5615 PD005 (参考資料) TT#04-5612 PD005 (参考資料) PD006 (参考資料) PD005 (参考資料) PD006 (参考資料)	4.2.1.3.1 4.2.1.3.2 4.2.1.3.3 4.2.1.3.2 4.2.1.3.4 4.2.1.3.2 4.2.1.3.4
呼吸系 溶血性	ラット、イヌ、サル、ヒト	<i>In vitro</i>		TT#94-4905, TT#94-4909, TT#94-4911, TT#96-4906, TT#96-4907, TT#96-4909, TT#96-4910, TT#97-4901 (以上、参考資料), TT#06-4921	4.2.1.3.5, 4.2.1.3.6, 4.2.1.3.8~ 4.2.1.3.14
溶血性 血液凝固系 自律神経系 腎・泌尿器系 消化器系：胃酸分泌 消化器系：腸管輸送能	ヒト イヌ (麻酔下) イヌ (麻酔下) イヌ イヌ マウス	<i>In vitro</i> 静脈内 静脈内 経口 経口 経口		なし PD005 (参考資料) PD006 (参考資料) PD005 (参考資料) PD006 (参考資料) PD005 (参考資料) PD005 (参考資料) PD005 (参考資料)	4.2.1.3.7 4.2.1.3.2 4.2.1.3.4 4.2.1.3.2 4.2.1.3.4 4.2.1.3.2 4.2.1.3.2

2.6.3.2 効力を裏付ける試験				被験物質：ホスアプレピタントメグルミン		
2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験：in vitro 試験				試験成績	試験番号	記載箇所
試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量			
各種動物 NK ₁ 受容体に 対するホスアプレピタ ントの結合阻害活性	CHO 細胞に発 現させたヒ ト, ラット NK ₁ 受容体 COS-7 細胞に 発現させたモ ルモット NK ₁ 受容体 フェレット, イヌ脳由来 NK ₁ 受容体 (1~14)	添加	0.003~1000 nmol/L	IC ₅₀ (nmol/L) ヒト : 2.1±2.1 ^{a)} (1%ヒト血清 Alb 存在下 : 30) モルモット : 7.5 (5.2, 9.8) ^{b)} フェレット : 1.1 イヌ : 0.9 ラット : 24 ^{a)} (平均値±標準偏差) ^{b)} (括弧内は個別値)	PD009	4.2.1.1.1
ヒト NK ₁ 受容体に対す るホスアプレピタント の代謝物の阻害活性	CHO 細胞に発 現させたヒト NK ₁ 受容体 (3~17)	添加	1~10000 nmol/L	化合物 : IC ₅₀ (nmol/L) アプレピタント : 0.12±0.08 L-755446 : 0.50±0.07 L-825678 : 1.7±1.6 L-324261 : 2.8±1.1 L-829674 : 3.6±0.3 L-809861 : 10±1 L-829617 : 18±5 L-809771 : 30±5 L-829615 : 880±360 L-596064 : >1000 L-294569 : >1000 L-770787 : >1000 (平均値±標準偏差)	PD011	4.2.1.1.2

