2.6.6 毒性試験の概要文

小野薬品工業株式会社

2.6.6 毒性試験の概要文
ホスアプレピタントメグルミン

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.9 考察及び結論 6
2.6.6.10 図表 7

2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.6-1 に示す.

表 2.6.6-1 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
EDTA ナトリウム	エデト酸ナトリウム水和物
AUC24h	時間 0 から投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUCinf	時間 0 から無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
LC/MS/MS 法	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法

2.6.6.1 まとめ

ホスアプレピタントの単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験及びその他の毒性試験については，「プロイメンド点滴静注用 150 mg」の製造販売承認申請時の申請資料として提出し，既に審査されている［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）］.

「プロイメンド点滴静注用 150 mg」の製造販売承認申請以降に，本承認申請の対象となる小児に対する安全性を評価する目的で，新生児イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験を FDA の Good Laboratory Practice Regulations（21 CFR Part 58，1987）に則って実施した．実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示す．また，本薬の活性本体であるアプレピタントの小児に対する安全性については，新生児ラットを用いた反復経口投与毒性試験が実施されており，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に評価資料として提出し，既に審査されている［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）］.

なお，ホスアプレピタントの量は，フリー体としての量を記載した.

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP 適用
新生児イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験	静脈内	イヌ（雌雄，14 日齢）	ホスアプレピタントメグルミン	適

新生児を用いた試験

14 日齢の雌雄イヌ（以下，新生児イヌ）にホスアプレピタントを 2，4 及び 6 mg/kg の投与量で 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，膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，更に 6 mg/kg では精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化も認められた．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．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.3 反復投与毒性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.4 遺伝毒性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.5 がん原性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ホスアプレピタントはメグルミン塩を用いたが，投与量及び投与液濃度はフリー体量として表記した．

2.6.6.6.1 新生児イヌを用いた試験

［4.2.3.5.4-1（参考資料），4.2.3.5.4-2］

14 日齢のビーグル犬（雌雄各 4 例／群）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，新生児イヌに及ぼす影響について検討した．新生児イヌに 1 週間反復投与した用量設定試験において 6 mg/kg まで忍容であったことから，本試験の投与量を 2，4 及び 6 mg/kg とした．ホスアプレピタントメグルミンは 0.125 mg/mL の EDTA ナトリウムを含む生理食塩液に溶解して 1 mg/mL の濃度に調製し，2，4 及び 6 mg/kg の投与量（投与容量：それぞれ 2, 4 及び 6 mL/kg）で，橈側皮静脈あるいは頸静脈から静脈内投与した．対照群には 0.125 mg/mL の EDTA ナトリウムを含む生理食塩液（投与容量：6 mL/kg）を同様に静脈内投与した．投与期間中，血圧及び心電図検査を週 1 回実施し，投与 3 及び 4 週時に血液学的検査及び血液化学的検査を実施した．また，最終投与時の投与後 2，5，15 及び 30 分，1，4，8 及

び24時間の血漿を採取し，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の血漿中濃度を測定した．

いずれの投与量においても死亡例及び一般状態の変化は認められなかったが，4 mg/kg 以上の雌及び 6 mg/kg の雄で体重増加抑制が認められた．

器官重量では，4 mg/kg 以上で子宮重量の高値，6 mg/kg で精巣重量の低値が認められた．また，6 mg/kg の雌雄で心臓重量の低値が認められたが，心臓の病理組織学的検査及び心電図検査において異常は認められなかった．

病理組織学的検査では，4 mg/kg 以上で子宮角から体部にかけて内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚並びに膣の粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，更に 6 mg/kg では精巣における間細胞（ライディヒ細胞）の小型化も認められた．

投与部位への影響として，剖検では 4 mg/kg 以上の雌雄で投与部位静脈の硬化及び肥厚が認められた．病理組織学的検査では，2 mg/kg 以上の雌雄で投与部位静脈の内膜の細胞増殖及び炎症が認められた．

この他，血圧，心電図検査，血液学的検査及び血液化学的検査において異常は認められなかった．

TK 測定では，ホスアプレピタントは血漿中から急速に消失した．アプレピタントの Cmax 及び AUC24h は 2 mg/kg と 4 mg/kg の間では投与量比に応じた増加を示したが，4 mg/kg と 6 mg/kg の間では投与量比以上の増加を示した．性差は認められなかった．

以上，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とから，ホスアプレピタントを新生児イヌに 4 週間反復静脈内投与したときの無毒性量は雄で 4 mg/kg，雌で 2 mg/kg と判断した．

