

## 審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 アロカリス点滴静注235mg  
〔一 般 名〕 ホスネツピタント塩化物塩酸塩  
〔申 請 者 名〕 大鵬薬品工業株式会社  
〔申請年月日〕 令和 3 年 3 月 23 日

### 〔審 議 結 果〕

令和 4 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### 〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和4年2月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] アロカリス点滴静注 235 mg

[一 般 名] ホスネツピタント塩化物塩酸塩

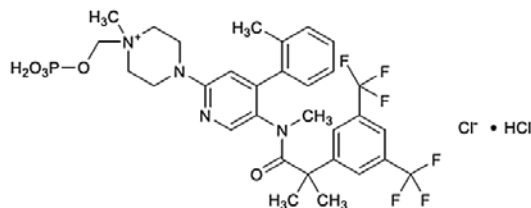
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和3年3月23日

[剤形・含量] 1バイアル中にホスネツピタント塩化物塩酸塩 260 mg (ホスネツピタントとして 235 mg) を含有する水性注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]



分子式: C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P • HCl

分子量: 761.52

化学名:

(日 本 名) 塩化 4-[5-{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N,2-ジメチルプロパンアミド}-4-(2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[(ホスホノオキシ)メチル]ピペラジン-1-イウム塩酸塩

(英 名) 4-[5-{2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1-[(phosphonooxy)methyl]piperazin-1-ium chloride monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の抗悪性腫瘍剤（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上

で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

[用法及び用量]

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

令和4年1月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

- [販 売 名] アロカリス点滴静注 235 mg
- [一 般 名] ホスネツピタント塩化物塩酸塩
- [申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和3年3月23日
- [剤形・含量] 1バイアル中にホスネツピタント塩化物塩酸塩 260 mg (ホスネツピタントとして 235 mg) を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・効果] 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）
- [申請時の用法・用量] 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

### [目 次]

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                      | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                | 7  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                    | 14 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 19 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....          | 35 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....         | 54 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                         | 54 |

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

がん化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）は、抗悪性腫瘍剤投与により消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からのセロトニン（5-HT）分泌が亢進し、嘔吐中枢が刺激されることにより発現する。また、腸クロマフィン細胞内に存在するサブスタンス P は、抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進し、中枢神経系のニューロキニン 1（NK<sub>1</sub>）受容体に結合することにより、CINV が誘発されることが報告（Drug Metab Dispos 2003; 31: 785-91 等）されている。

本薬は、ホスネツピタント塩化物塩酸塩を有効成分とする注射剤である。本薬は、選択的 NK<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を有するネツピタント（NETU）の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速やかに活性本体である NETU に代謝される。

今般、申請者は、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。なお、海外では、2021 年 10 月時点で、本薬が単剤として承認されている国又は地域はないが、本薬とパロノセトロン塩酸塩（PALO）との配合剤（静注製剤及び経口製剤）は、成人の CINV に対して欧米等で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のホスネツピタント塩化物塩酸塩は、[REDACTED] [REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として MF に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～帯黄色の固体であり、性状、溶解性、分配係数、解離定数、吸湿性、結晶多形（粉末 X 線回折）、粒子径について検討されている。また、原薬には、少なくとも 3 種類の結晶形（結晶形 [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 [REDACTED] のみが得られている。

原薬の化学構造は、IR（ATR 法）、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、MS 及び元素分析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC 及び塩化物〈電位差滴定法〉）、純度試験（[REDACTED] HPLC）[REDACTED] HPLC）、類縁物質（HPLC）、遺伝毒性不純物（HPLC）、[REDACTED]（HPLC）及び残留溶媒（GC）、水分、エンドトキシン、微生物限度、塩化物含量（電位差滴定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット                     | 温度    | 湿度      | 保存形態                                                              | 保存期間      |
|--------|---------------------------|-------|---------|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>4ロット <sup>a)</sup> | 5±3℃  | なりゆき    | 二重の低密度ポリエチレン袋 ( )<br>二重目の低密度ポリエチレン袋 ( )<br>( ) + アルミニウム袋 + 金属製ドラム | ■ 又は ■ カ月 |
|        | パイロット<br>2ロット             |       |         |                                                                   | ■ カ月      |
| 加速試験   | 実生産<br>3ロット               | 25±2℃ | 60±5%RH |                                                                   | ■ カ月      |

a) 1ロットのみ保存期間 ■ カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋 ( ) 二重目の低密度ポリエチレン袋 ( ) + アルミニウム袋 + 金属製ドラムで遮光し、2～8℃で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中に原薬 260 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は秤量・調製、ろ過・無菌ろ過、充填・巻締、表示・包装、試験・保管からなる工程により製される。重要工程として、 、 及び 工程がそれぞれ設定されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ等の検討が行われ、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

表 2 製剤の管理戦略の概要

| CQA     | 管理方法 |
|---------|------|
| 含量      |      |
| 性状（外観）  |      |
| pH      |      |
| 不純物     |      |
| エンドトキシン |      |
| 採取容量    |      |
| 不溶性異物   |      |
| 不溶性微粒子  |      |
| 無菌      |      |

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS）、pH、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット          | 温度     | 湿度      | 保存形態                              | 保存期間  |
|--------|----------------|--------|---------|-----------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット<br>3 ロット | 5±3°C  | なりゆき    | 透明ガラスバイアル(塩化ブチル<br>ゴム栓+キャップ付き)+紙箱 | 24 カ月 |
| 加速試験   | パイロット<br>3 ロット | 25±2°C | 60±5%RH |                                   | 12 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、透明ガラスバイアル（塩化ブチルゴム栓＋キャップ付き）に包装し、紙箱で遮光し 2～8°C で保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、NK 受容体に対する結合親和性、嘔吐反応に対する作用等が検討された。副次的薬理試験として、NK<sub>1</sub> 受容体以外の受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系、心血管系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に及ぼす影響が検討された。本薬静脈内投与後、本薬の遊離体であるホスネツピタントは速やかに NETU に代謝されることから（4.R.1 参照）、非臨床試験においては本薬又はホスネツピタントの代謝物である NETU が被験物質として用いられた。また、以降の本報告書の記載では、本薬の濃度及び投与量はホスネツピタントとしての量を示す。なお、特に記載がない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 0.3% Tween-80 を含有する生理食塩液が用いられた。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 NK 受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1～2）