2.6.3.2.2 効力を裏付ける試験：in vivo 試験				被験物質：ホスアプレピタントメグルミン		
試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
中枢性NK ₁ 受容体刺激 誘発反応に対するホス アプレピタント及びア プレピタントの効果	ジャービル (雌雄3～5)	静脈内	メグルミン塩 として0.1～10 mg/kg (フリー体と して0.06～ 6.11 mg/kg)	ホスアプレピタントメグルミン及び アプレピタント (0.1～1 mg/kg) は静 脈内投与で、選択的NK ₁ 受容体作動 薬であるGR73632 (3 pmol/head i.c.v.) 誘発の後肢タッピング反応の発現時 間を用量に応じて短縮し、そのID ₅₀ 値はそれぞれ0.95 mg/kg (フリー体と して0.58 mg/kg) 及び0.32 mg/kg で あった。	PD001 (参考資 料)	4.2.1.1.3
シスプラチン誘発嘔吐 反応に対するホスアプ レピタント及びアプレ ピタントの効果	フェレット (雄4)	静脈内	メグルミン塩 として0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg (フリー体と して0.06, 0.18, 0.61, 1.83 mg/kg)	ホスアプレピタントメグルミン及び アプレピタント (0.1, 0.3, 1 及び3 mg/kg) の静脈内投与はいずれも1 mg/kg の用量 (ホスアプレピタントは フリー体として0.61 mg/kg) で、シス プラチン (10 mg/kg i.v.) 誘発の嘔吐 反応をほぼ完全に抑制した。またアプ レピタント (0.3, 1 及び3 mg/kg) の 経口投与は、3 mg/kg の用量で嘔吐反 応をほぼ完全に抑制した。	PD001 (参考資 料)	4.2.1.1.3
アポモルヒネ及びモル ヒネ誘発中枢性嘔吐反 応に対するホスアプレ ピタント及びアプレピ タントの効果	フェレット (雄6～7)	経口	メグルミン塩 として3 mg/kg (フリー体と して1.83 mg/kg)	ホスアプレピタントメグルミン及び アプレピタント (3 mg/kg) は経口投 与で、アポモルヒネ塩酸塩 (0.25 mg/kg s.c., フリー体として0.21 mg/kg) あるいはモルヒネ塩酸塩 (0.5 mg/kg s.c., フリー体として0.38 mg/kg) 誘発の嘔吐反応を抑制した。	PD001 (参考資 料)	4.2.1.1.3

2.6.3.3 副次的薬理試験 被験物質：ホスアプレピタントメグルミン

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
ホスアプレピタントの ヒト各種受容体に対す る結合実験	ヒト各種受容 体	添加	1, 10 μ mol/L	IC ₅₀ (μ mol/L) Endothelin A : <10 (10 μ mol/L で 67%阻害) NK ₂ , NK ₃ : >10 β ₁ , β ₂ , β ₃ adrenergic : >10 α _{1a} , α _{1b} , α _{1c} adrenergic : >10 α _{2a} , α _{2b} , α _{2c} adrenergic : >10 M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅ Muscarinic : >10 D ₂ , D ₃ , D ₄ Dopaminergic : >10 C5a : >10 IL-8 : >10 Endothelin B : >10 Glucagon : >10 GLP-1 : >10 NPY-Y1, NPY-Y2 : >10	PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
ウサギ骨格カルシウ ムチャネルのジルチア ゼム結合部位に対する ホスアプレピタントの 結合阻害活性	ウサギ骨格筋 由来 L 型カル シウムチャネ ル	添加	—	ホスアプレピタントは、ウサギ骨格 筋 L 型カルシウムチャネルへの ³ H- ジルチアゼムの特異的結合を阻害 し、その IC ₅₀ 値は 6 μ mol/L であっ た。	PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3
ホスアプレピタントの CaCl ₂ 誘発モルモット 摘出回腸縦走筋収縮反 応に対する作用	モルモット摘 出回腸縦走筋 (4)	添加	1 μ mol/L	ホスアプレピタントは、CaCl ₂ 誘発 モルモット摘出回腸縦走筋収縮反 応に対し 1 μ mol/L でほとんど影響 を及ぼさなかった。	PD001 (参考資料)	4.2.1.1.3

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	試験番号	記載箇所
イヌにおけるホスアプレピタントの循環器への作用と、ジルチアゼムとの相互作用	イヌ (雌 3)	静脈内	メグルミン 塩として 3 mg/kg (フリー体 として 1.83 mg/kg)	ホスアプレピタントメグルミンは、心血管パラメータに影響を及ぼさなかった。一方、ジルチアゼム塩 (0.03, 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg, フリー体として 0.03, 0.09, 0.28 及び 0.92 mg/kg) は静脈内投与で、用量依存的に血圧低下、心拍数減少、PR 間隔延長を引き起こし、中程度の心拍出量減少、左心室圧低下、dP/dt max 及び dP/dt min の低下などの変化を引き起こした。 ホスアプレピタントメグルミンとの併用により、ジルチアゼム塩酸塩 (1 mg/kg, フリー体として 0.92 mg/kg) 静脈内投与の血圧低下、心拍数及び心拍出量の減少が増強され、左心室圧低下、dP/dt max 低下、dP/dt min 低下及び PR 間隔延長に対する作用持続時間が延長された。	PD007 (参考資料)	4.2.1.2.1
ノルエピネフリンの反応に対するホスアプレピタントの作用と、ジルチアゼムとの相互作用	イヌ (雌 3)	静脈内	メグルミン 塩として 3 mg/kg (フリー体 として 1.83 mg/kg)	ホスアプレピタントメグルミンは、ノルエピネフリン酒石酸塩 (1 µg/kg, フリー体として 0.50 µg/kg) 静脈内投与による血圧上昇及び心拍数増加に影響を与えなかった。また、ジルチアゼム塩酸塩 (0.03, 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg, フリー体として 0.03, 0.09, 0.28 及び 0.92 mg/kg) 静脈内投与と併用した場合、ジルチアゼムの作用に影響を与えなかった。	PD007 (参考資料)	4.2.1.2.1

