2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 4
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 5
2.4.6　参考文献一覧 6

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ホスアプレピタントは静脈内投与後，選択的 NK_1 受容体拮抗活性を示すアプレピタントへ速やかに代謝され，シスプラチンをはじめとする抗悪性腫瘍剤の投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐を抑制する．

ホスアプレピタントは国内にて，成人を対象に「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）」の効能・効果で 2011 年 9 月に承認されている．また，アプレピタントは国内にて，成人及び 12 歳以上の小児を対象に「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）」の効能・効果で承認されているが，服薬困難な 12 歳未満の小児では承認されてない．一方，医療現場では 12 歳未満の小児においても，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防対策が必要である．

今般，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の結果，生後 6 カ月以上の日本人小児悪性腫瘍患者に対するホスアプレピタントの有効性及び安全性が確認されたことから，製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うに至った．

本申請にあたり，非臨床試験において新たな薬理試験及び薬物動態試験は実施しなかった．毒性試験については，本承認申請で対象となる小児の年齢を鑑み，新生児イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験を実施した．なお，当該新生児イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験は，12 歳以上の小児に対するアプレピタントの適応拡大を目的とした製造販売承認事項の一部変更承認申請時（2011 年 9 月）に参考資料として提出している．また，本申請資料ではアプレピタントの新生児ラットを用いた反復経口投与毒性試験［アプレピタント（小児）承認申請資料 2.6.6.6.1（既提出資料）］を引用し，考察した．

既提出資料の非臨床試験は，以下のとおりである．

効力を裏付ける試験並びに副次的薬理試験に関しては，*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した．*In vitro* 試験では，ヒト並びに各種動物 NK_1 受容体及びヒト各種受容体に対する結合実験を実施し，ホスアプレピタントが活性本体のアプレピタントと同様に選択的 NK_1 受容体拮抗剤であることを示した．また，代謝物の受容体拮抗活性についても検討し，いずれの代謝物もアプレピタントより阻害活性が低いことを示した．*In vivo* 試験では，シスプラチン誘発の急性嘔吐反応及びアポモルヒネやモルヒネ誘発の中枢性嘔吐反応に対する効果を動物モデルで検討し，ホスアプレピタントが様々な刺激による嘔吐反応を抑制することを示した［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料 2.6.2（既提出資料）］．

安全性薬理試験に関しては，中枢神経系，心血管系，呼吸系，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検討し，いずれの項目においてもホスア

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［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料2.6.2（既提出資料）］．

薬物動態試験に関しては，ラット，イヌ，サルあるいはウサギに ^{14}C 標識又は非標識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血漿中濃度推移，分布，代謝及び排泄を検討した．静脈内投与後のホスアプレピタントは速やかにアプレピタントに代謝され，血漿中アプレピタント濃度は投与直後に最高濃度に達した．分布についてはいずれの組織においても投与後4時間までに放射能濃度が最高濃度を示した．ホスアプレピタントメグルミンを投与後のアプレピタントは，胎児血漿及び乳汁中にも認められた．ホスアプレピタントからアプレピタントへの代謝について *in vitro* で検討し，肝ミクロソームにおいて，ホスアプレピタントはほぼ完全にアプレピタントに代謝された．主排泄経路は糞中排泄であった［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料2.6.4（既提出資料）］．

毒性試験に関しては，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，血管刺激性試験，局所刺激性試験及び肝代謝酵素誘導試験を実施した．*In vivo* 試験の投与経路は臨床投与経路である静脈内投与とし，単回投与毒性試験では経口投与による毒性検討も行なった．また，肝代謝酵素誘導試験も経口投与により検討した．ラット及びマウスを用いた静脈内投与における概略の致死量は500 mg/kg，経口投与における概略の致死量は500 mg/kgを超える量であった．ラット及びイヌを用いた静脈内投与による反復投与毒性試験では投与部位の血管に対する刺激性が認められた．また，溶血性を示唆する赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められた．遺伝毒性は認められず，生殖発生毒性試験において毒性所見は認められなかった．ホスアプレピタントは血管，角膜及び皮膚に対して刺激性を示した．肝代謝酵素誘導試験では，肝重量の増加と肝代謝酵素活性の一部の誘導が認められた．これら毒性試験結果から，ホスアプレピタントの毒性として投与部位の血管に対する刺激性及び溶血性が考えられた．これらの毒性試験は，単回投与毒性試験，血管刺激性試験，局所刺激性試験及び肝代謝酵素誘導試験の一部を除き，FDA の Good Laboratory Practice Regulations（21 CFR Part 58，1987）に則って実施した［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料2.6.6（既提出資料）］．