ヒト NK<sub>1</sub> 受容体、ヒト NK<sub>2</sub> 受容体及びヒト NK<sub>3</sub> 受容体に対する本薬の結合親和性を検討するため、リガンド結合阻害試験を実施した。本薬のヒト NK<sub>1</sub> 受容体及びヒト NK<sub>3</sub> 受容体に対する pK<sub>i</sub> 値はそれぞれ 9.9 及び 6.4 であり、ヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対する結合親和性はヒト NK<sub>3</sub> 受容体と比較して 1,000 倍程度高かった。なお、本薬最大添加量（10 µmol/L）におけるヒト NK<sub>2</sub> 受容体の阻害割合は 34%であったことから、本薬のヒト NK<sub>2</sub> 受容体に対する pK<sub>i</sub> 値は算出されなかった。

本薬の代謝物である NETU について、ヒト NK<sub>1</sub> 受容体、ヒト NK<sub>2</sub> 受容体及びモルモット NK<sub>3</sub> 受容体に対するリガンド結合阻害試験を実施したところ、NETU の各 NK 受容体に対する pK<sub>i</sub> 値はそれぞれ 8.9、5.7 及び 6.3 であり、ヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対する結合親和性は他の NK 受容体と比較して 1,000 倍程度高かった。

NETU の主要な代謝物である M1、M2 及び M3 について、ヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対するリガンド結合阻害試験を実施したところ、各代謝物のヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対する pK<sub>i</sub> 値はそれぞれ 9.0、9.0 及び 9.1 であり、いずれの代謝物も NK<sub>1</sub> 受容体に対して NETU と同程度の結合親和性を示した。

### 3.1.2 *in vivo* 試験

#### 3.1.2.1 サブスタンス P 誘発侵害受容反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

雄性マウス (各群 6~10 例) に本薬 0 (溶媒<sup>1)</sup>)、0.09、0.9 及び 9 mg/kg 又は NETU 0 (溶媒<sup>1)</sup>)、0.1、1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 2 時間後にサブスタンス P (0.1 nmol) を単回腹腔内投与した際の侵害受容反応<sup>2)</sup>を観察した。本薬 0.9 mg/kg 及び NETU 1 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較してサブスタンス P で誘発された侵害受容反応の抑制が認められた。

#### 3.1.2.2 NK<sub>1</sub>受容体作動薬誘発後肢タッピング反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

雌性スナネズミ (各群 4~5 例) に NETU 0 (溶媒)、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後に NK<sub>1</sub>受容体作動薬である GR73632 (3 pmol) を単回側脳室内投与した際の後肢タッピング反応の発現時間を測定した。NETU 0.3 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較して NK<sub>1</sub>受容体作動薬で誘発された後肢タッピング反応の抑制が認められ、ED<sub>50</sub> 値は 0.5 mg/kg であった。

#### 3.1.2.3 薬剤誘発嘔吐反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

雄性フェレット (各群 6 例) に NETU 0 (溶媒) 及び 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後にアポモルヒネ 0.125 mg/kg を単回皮下投与、モルヒネ 0.5 mg/kg を単回皮下投与、トコン 1.2 mg/kg を単回経口投与又は硫酸銅 100 mg/kg を単回胃内投与した際の嘔吐反応 (嘔吐回数及び空嘔吐回数) を評価した。NETU 3 mg/kg 群で溶媒群と比較して各薬剤で誘発された嘔吐反応の抑制が認められた。

雄性フェレット (各群 4~6 例) に NETU 0 (溶媒)、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後にアポモルヒネ 0.125 mg/kg を単回皮下投与又はシスプラチン (CDDP) 10 mg/kg を単回腹腔内投与した際の嘔吐反応を評価した。NETU 0.03 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較してアポモルヒネで誘発された嘔吐反応の抑制が認められ、ED<sub>50</sub> 値は 0.1 mg/kg であった。また、NETU 0.1 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較して CDDP で誘発された嘔吐反応の抑制が認められ、ED<sub>50</sub> 値は 0.1 mg/kg であった。

雄性フェレット (各群 4~6 例) に NETU 0 (溶媒) 及び 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後に CDDP 5 mg/kg を単回腹腔内投与した際の嘔吐反応を経時的に評価した。NETU 3 mg/kg 群で溶媒群と比較して CDDP で誘発された急性期 (24 時間以内) 及び遅延期 (24~72 時間) の嘔吐反応の抑制が認められた。

雄性フェレット (各群 5~6 例) を用いて、NETU、PALO 及びデキサメタゾンの併用による、CDDP 5 mg/kg を単回腹腔内投与した際の嘔吐反応に対する抑制作用を検討した。投与群として、PALO 及びデキサメタゾン併用群、NETU 及びデキサメタゾン併用群、3 剤併用群並びに溶媒群が設定された。NETU (1 mg/kg) 及び PALO (0.1 mg/kg<sup>3)</sup>) は、CDDP 投与 15 分前に単回経口投与され、デキサメタゾン (1 mg/kg<sup>3)</sup>) は CDDP 投与 15 秒前、投与 24 及び 48 時間後に腹腔内投与された。PALO 及びデキサメタゾン併用群、NETU 及びデキサメタゾン併用群並びに 3 剤併用群で溶媒群と比較して CDDP で誘発された嘔吐反応の抑制が認められ、抑制率はそれぞれ 44%、59% 及び 71% であった。

<sup>1)</sup> 溶媒として 5%Tween-80 及び 5%DMSO を含有する生理食塩液を用いた。

<sup>2)</sup> 前肢、後肢及び尾への噛みつき又は舐め、後肢による脇腹の引っ掻きを評価した。

<sup>3)</sup> 溶媒として水を用いた。



## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1～2 及び 4.2.1.2.1～2）

80 種類の受容体及びイオンチャネルに対する本薬の結合親和性を検討した。本薬は、ヒト NK<sub>3</sub> 受容体（3.1.1.1 参照）の他、ヒト 5-HT<sub>6</sub> 受容体（K<sub>i</sub> 値 3.0 µmol/L）及びラット L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルのジルチアゼム結合部位及びベラパミル結合部位（K<sub>i</sub> 値 1.6 及び 2.7 µmol/L）に対して結合親和性を示した。