2.6.3.4 安全性薬理試験（一般薬理試験を含む） 被験物質：ホスアプレピタントメグルミン

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	記載箇所
中枢神経系： 機能観察総合評価	ラット ／SD	静脈内	フリー一体として 2.5, 5, 7.5	雌雄各 5	無影響	適	TT#04-5615	4.2.1.3.1
中枢神経系： 一般症状、その他の中枢 神経作用	マウス ／BKTO	経口	100(フリー一体と して8.9)	雄 10	無影響	不適	PD005 (参考資料)	4.2.1.3.2
心血管系： 血圧、心拍数及び心電図 (覚醒下)	イス／ ビーグル	静脈内	フリー一体として 2, 4, 6	雄 3, 雌 1	無影響	適	TT#04-5612	4.2.1.3.3
心血管系： 血圧、心拍数及び心電図 (麻酔下)	イス／ 雑種、 ビーグル	静脈内	1, 5 (フリー一体 として0.89, 3.05)	雄又は雌 3	5 mg/kg で一過性か つ軽度の血圧低下。	不適	PD005 (参考資料) PD006 (参考資料)	4.2.1.3.2 4.2.1.3.4
呼吸系： 呼吸機能 (麻酔下)	イス／ 雑種、 ビーグル	静脈内	1, 5 (フリー一体 として0.89, 3.05)	雄又は雌 3	無影響	不適	PD005 (参考資料) PD006 (参考資料)	4.2.1.3.2 4.2.1.3.4

a：特にことわりがない限り単回投与。

評価対象 となる組織	動物種 /系統	投与方法	最終濃度 (mg/mL)	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
赤血球：溶血性	ラット イヌ ヒト	<i>In vitro</i> (生理食塩液に 溶解)	洗浄赤血球：0.009～9.1 (フ リ一体として0.0080～8.10) 全血：0.001～1 (フリ一体と して0.00089～0.89)	洗浄赤血球：ラット及び イヌは1.15 mg/mL, ヒト は2.3 mg/mLで溶血。 全血：ラットは 0.5 mg/mL, イヌは 1 mg/mLで溶血。ヒトで は溶血なし。	不適	TT#94-4905 (参考資料)	4.2.1.3.5
赤血球：溶血性	ラット サル ヒト	<i>In vitro</i> (PS80 含有クエ ン酸希釈液に溶 解)	洗浄赤血球：0.0017～1.8181 (フリ一体として0.0010～ 1.1) 全血：0.0001～0.2 (フリ一体 として0.000061～0.12)	溶血なし。	不適	TT#97-4901 (参考資料)	4.2.1.3.14
赤血球：溶血性	ヒト	<i>In vitro</i> (最終製剤)	洗浄赤血球：フリ一体として 0.001～1 全血：フリ一体として0.001 ～1	溶血なし。	不適	TT#06-4921	4.2.1.3.6
赤血球：溶血性	ヒト	<i>In vitro</i> (最終製剤)	全血：フリ一体として0.09～3	3 mg/mLで溶血。 1.5 mg/mLで溶血なし。	不適	なし (<i>In vitro</i> hemolysis assay of MK-0517 formulation)	4.2.1.3.7