2.6.6.7 局所刺激性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.8 その他の毒性試験

新たな該当資料なし．

2.6.6.9 考察及び結論

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が認められ，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る．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．

その他，ホスアプレピタントの新生児イヌを用いた毒性試験において，4 mg/kg以上の雌及び6 mg/kgの雄で体重増加抑制，6 mg/kgの雌雄で心臓重量の低値が認められた．心臓重量の低値は，心臓に病理組織学的変化が認められず，血圧，心拍数及び心電図への影響も認められなかったことから，新生児の体重増加抑制に伴う影響である可能性が考えられた．なお，アプレピタントの新生児ラットを用いた毒性試験では，投与開始時に体重増加抑制が認められたが，投与期間中の体重増加量の変動は認められず，心臓重量にも影響は認められなかった．

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．

2.6.6.10 図表

本文中に記載した図表なし．

2.6.7 毒性試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.7　毒性試験の概要表 3
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 3
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 4
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 5
2.6.7.5　単回投与毒性試験 5
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 5
2.6.7.7　反復投与毒性試験 5
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.10　がん原性試験 6
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 6
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 6
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 6
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 6
2.6.7.15　生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験 7
2.6.7.16　局所刺激性試験 7
2.6.7.17　その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験 8

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験 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	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) [1)]	GLP適用	実施施設 [2)]	試験番号	CTDにおける記載箇所
その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験	ビーグル犬（14日齢）	静脈内	1週間	2，4，6	不適	[redacted]	TT#[redacted]-9013	[4.2.3.5.4-1]（参考資料）
		静脈内	4週間	2，4，6	適	[redacted]	TT#[redacted]-9017	[4.2.3.5.4-2]

投与量及び投与液濃度はフリー体としての量を示す.
1) ホスアプレピタントメグルミンは0.125 mg/mLのEDTAナトリウムを含む生理食塩液に溶解して1 mg/mLの濃度に調製した.
2) [redacted].

2.6.7.2 トキシコキネティクス トキシコキネティクス試験の一覧表 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	投与方法	投与量 (mg/kg) [1)]	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験	ビーグル犬（14日齢）	静脈内	2，4，6	適	TT#[redacted]-9017	[4.2.3.5.4-2]

投与量及び投与液濃度はフリー体としての量を示す.
1) ホスアプレピタントメグルミンは0.125 mg/mLのEDTAナトリウムを含む生理食塩液に溶解して1 mg/mLの濃度に調製した.

2.6.7.3 トキシコキネティクス　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（その 1）　　被験物質：ホスアプレピタントメグルミン
ホスアプレピタント C2min（μg/mL）

1 日投与量（mg/kg）	幼若イヌ		ヒト
	雄	雌	
2	1.16	0.958	4.26[a)]，7.88[b)]
4	1.96	1.23	
6	2.83	3.51	

投与量はフリー体としての量を示す．4 週間反復投与後の数値を示した．
[a)] 生後 6 カ月以上 12 歳未満に 3.0 mg/kg を 60 分間かけて単回静脈内投与した時の C1h（臨床試験番号：ONO-7847-03，7 時点採血患者と 4 時点採血患者の平均値）．
[b)] 12 歳以上 18 歳以下に 150 mg を 30 分間かけて単回静脈内投与した時の C0.5h（臨床試験番号：ONO-7847-03）．

2.6.7.3 トキシコキネティクス　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（その 2）　　被験物質：ホスアプレピタントメグルミン
アプレピタント AUC24h（μg･h/mL）

1 日投与量（mg/kg）	幼若イヌ		ヒト
	雄	雌	
2	19.7	15.9	35.2[c)]，61.1[d)]
4	35.8	39.3	
6	132	106	

投与量はフリー体としての量を示す．4 週間反復投与後の数値を示した．
[c)] 生後 6 カ月以上 12 歳未満に 3.0 mg/kg を 60 分間かけて単回静脈内投与した時の AUCinf（臨床試験番号：ONO-7847-03）．
[d)] 12 歳以上 18 歳以下に 150 mg を 30 分間かけて単回静脈内投与した時の AUCinf（臨床試験番号：ONO-7847-03）．

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

使用したロット

被験物質：ホスアプレピタントメグルミン

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）						試験番号	試験の種類
		A	B	C	D	E	F		
申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
003C025	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT#[redacted]-9013	幼若イヌを用いた毒性試験（用量設定）
								TT#[redacted]-9017	幼若イヌを用いた毒性試験