60 種類の受容体及びイオンチャネルに対する NETU の結合親和性を検討した。NETU は、ヒト NK<sub>2</sub> 受容体及びモルモット NK<sub>3</sub> 受容体（3.1.1.1 参照）のほか、ラット L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルのジルチアゼム結合部位及びベラパミル結合部位（K<sub>i</sub> 値 1.2 及び 1.3 µmol/L）に対して結合親和性を示した。

結合親和性を示した受容体又はイオンチャネルに対する K<sub>i</sub> 値は、本薬及び NETU のヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値（0.1 及び 1.3 nmol/L）と比べて 1,000 倍程度高かった。また、本薬 235 mg を点滴静脈内投与したときのホスネツピタント及び NETU の C<sub>max</sub> は、それぞれ 8,448 ng/mL（12.3 µmol/L）及び 1,009 ng/mL（1.7 µmol/L）であり、臨床使用時の血漿中濃度が上記の K<sub>i</sub> 値よりも高くなる可能性はあるが、安全性薬理試験（3.3 参照）において、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する本薬の影響は認められなかった。

以上から、申請者は、臨床使用時に本薬及び NETU がこれらの受容体及びイオンチャネルを阻害することにより、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 4 に示す。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

| 項目     | 試験系                    | 評価項目・方法等                                                                       | 本薬投与量                 | 投与方法            | 所見                                                          | 添付資料 CTD  |
|--------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 中枢神経系  | ラット<br>(雄各群 5 例)       | Irwin 変法                                                                       | 11.9、35.7、107.1 mg/kg | 単回<br>静脈内       | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.1 |
|        | ラット<br>(雄各群 10 例)      | 催痙攣作用                                                                          | 11.9、35.7、71.4 mg/kg  | 単回<br>静脈内       | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.2 |
|        | ラット<br>(雄各群 10 例)      | 抗痙攣作用                                                                          | 11.9、35.7、71.4 mg/kg  | 単回<br>静脈内       | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.3 |
| 呼吸系    | ラット<br>(雄各群 8 例)       | 吸気時間、呼気時間、ピーク時吸気流量、ピーク時呼気流量、一回換気量、緩和時間、分時容量、呼吸数、気道収縮指数                         | 11.9、35.7、71.6 mg/kg  | 単回<br>静脈内       | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.4 |
| 心血管系   | HEK293 細胞<br>(各群 5 標本) | hERG 電流                                                                        | 5.8、30 µmol/L         | <i>in vitro</i> | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.5 |
|        | イヌ<br>(雌雄各群 3 例)       | 血圧、心拍数、心電図                                                                     | 1.19、3.57、11.9 mg/kg  | 反復<br>静脈内       | 影響なし                                                        | 4.2.1.3.6 |
| 胃腸管系   | ラット<br>(雄各群 10 例)      | 消化管運動                                                                          | 11.9、35.7、71.4 mg/kg  | 単回<br>静脈内       | 71.4 mg/kg：炭末輸送能の低下                                         | 4.2.1.3.7 |
| 腎・泌尿器系 | ラット<br>(雄各群 10 例)      | 尿量、尿中電解質（Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ）、尿中 pH、尿タンパク、クレアチニン | 11.9、35.7、71.4 mg/kg  | 単回<br>静脈内       | 35.7 mg/kg 以上：尿量減少、尿中 K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> の減少 | 4.2.1.3.8 |

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 薬理作用について

機構は、提出された効力を裏付ける試験の成績から、CINV に対する本薬の効果は期待できると考える。

### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた各所見について、以下のように説明している。

中枢神経系、呼吸系及び心血管系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかったことから、臨床使用時に本薬が中枢神経系、呼吸系及び心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

胃腸管系について、ラットで炭末輸送能の低下が認められた。当該所見について、消化管運動に寄与する平滑筋に発現している  $\text{NK}_1$  受容体に本薬が作用した可能性が考えられる。なお、ラットを用いた安全性薬理試験における炭末輸送能の低下の無影響量 (35.7 mg/kg) を投与したときのホスネツピタント及び NETU の  $\text{C}_{\text{max}}$  (43,560 及び 7,059 ng/mL) は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の  $\text{C}_{\text{max}}$  (8,448 及び 1,009 ng/mL) の 5.2 倍及び 7.0 倍に相当する。

腎・泌尿器系について、本薬による尿量減少並びに尿中  $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  の減少が認められた。ラットを用いた安全性薬理試験における尿量減少並びに尿中  $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  の減少の無影響量 (11.9 mg/kg) を投与したときのホスネツピタント及び NETU の  $\text{C}_{\text{max}}$  (14,140 及び 3,779 ng/mL) は、本薬 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の  $\text{C}_{\text{max}}$  (8,448 及び 1,009 ng/mL) の 1.7 倍及び 3.8 倍に相当する。当該所見について、本薬投与による摂餌量及び摂水量の減少が認められており (5.2 参照)、摂餌量及び摂水量の減少に伴う変化と考えられた。また、当該所見は一過性であったこと、GFR の変化は認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと考える。したがって、現時点では臨床使用時に本薬による尿量減少並びに尿中  $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  の減少が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の胃腸管系に及ぼす影響について、本薬の臨床試験において、便秘の副作用が比較的高い頻度で認められた (7.1 及び 7.2 参照) もの、認められた事象はいずれも非重篤であり、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で便秘の発現割合が高い傾向はないことを確認した。したがって、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考えるものの、本薬の添付文書において、便秘について注意喚起することが妥当である。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットに本薬、NETU 又は本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中及び脳中におけるホスネツピタント、NETU 及び NETU の代謝物 (M1 〈脱メチル体〉、M2 〈N-オキシド体〉) 及び M3 〈ヒドロキシメチル体〉) 濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。本薬、NETU 及び代謝物 (M1、M2 及び M3) の血漿中濃度の定量下限値はそれぞれ 3.3 ng/mL、5.0 ng/mL、9.9 ng/mL、10.0 ng/mL 及び 10.0 ng/mL であり、脳中濃度の定量下限値はそれぞれ 3.4 ng/mL、4.7 ng/mL、9.9 ng/mL、10.0 ng/mL 及び 10.3 ng/mL であった。本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.2 及び 4.2.2.2.5)