評価対象 となる組織	動物種 /系統	投与方法	最終濃度 (mg/mL)	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
赤血球：溶血性	ラット サル ヒト	<i>In vitro</i> (PS80 含有凍結 乾燥品)	洗浄赤血球：0.0089～9.0909 (フリー一体として 0.0054～ 5.5) 全血：0.001～1 (フリー一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットは 0.5682 mg/mL, サルは 9.0909 mg/mL で溶血。ヒ トでは溶血なし。 全血：ラットは 1 mg/mL で溶血。サル及びヒトで は溶血なし。	不適	TT#96-4906 (参考資料)	4.2.1.3.10
赤血球：溶血性	ラット サル ヒト	<i>In vitro</i> (PS80 含有凍結 乾燥品)	洗浄赤血球：0.0089～9.0909 (フリー一体として 0.0054～ 5.5) 全血：0.001～1 (フリー一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットでは 溶血なし。サル及びヒト は 9.0909 mg/mL で溶血。 全血：ラットは 0.5 mg/mL で溶血。サル及びヒトで は溶血なし。	不適	TT#96-4907 (参考資料)	4.2.1.3.11
赤血球：溶血性	ラット サル ヒト	<i>In vitro</i> (PS80 含有凍結 乾燥品)	洗浄赤血球：0.0089～9.0909 (フリー一体として 0.0054～ 5.5) 全血：0.001～1 (フリー一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットは 0.5682 mg/mL で溶血。サ ル及びヒトでは溶血な し。 全血：溶血なし。	不適	TT#96-4909 (参考資料)	4.2.1.3.12
赤血球：溶血性	ラット サル ヒト	<i>In vitro</i> (PS80 含有凍結 乾燥品)	洗浄赤血球：0.0089～9.0909 (フリー一体として 0.0054～ 5.5) 全血：0.001～1 (フリー一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットは 0.5682 mg/mL で溶血。サ ルでは溶血なし。ヒトは 9.0909 mg/mL で溶血。 全血：溶血なし。	不適	TT#96-4910 (参考資料)	4.2.1.3.13

評価対象 となる組織	動物種 /系統	投与方法	最終濃度 (mg/mL)	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
赤血球：溶血性	ラット イヌ ヒト	<i>In vitro</i> (乳糖，炭酸カ リウム及びクエ ン酸を含有する 溶液)	洗浄赤血球：0.009～9.1 (フ リ一体として 0.0055～5.6) 全血：0.001～1 (フリ一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットは 1.15 mg/mL, ヒトは 2.3 mg/mL で溶血. イヌ は媒体を含むほぼすべて の濃度で溶血. 全血：ラットは 1 mg/mL で溶血. イヌ及びヒトで は溶血なし.	不適	TT#94-4909 (参考資料)	4.2.1.3.8
赤血球：溶血性	ラット イヌ ヒト	<i>In vitro</i> (乳糖，炭酸カ リウム，クエン 酸を含有する PS80 溶液)	洗浄赤血球：0.009～9.1 (フ リ一体として 0.0055～5.6) 全血：0.001～1 (フリ一体と して 0.00061～0.61)	洗浄赤血球：ラットは 2.3 mg/mL で溶血. イヌ 及びヒトでは溶血なし. 全血：ラットは 1 mg/mL で溶血. イヌ及びヒトで は溶血なし.	不適	TT#94-4911 (参考資料)	4.2.1.3.9

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	記載箇所
血液凝固系： 出血時間（麻酔下）	イヌ／雑種， ビーグル	静脈内	1, 5（フリー一体として 0.89, 3.05）	雄又は雌 3	無影響	不適	PD005（参考資料） PD006（参考資料）	4.2.1.3.2 4.2.1.3.4
自律神経系： 自律神経刺激による 血圧及び心拍数変 動（麻酔下）	イヌ／雑種， ビーグル	静脈内	1, 5（フリー一体として 0.89, 3.05）	雄又は雌 3	無影響	不適	PD005（参考資料） PD006（参考資料）	4.2.1.3.2 4.2.1.3.4
腎・泌尿器系： 腎機能，尿 pH，尿 糖，尿中電解質，血 中電解質，ヘマトク リット	イヌ	経口	5（フリー一体として 3.05）	雌 3	無影響	不適	PD005（参考資料）	4.2.1.3.2
消化器系： 胃酸分泌	イヌ ／ビーグル	経口	5（フリー一体として 3.05）	雌 3	無影響	不適	PD005（参考資料）	4.2.1.3.2
消化器系： 腸管輸送能	マウス ／CF1	経口	5（フリー一体として 3.05）	雌 10	無影響	不適	PD005（参考資料）	4.2.1.3.2

a：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。