A：[redacted]
B：[redacted]
C：[redacted]
D：[redacted]
E：[redacted]
F：合計値
ND：検出限界未満（不純物：[redacted]%未満［HPLC］）
NR：報告の域値未満（[redacted]%以上[redacted]%未満［HPLC］）

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

被験物質：ホスアプレピタントメグルミン

2.6.7.15　生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17　その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験

被験物質：ホスアプレピタントメグルミン

報告書の題名：幼若イヌにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験

動物種／系統：イヌ／ビーグル
試験開始時日齢：14日齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし
無毒性量：雄：4 mg/kg/日，雌：2 mg/kg/日（投与液濃度：1 mg/mL）

投与期間：4週間
休薬期間：なし
投与方法：静脈内投与
溶媒／投与形態：0.125 mg/mL の EDTA ナトリウムを含む生理食塩液／溶液

試験番号. TT#[redacted]-9017
CTD における記載箇所：［4.2.3.5.4-2］
GLP 適用：適

投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		6	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス（投与4週）								
ホスアプレピタント								
C2min（μg/mL）	N/A	N/A	1.16	0.958	1.96	1.23	2.83	3.51
C5min（μg/mL）	N/A	N/A	0.0507	0.0224	0.0597	0.0874	0.0619	0.147
アプレピタント								
AUC24h（μg·h/mL）	N/A	N/A	19.7	15.9	35.8	39.3	132	106
Cmax（μg/mL）	N/A	N/A	2.66	2.23	4.60	5.30	10.5	10.0
Tmax（min）	N/A	N/A	2.0	2.0	3.5	2.0	5.0	5.0
死亡又は切迫剖検例	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
投与期間中の体重増加量（kg）	1.62	1.63	1.55	1.45	1.44	1.11	1.33	1.39
血圧・心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量はフリー体としての量を示す．N/A：該当するデータなし．Tmax は中央値を示す．
-：投与に起因する変化なし．

（続く）

2.6.7.17 その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験　　試験番号：TT#[redacted]-9017（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		6	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
器官重量[a]								
心臓								
実重量（g）	19.40	19.78	-	-	-	-31**[b]	-20	-25*
相対重量（対体重）	0.70	0.75	-	-	-	-10	-10	-20*
相対重量（対脳重量）	43.19	44.46	-	-	-	-30*[b]	-23*	-24
精巣								
実重量（g）	0.22	N/A	-	N/A	-	N/A	-46*	N/A
相対重量（対体重）	0.008	N/A	-	N/A	-	N/A	-40*	N/A
相対重量（対脳重量）	0.49	N/A	-	N/A	-	N/A	-48*	N/A
子宮								
実重量（g）	N/A	0.41	N/A	-	N/A	+33	N/A	+265***
相対重量（対体重）	N/A	0.015	N/A	-	N/A	+75	N/A	+307**
相対重量（対脳重量）	N/A	0.92	N/A	-	N/A	+37	N/A	+273*
剖検								
投与部位								
橈側皮静脈[c]								
硬化	-	-	-	-	2	1	-	-
肥厚	-	-	-	-	-	-	3	2

投与量はフリー体としての量を示す．*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001：対照群に対する Dunnett 検定／Dunn 検定

-：投与に起因する変化なし，N/A：該当するデータなし．

a：対照群は実測値，ホスアプレピタント投与群は対照群との差（%）

b：剖検時の体重が対照群と比較して有意に低値（-24%）であったことから，体重増加抑制に伴う変動であり，被験物質投与による影響ではないと判断した．

c：右及び左前肢（計 8 カ所）中の発現数

（続く）

2.6.7.17 その他の毒性試験：幼若イヌを用いた毒性試験

試験番号：TT#[redacted]-9017（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		6	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査								
投与部位								
橈側皮静脈[a]								
内膜の細胞増殖	0	0	6	6	7	7	7	5
炎症	5	5	6	7	8	8	8	6
頸静脈[b]								
内膜の細胞増殖	0	0	1	0	0	0	1	0
間細胞（ライディヒ細胞）の小型化	0	N/A	N/T	N/A	0	N/A	4	N/A
子宮（子宮角及び体部）内膜及び筋層の肥厚	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	4
子宮頸部筋層の肥厚	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	4
膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	4

投与量はフリー体としての量を示す.
N/A：該当するデータなし，N/T：実施せず.
a：右及び左前肢（計 8 カ所）中の発現数
b：右頸静脈（計 4 カ所）中の発現数