雄性ラットに、本薬又は NETU を等モル量で単回静脈内投与したときの、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。本薬静脈内投与後、ホスネツ

ピタントは速やかに消失し、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中曝露量 ( $C_{\max}$  及び AUC) は、等モル量の本薬投与時と NETU 投与時で概ね類似していた。

表 5 ラットに本薬又は NETU を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与物質 | 投与量<br>(mg/kg) | 測定対象     | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(h) | $AUC_{0-\text{last}}$<br>(ng·h/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|------|----------------|----------|-----------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| 本薬   | 11.9           | ホスネツピタント | 9,662                 | 0.017             | 418                                | 419                           | 0.1              |
|      |                | NETU     | 3,077                 | 0.083             | 28,700                             | 40,405                        | 26               |
|      |                | M1       | 668                   | 48                | 22,069                             | —                             | —                |
|      |                | M2       | 162                   | 0.5               | 1,284                              | —                             | 12               |
|      |                | M3       | 66                    | 8                 | 2,264                              | —                             | 48               |
| NETU | 10.0           | NETU     | 3,945                 | 0.25              | 36,125                             | 67,764                        | 49               |
|      |                | M1       | 699                   | 48                | 24,720                             | —                             | —                |
|      |                | M2       | 170                   | 0.5               | 1,600                              | —                             | 19               |
|      |                | M3       | 62                    | 24                | 2,444                              | —                             | —                |

各時点 3 例の血漿中濃度から算出、—：未算出

雌雄サルに、本薬又は NETU を等モル量で単回静脈内投与したときの、ホスネツピタント及び NETU の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬静脈内投与後、ホスネツピタントは速やかに消失し、NETU の血漿中曝露量 ( $C_{\max}$  及び AUC) は、等モル量の本薬投与時と NETU 投与時で概ね類似していた。なお、雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 6 サルに本薬又は NETU を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与物質 | 投与量<br>(mg/kg) | 性 | 測定対象     | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|------|----------------|---|----------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|
| 本薬   | 4.5            | 雄 | ホスネツピタント | 10,528±7,052          | 0.05±0.00         | 1,455±642                     | —                |
|      |                |   | NETU     | 2,582±1,129           | 0.07±0.04         | 5,003±1,018                   | 14.5±0.8         |
|      |                | 雌 | ホスネツピタント | 19,582±14,918         | 0.05±0.00         | 2,518±1,280                   | —                |
|      |                |   | NETU     | 3,104±487             | 0.05±0.00         | 4,171±505                     | 16.0±0.6         |
| NETU | 3.8            | 雄 | NETU     | 3,365±860             | 0.05±0.00         | 4,412±363                     | 13.7±1.1         |
|      |                | 雌 | NETU     | 2,867±1,875           | 0.05±0.00         | 3,842±794                     | 13.7±3.5         |

3 例の平均値±標準偏差、—：未算出

#### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.5 及び 4.2.3.2.6)

雌雄ラットに本薬を 4 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。NETU は本薬投与終了直後に  $C_{\max}$  に達したことから、本薬静脈内投与後、ホスネツピタントは速やかに NETU に変換することが示唆された。個体間変動が大きいものの、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の  $AUC_{0-24h}$  は、概ね用量に比例して増加し、NETU の  $AUC_{0-24h}$  は雄と比較して雌で若干高い傾向が認められた。

表7 ラットに4週間反復静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点 | 測定対象     | 雄                           |                                       |                                                 | 雌                           |                                       |                                                 |
|--------------------|------|----------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                    |      |          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) |
| 3.57               | 1日目  | ホスネツピタント | 1,839±1,493                 | 0.017                                 | 195                                             | 4,355±1,326                 | 0.017                                 | 257                                             |
|                    |      | NETU     | 922±68                      | 0.017                                 | 8,474                                           | 1,019±791                   | 0.083                                 | 11,232                                          |
|                    |      | M1       | 177±30                      | 24                                    | 2,976                                           | 129±10                      | 24                                    | 2,080                                           |
|                    |      | M2       | 60±14                       | 0.5                                   | 123                                             | 36±15                       | 0.25                                  | 51                                              |
|                    | 28日目 | M3       | 14±1                        | 4                                     | 197                                             | —                           | —                                     | —                                               |
|                    |      | ホスネツピタント | 7,841±4,477                 | 0.017                                 | 438                                             | 3,042±2,069                 | 0.017                                 | 204                                             |
|                    |      | NETU     | 921±412                     | 0.017                                 | 10,460                                          | 1,046±305                   | 0.017                                 | 16,609                                          |
|                    |      | M1       | 695±215                     | 24                                    | 12,689                                          | 592±79                      | 24                                    | 10,512                                          |
| 11.90              | 1日目  | M2       | 68±16                       | 0.5                                   | 731                                             | 28±10                       | 0.25                                  | 447                                             |
|                    |      | M3       | 35±7                        | 24                                    | 822                                             | 31±7                        | 24                                    | 578                                             |
|                    | 28日目 | ホスネツピタント | 14,140±8,599                | 0.017                                 | 1,283                                           | 4,718±2,616                 | 0.017                                 | 402                                             |
|                    |      | NETU     | 3,779±1,313                 | 0.017                                 | 14,795                                          | 2,657±1,529                 | 0.083                                 | 19,773                                          |
|                    |      | M1       | 400±61                      | 24                                    | 6,377                                           | 265±27                      | 24                                    | 3,865                                           |
|                    |      | M2       | 166±32                      | 1                                     | 1,414                                           | 75±18                       | 0.5                                   | 473                                             |
|                    |      | M3       | 45±10                       | 4                                     | 926                                             | 17±2                        | 24                                    | 275                                             |
|                    | 28日目 | ホスネツピタント | 35,550±4,576                | 0.017                                 | 1,558                                           | 5,433±6,462                 | 0.017                                 | 302                                             |
| 35.68              | 1日目  | NETU     | 3,393±174                   | 0.017                                 | 35,823                                          | 2,757±1,604                 | 0.017                                 | 45,422                                          |
|                    |      | M1       | 1,924±831                   | 24                                    | 38,755                                          | 1,140±409                   | 24                                    | 25,603                                          |
|                    |      | M2       | 140±2                       | 0.25                                  | 2,242                                           | 107±12                      | 0.25                                  | 1,226                                           |
|                    |      | M3       | 132±39                      | 4                                     | 2,657                                           | 81±8                        | 24                                    | 1,817                                           |
|                    | 28日目 | ホスネツピタント | 43,560±10,190               | 0.017                                 | 3,584                                           | 20,560±9,570                | 0.083                                 | 3,547                                           |
|                    |      | NETU     | 7,059±2,180                 | 0.017                                 | 43,376                                          | 7,086±1,119                 | 0.083                                 | 52,386                                          |
|                    |      | M1       | 650±21                      | 24                                    | 10,766                                          | 417±37                      | 24                                    | 5,782                                           |
|                    |      | M2       | 460±75                      | 0.5                                   | 3,648                                           | 224±69                      | 0.5                                   | 1,207                                           |
| 35.68              | 1日目  | M3       | 77±8                        | 4                                     | 1,750                                           | 35±9                        | 24                                    | 453                                             |
|                    | 28日目 | ホスネツピタント | 71,390±40,970               | 0.017                                 | 4,385                                           | 57,290±18,780               | 0.017                                 | 3,050                                           |
|                    |      | NETU     | 4,703±1,390                 | 0.017                                 | 43,864                                          | 4,925±1,047                 | 0.017                                 | 59,329                                          |
|                    |      | M1       | 1,977±260                   | —                                     | 41,568                                          | 1,833±525                   | —                                     | 29,870                                          |
|                    |      | M2       | 198±47                      | 1                                     | 2,610                                           | 142±61                      | 2                                     | 2,508                                           |
|                    |      | M3       | 183±34                      | 4                                     | 3,592                                           | 236±30                      | 24                                    | 4,313                                           |