2.4.2　薬理試験

新たな該当資料なし．

2.4.3　薬物動態試験

新たな該当資料なし．

2.4.4 毒性試験

ホスアプレピタントメグルミンを新生児イヌ（14 日齢）に反復静脈内投与して毒性について検討した．なお，投与量はフリー体としての量を記載した．

新生児イヌにホスアプレピタントを 2，4 及び 6 mg/kg の用量で 1 日 1 回，4 週間反復静脈内投与した．その結果，4 mg/kg 以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣の粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，6 mg/kg で精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化が認められた．その他，体重増加抑制が 4 mg/kg 以上の雌及び 6 mg/kg の雄で，心臓重量の低値が 6 mg/kg の雌雄で認められた．新生児イヌに対する無毒性量は雄で 4 mg/kg，雌で 2 mg/kg であった．

2.4.5 総括及び結論

本承認申請で対象となる小児の年齢を鑑み，新生児イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験を実施し，既承認申請以降に得られた新たな知見として本申請資料に添付した．なお，当該新生児イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験については 12 歳以上の小児に対するアプレピタントの適応拡大を目的とした製造販売承認事項の一部変更承認申請時（2011 年 9 月）に参考資料として提出している．また，本申請資料ではアプレピタントの新生児ラットを用いた反復経口投与毒性試験［アプレピタント（小児）承認申請資料 2.6.6.6.1（既提出資料）］を引用し，考察した．

新生児イヌにホスアプレピタントを 1 日 1 回，4 週間反復静脈内投与した結果，4 mg/kg 以上の雌で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣の粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，6 mg/kg の雄で精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化が認められた．これらの雌雄生殖器で認められた変化は，いずれも炎症や変性又は壊死などの組織傷害を伴わない変化であり，休薬により回復し得る変化と考えられた．雄性生殖器ではアンドロゲン合成に関わるライディヒ細胞の小型化が認められたが，アンドロゲンの標的組織である前立腺や精巣上体に影響は認められず，精巣機能への明らかな影響は示唆されなかった．また，雌性生殖器では，子宮及び膣への影響が認められたものの，エストロゲンやプロゲステロンを分泌する卵巣に病理組織学的変化や重量変化は認められなかった．

本薬はアプレピタントのプロドラッグであり，新生児イヌでは静脈内投与後 15 分までに未変化体であるホスアプレピタントはほぼ消失することから，新生児イヌで認められた変化はいずれも持続的に曝露された活性本体のアプレピタントによる影響と考えられた．アプレピタントの新生児ラットを用いた反復経口投与毒性試験［アプレピタント（小児）承認申請資料 2.6.6.6.1（既提出資料）］では雄で包皮分離の遅延，雌で膣開口の早期化が認められ，性

成熟の遅延又は早期化が示唆されたが，雌雄生殖器の病理組織学的変化を伴わず，交尾率，受胎率や初期胚発生の生殖機能にも影響しなかった．以上，ホスアプレピタントの雌雄生殖器に対する影響が生殖機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

ホスアプレピタントの新生児イヌでの無毒性量は，雄で 4 mg/kg，雌で 2 mg/kg であり，本用量での活性本体であるアプレピタントの AUC24h はそれぞれ 35.8 及び 15.9 μg·h/mL であった．また，アプレピタントの新生児ラットを用いた毒性試験では，雄で 7.33 μg·h/mL 以上，雌で 29.9 μg·h/mL 以上の AUC24h を示した新生児ラットで雌雄生殖器に対する影響が認められており，無毒性量は確認されていない．小児悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験（ONO-7847-03）での用法・用量におけるアプレピタントの AUCinf は生後 6 カ月以上 12 歳未満で 35.2 μg·h/mL，12 歳以上 18 歳以下で 61.1 μg·h/mL であり［2.7.2.2.1.1］，新生児ラット及びイヌの無毒性量におけるアプレピタントの曝露と同程度あるいはそれを上回ると考えられた．一方，新生児ラット及びイヌでの雌雄生殖器に対する影響は 7 週間又は 4 週間の連日投与後の変化であり，本薬の臨床での用法は単回静脈内投与であることから，小児に対する影響はより少ないものと考えられる．なお，性成熟以前又は成熟途中の小児患者において生殖器に対する影響が発現する可能性を完全には否定できないことから，添付文書案の「9. その他の注意」において当該情報を提供する．

2.4.6 参考文献一覧

新たな該当資料なし．