各時点3例の血漿中濃度から算出した平均値±標準偏差、—：未算出

a) 平均値

雌雄イヌに本薬を4週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、ホスネツピタント、NETU、M1、M2及びM3の血漿中薬物動態パラメータは表8のとおりであった。NETUは本薬投与終了直後にC<sub>max</sub>に達したことから、本薬静脈内投与後、ホスネツピタントは速やかにNETUに変換することが示唆された。個体間変動が大きいものの、雌雄で本薬静脈内投与後の薬物動態に大きな違いは認められず、ホスネツピタント、NETU、M1、M2及びM3のAUC<sub>0-24h</sub>は、概ね用量に比例して増加した。また、投与1日目に比較して投与28日目でNETUのAUC<sub>0-24h</sub>の増加が認められた。

表 8 イヌに 4 週間反復静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点  | 測定対象     | 雄                           |                         |                                   | 雌                           |                         |                                   |
|--------------------|-------|----------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|                    |       |          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) |
| 1.19               | 1 日目  | ホスネツピタント | 2,273±1,308                 | 0.05±0.00               | 435±293                           | 1,741±1,157                 | 0.05±0.00               | 346±238                           |
|                    |       | NETU     | 655±2                       | 0.05±0.00               | 2,662±631                         | 555±88                      | 0.05±0.00               | 2,635±954                         |
|                    |       | M1       | 87±7                        | 6.00±2.83               | 1,626±278                         | 94±52                       | 8.00±0.00               | 1,656±851                         |
|                    |       | M2       | 89±4                        | 2.00±0.00               | 755±14                            | 87±46                       | 2.67±1.15               | 771±373                           |
|                    |       | M3       | —                           | —                       | —                                 | —                           | —                       | —                                 |
|                    | 28 日目 | ホスネツピタント | 4,134±822                   | 0.05±0.00               | 708±16                            | 5,811±3,629                 | 0.05±0.00               | 1,060±577                         |
|                    |       | NETU     | 821±82                      | 0.53±0.67               | 6,689±2,874                       | 696±221                     | 0.18±0.12               | 4,853±2,530                       |
|                    |       | M1       | 281±37                      | 4.13±5.48               | 8,070±3,107                       | 210±85                      | 4.00±3.46               | 5,929±2,589                       |
| M2                 |       | 140±42   | 1.00±0.00                   | 1,298±242               | 110±58                            | 2.00±0.00                   | 907±626                 |                                   |
| 3.57               | 1 日目  | ホスネツピタント | 5,667±2,311                 | 0.05±0.00               | 956±304                           | 5,121±1,943                 | 0.05±0.00               | 899±416                           |
|                    |       | NETU     | 1,627±203                   | 0.25±0.00               | 8,077±632                         | 1,975±2,142                 | 0.27±0.23               | 6,904±3,174                       |
|                    |       | M1       | 273±46                      | 13.3±9.24               | 5,563±1,353                       | 239±183                     | 13.30±9.24              | 4,508±3,593                       |
|                    |       | M2       | 330±134                     | 1.67±0.58               | 1,858±580                         | 225±146                     | 1.70±0.58               | 1,323±1,136                       |
|                    |       | M3       | 32±10                       | 6.00±3.46               | 356±190                           | 31±20                       | 8.00±0.00               | 504±602                           |
|                    | 28 日目 | ホスネツピタント | 11,347±591                  | 0.05±0.00               | 1,912±110                         | 10,932±5,132                | 0.05±0.00               | 1,786±874                         |
|                    |       | NETU     | 3,410±268                   | 0.20±0.26               | 20,540±1,819                      | 2,540±781                   | 0.18±0.12               | 13,468±5,431                      |
|                    |       | M1       | 980±27                      | 3.50±3.97               | 34,325±7,061                      | 698±321                     | 5.50±4.33               | 23,074±14,466                     |
|                    |       | M2       | 487±112                     | 2.00±0.00               | 4,888±1,630                       | 308±184                     | 1.67±0.58               | 3,334±1,724                       |
|                    |       | M3       | 71±5                        | 2.67±1.15               | 1,643±46                          | 50±27                       | 5.33±2.31               | 842±475                           |
| 11.9               | 1 日目  | ホスネツピタント | 10,968±2,232                | 0.05±0.00               | 1,969±499                         | 8,112±1,721                 | 0.05±0.00               | 1,311±315                         |
|                    |       | NETU     | 5,490±1,875                 | 0.18±0.12               | 30,998±6,474                      | 5,206±1,829                 | 0.27±0.23               | 23,997±5,189                      |
|                    |       | M1       | 1,153±233                   | 18.67±9.24              | 21,343±2,995                      | 753±130                     | 13.30±9.24              | 15,309±3,644                      |
|                    |       | M2       | 1,391±423                   | 1.33±0.58               | 8,698±4,230                       | 950±139                     | 1.17±0.76               | 5,352±1,432                       |
|                    |       | M3       | 134±60                      | 17.33±11.55             | 2,228±346                         | 67±13                       | 6.67±2.31               | 1,187±213                         |
|                    | 28 日目 | ホスネツピタント | 18,630±2,541                | 0.05±0.00               | 2,858±310                         | 13,557±1,003                | 0.05±0.00               | 2,160±27                          |
|                    |       | NETU     | 6,861±2,333                 | 1.00±0.87               | 85,719±62,550                     | 4,087±433                   | 0.20±0.26               | 77,957±18,044                     |
|                    |       | M1       | 6,840±4,810                 | 0.33±0.29               | 176,484±154,579                   | 4,202±1,372                 | 17.33±26.63             | 141,875±20,729                    |
|                    |       | M2       | 700±230                     | 1.50±0.87               | 12,973±10,733                     | 728±193                     | 1.67±0.58               | 9,502±4,018                       |
|                    |       | M3       | 262±35                      | 1.42±1.01               | 6,512±1,874                       | 164±50                      | 1.17±0.76               | 3,738±1,302                       |

各時点 3 例の血漿中濃度から算出した平均値±標準偏差、—：未算出

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラットにおける組織分布（CTD 4.2.2.3.5）

雌雄アルビノラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 5.9 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 1、6、24、72、216 及び 336 時間後における各組織中<sup>4)</sup>の放射能濃度が検討された。放射能濃度は雌雄共にほぼすべての組織において投与 24 時間後までに最高値を示し、その後、経時的に減少した。また、雌雄ともにほぼすべての組織において血液中よりも高い放射能曝露が認められ、雄ではハーダー氏腺、下垂体及び肺で、雌ではハーダー氏腺、マイボーム腺及び肺で特に高い放射能濃度を示した。各組織における曝露について、下垂体は雌より雄で 3 倍以上高く、白色脂肪は雄より雌で 3 倍以上高かったが、それ以外の組織における曝露は雌雄で同程度であった。

雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5.9 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 24 時間後における各組織中<sup>5)</sup>の放射能濃度が検討された。眼球及びぶどう膜において、アルビノラットと比較して 4～5 倍高い放射能の曝露が認められ、メラニンへの結合が示唆された。申請者は、以下の点を考慮すると、メラニン含有組織への分布が、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと説明している。

<sup>4)</sup> 血液、下顎リンパ節、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、脳、脈絡叢、松果体、脊髄、副腎、下垂体、胸腺、甲状腺、眼窩外涙腺、眼瞼/マイボーム腺、ハーダー氏腺、眼窩内涙腺、粘液腺、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、精巣上体（雄）、包皮腺（雄）、前立腺（雄）、精囊（雄）、精巣（雄）、卵巣（雌）、子宮（雌）、骨格筋、心筋、舌、骨髄、眼、肺、鼻粘膜、脾臓、皮膚、脾臓、歯髄、膀胱、ぶどう膜及び胃

<sup>5)</sup> 血液、下顎リンパ節、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、脳、脈絡叢、松果体、脊髄、副腎、下垂体、胸腺、甲状腺、眼窩外涙腺、眼瞼/マイボーム腺、ハーダー氏腺、眼窩内涙腺、粘液腺、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、骨格筋、心筋、舌、骨髄、眼、肺、鼻粘膜、脾臓、皮膚、脾臓、歯髄、膀胱、ぶどう膜及び胃

- ・ イヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、メラニン含有組織である眼、皮膚等では投与部位反応を除き毒性所見は認められていないこと。
- ・ 国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬との因果関係が否定できない眼及び皮膚に関する有害事象は認められなかったこと（7.2.1 及び 7.2.2 参照）。

#### 4.2.2 タンパク結合（CTD 4.2.2.3.2 及び 4.2.2.3.3）

イヌ、ラット及びスナネズミの血漿を用いて、NETU（イヌ：79.3～13,400 ng/mL、ラット：78.5～13,300 ng/mL、スナネズミ：9.73～855 ng/mL）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 99.6～99.8%、99.4～99.7%及び 99.4～99.6%であった。

また、イヌ及びラットの血漿を用いて、M1（イヌ：247～5,890 ng/mL、ラット：124～2,580 ng/mL）、M2（イヌ：118～2,460 ng/mL、ラット：120～2,490 ng/mL）及び M3（イヌ：118～2,320 ng/mL、ラット：108～2,330 ng/mL）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ M1 では 99.2～99.5%及び 99.5～99.8%、M2 では 97.4～98.2%及び 98.4～99.5%、M3 では 98.8～99.0%及び 95.7～97.8%であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。

#### 4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3.2 及び 4.2.2.3.3）

イヌ及びラットの血液を用いて NETU（イヌ：55.1～2,990 ng/mL、ラット：49.0～13,700 ng/mL）の血球移行性が検討され、血液／血漿濃度比はそれぞれ 0.76～0.80 及び 0.76～0.99 であったことから、申請者は、NETU の血球への結合は可逆的であると説明している。

また、イヌ及びラットの血液を用いて、M1（イヌ：621～5,880 ng/mL、ラット：126～2,480 ng/mL）、M2（イヌ：133～2,490 ng/mL、ラット：69.5～2,470 ng/mL）及び M3（イヌ：358 ng/mL、ラット：346 ng/mL）の血球移行性が検討された。イヌ及びラットの血液／血漿濃度比の平均値は、それぞれ M1 では 0.73～0.84 及び 0.93～1.19、M2 では 0.65～0.67 及び 0.69～0.83、M3 では 0.75 及び 0.84 であった。

#### 4.2.4 ラットにおける胎盤通過（CTD 4.2.2.3.6）

妊娠ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5.9 mg/kg を妊娠 12 日目及び 18 日目に単回静脈内投与したときの、投与 168 時間後及び投与 24 時間後までの母動物及び胎児の組織中<sup>6)</sup> 放射能濃度が測定された。妊娠 12 日目のラットでは、投与 1～168 時間後に母動物血液中放射能の 0.29～0.75 倍に相当する濃度の放射能が胎児に認められ、また、妊娠 18 日目のラットでは、投与後 1～24 時間に母動物血液中放射能の 0.53～0.71 倍の濃度の放射能が胎児に認められた。以上より、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

#### 4.2.5 ラットにおける脳への移行（CTD 4.2.2.2.2 及び 4.2.3.2.5）

雄性ラットに、本薬又は NETU を等モル量で単回静脈内投与したときの、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の脳中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬静脈内投与後、脳中では主に NETU が認められたが、脳中 NETU 濃度は血漿中 NETU 濃度（4.1.1 表 5 参照）よりも若干低く推移した。

<sup>6)</sup> 母体では副腎、血液、大脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、乳腺、卵巣、胎盤及び子宮、胎児では、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺及び全身。

表 9 本薬又は NETU を単回静脈内投与したときの脳中薬物動態パラメータ

| 投与物質 | 投与量<br>(mg/kg) | 測定対象     | C <sub>max</sub><br>(ng/g) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-last</sub><br>(ng・h/g) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------|----------------|----------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 本薬   | 11.9           | ホスネツピタント | 4.33                       | 0.25                    | 2.11                              | NC                      |
|      |                | NETU     | 1,335                      | 2                       | 19,073                            | 11.5                    |
|      |                | M1       | 472                        | 24                      | 7,508                             | NC                      |
|      |                | M2       | —                          | —                       | —                                 | —                       |
|      |                | M3       | 27.5                       | 8                       | 551                               | NC                      |
| NETU | 10.0           | NETU     | 12,720                     | 0.083                   | 39,622                            | 5.2                     |
|      |                | M1       | 377                        | 24                      | 6,281                             | NC                      |
|      |                | M2       | —                          | —                       | —                                 | —                       |
|      |                | M3       | —                          | —                       | —                                 | —                       |

各時点 3 例、—：いずれの時点も定量下限未満であったため未算出、NC：Not calculable（算出不能）

また、雌雄ラットに本薬を 4 週間反復静脈内投与したときの、29 日目（最終投与日）の投与 1 時間後のホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の脳中濃度は表 10 のとおりであった。

表 10 ラットに 4 週間反復静脈内投与したときの脳中濃度 (ng/g)

| 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 例数 | 測定時点  | 測定対象     | 投与 1 時間後の脳中濃度     |       |
|--------------------|----|-------|----------|-------------------|-------|
|                    |    |       |          | 雄                 | 雌     |
| 3.57               | 10 | 29 日目 | ホスネツピタント | BLQ               | BLQ   |
|                    |    |       | NETU     | 562               | 774   |
|                    |    |       | M1       | 413               | 402   |
|                    |    |       | M2       | BLQ               | BLQ   |
|                    |    |       | M3       | 21                | 17    |
| 11.90              | 10 | 29 日目 | ホスネツピタント | 107 <sup>a)</sup> | BLQ   |
|                    |    |       | NETU     | 1,317             | 2,284 |
|                    |    |       | M1       | 989               | 1,171 |
|                    |    |       | M2       | BLQ               | BLQ   |
|                    |    |       | M3       | 49                | 57    |
| 35.68              | 10 | 29 日目 | ホスネツピタント | BLQ               | BLQ   |
|                    |    |       | NETU     | 4,557             | 6,489 |
|                    |    |       | M1       | 3,408             | 3,725 |
|                    |    |       | M2       | BLQ               | BLQ   |
|                    |    |       | M3       | 140               | 201   |

平均値、BLQ：：Below limit of quantitation（定量下限未満）

a) 1 例の個別値

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2 及び 4.2.2.4.4）

ヒト、イヌ及びラットの肝ミクロソームを用いて、ホスネツピタント（0.5 µmol/L）を NADPH 存在下又は非存在下で 1 時間インキュベートした結果、主代謝物として NETU が検出された。また、ヒト肝、腎、肺及び小腸 S9 フラクションを用いて、ホスネツピタント（0.5 µmol/L）を NADPH 存在下又は非存在下で 2 時間インキュベートした結果、NADPH 存在下又は非存在下のいずれにおいても、全ての S9 フラクションで、ホスネツピタント濃度が概ね時間依存的に減少し、これに対応した NETU 濃度の時間依存的な上昇が認められた。一方、緩衝液のみでホスネツピタントをインキュベーションした場合は、NETU の生成は認められなかったことから、ヒト肝、腎、肺及び小腸 S9 において、ホスネツピタントは NADPH 非依存的に酵素による加水分解を受けることが示唆された。

さらに、ホスネツピタント（20 µmol/L）をヒト、イヌ及びラット肝細胞において 4 時間インキュベーションした結果、すべての種において、主な代謝物として NETU に加え M1、M2 及び M3 が認められた。

### 4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合（CTD 4.2.2.4.7）

雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5.9 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中、尿中、糞中及び胆

汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。

投与後 1、6 及び 24 時間後の血漿において、NETU が放射能濃度のそれぞれ 76%、63%及び 41%、M1 及び M4 (NETU の脱メチル N-オキシド体) の総和 (大部分が M1) がそれぞれ 4%、18%及び 40%、M2 が 4~7%、M3 が 1~3%認められた。また、投与 24 時間後までに尿中に排泄された放射能は投与量の 0.2% 未満であり、そのうち 28%が M2 であった。投与 120 時間後までの糞中に排泄された放射能は投与量の 76%であり、NETU、M1、M3 及び N-脱メチル脱エチレン (ピペラジン環) 体は、それぞれ投与量の 8.7%、9.4%、1.9%及び 10.2%認められた。糞中に M2 は検出され、M4 は検出されなかった。投与 72 時間後までの胆汁中に排泄された放射能は投与量の 35%であり、ホスネツピタント、NETU、M1、M2、M3、M4、二水酸化体及び N-脱メチル脱エチレン (ピペラジン環) 体は、それぞれ投与量の 1.5%、2.8%、0.5%、7.0%、1.1%、0.3%、2.5%及び 1.6%認められた。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 ラットにおける尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1 及び 4.2.2.5.2)

雄性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5.9 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 0.64%及び 81.8%であった。

また、胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5.9 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 72 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 0.59%、16.5%及び 35.1%であった。

##### 4.4.2 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.6)

分娩後 11 日目の雌性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5.9 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 1、6、24、48、96 及び 168 時間後の乳汁中放射能濃度が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値 (9,919 ng/mL、血漿中放射能濃度の 7.7 倍) を示した後、経時的に低下した。ラットにおいて、本薬は静脈内投与後に乳汁中へ移行することが示された。

#### 4.R 機構における審査の概略

##### 4.R.1 ホスネツピタントから NETU への変換について

申請者は、本薬静脈内投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

ラット、イヌ及びサルに本薬を静脈内投与後、ホスネツピタントは血漿中から速やかに消失し、活性本体である NETU は本薬投与直後に  $C_{\max}$  に達したことから (4.1 参照)、いずれの種においてもホスネツピタントは生体内で速やかに NETU に変換されることが示された。また、等モル用量の本薬と NETU を静脈内投与したときの NETU の曝露量 ( $C_{\max}$  及び AUC) は同程度であったことから、本薬投与後、ほぼ全てのホスネツピタントが NETU に変換されていると考えられた。ホスネツピタントから NETU への変換の機序は、ホスネツピタントのホスファターゼによる脱リン酸化、その後の生理学的 pH における分解により NETU が生成すると考えられている (J Pharm Sci 1999; 88: 922-7)。ホスネツピタントを各種生体試料とインキュベーションした *in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) においても、ホスネツピタントから NETU への変換の程度に明らかな種差はないこと、CYP は関与しないこと及び変換は肝臓に限らず複数の組織で生じることが示唆された。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。



## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、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試験（*in vitro* 溶血性試験、皮膚感作性試験、抗原性試験、光毒性試験及び不純物の毒性試験）が実施された。なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験において 5% グルコース溶液が溶媒として用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験の初回投与後の所見から、本薬の急性毒性が評価された（表 11）。本薬投与による急性症状として、ラットにおいて嗜眠、呼吸困難、腹臥位等が認められた。イヌにおいて急性症状は認められなかった。概略の致死量は、静脈内投与時にラットで 107.05 mg/kg、イヌで 35.68 mg/kg 超と判断された。

表 11 急性毒性評価

| 試験系                     | 投与経路 | 用量 (mg/kg)                     | 主な所見                                                                                          | 概略の致死量 (mg/kg) | 添付資料 CTD        |
|-------------------------|------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| 雌雄ラット (Wistar Hannover) | 静脈内  | 0, 11.90, 35.68, 71.36, 107.05 | 急性毒性について 2 週間予備試験より評価<br>死亡又は切迫屠殺：107.05（雄 1/1 例）<br>痙攣<br>≥ 71.36：嗜眠、呼吸困難、腹臥位<br>107.05：頻回呼吸 | 107.05         | 参考<br>4.2.3.2.1 |
| 雌雄イヌ (ビーグル)             | 静脈内  | 0, 3.57, 11.90, 23.78, 35.68   | 急性毒性について 2 週間予備試験より評価<br>毒性所見なし                                                               | > 35.68        | 参考<br>4.2.3.2.3 |

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット（2 及び 4 週間）及びイヌ（2 及び 4 週間）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。主な所見として、ラットで小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝細胞壊死又は炎症は認められなかったため、毒性とは判断されていない。

なお、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験での無毒性量（35.68 mg/kg）におけるホスネツピタント及び NETU の曝露量（4.1.2 表 7 参照）は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の曝露量（6.2.3 表 19 参照）と比較して、ホスネツピタントの  $C_{max}$  で 8.45/6.78 倍（雄/雌）及び AUC で 1.02/0.71 倍（雄/雌）、NETU の  $C_{max}$  で 4.66/4.88 倍（雄/雌）及び AUC で 2.87/3.89 倍（雄/雌）であった。また、イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量（11.90 mg/kg/日）におけるホスネツピタント及び NETU の曝露量（4.1.2 表 8 参照）は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の曝露量（6.2.3 表 19 参照）と比較して、ホスネツピタントの  $C_{max}$  で 2.21/1.60 倍（雄/雌）及び AUC で 0.67/0.50 倍（雄/雌）、NETU の  $C_{max}$  で 6.80/4.05 倍（雄/雌）及び AUC で 5.62/5.11 倍（雄/雌）であった。

表 12 反復投与毒性試験

| 試験系                        | 投与経路 | 投与期間                          | 用量 (mg/kg)             | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                              | 無毒性量 (mg/kg)        | 添付資料 CTD  |
|----------------------------|------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
| 雌雄ラット<br>(Wistar Hannover) | 静脈内  | 2 週<br>(1 回/日)<br>+<br>休薬 2 週 | 0、3.57、<br>11.90、35.68 | 死亡：35.68 (雄 1/30 例) <sup>a)</sup><br><br>≥3.57：タンパク尿 (雌)<br>≥11.90：投与部位の痂皮・潰瘍 (雌)、体重の低値 (雄)、好酸球の高値、白血球・好中球・単球・好塩基球・大型非染色性細胞の高値 (雌)、血中 ALT・コレステロール・総タンパクの高値 (雌)、血中総ビリルビン・グルコース・尿素の低値 (雌)、ケトン尿 (雄)<br>35.68：摂餌量の低値、血中クレアチニンの高値 (雄)、肝臓重量の高値、小葉中心性肝細胞肥大<br><br>回復性：あり | 11.90 <sup>b)</sup> | 4.2.3.2.2 |
| 雌雄ラット<br>(Wistar Hannover) | 静脈内  | 4 週<br>(1 回/日)<br>+<br>休薬 2 週 | 0、3.57、<br>11.90、35.68 | 死亡：35.68 (雌雄各 1/27 例) <sup>a)</sup><br><br>≥11.90：血中ビリルビンの低値、肝臓重量の高値・小葉中心性肝細胞肥大<br>35.68：尾部の痂皮、摂餌量の低値、胸腺重量の低値 (雄)、胸腺皮質の萎縮 (雄) <sup>c)</sup><br><br>回復性：あり                                                                                                         | 35.68               | 4.2.3.2.5 |
| 雌雄イヌ<br>(ビーグル)             | 静脈内  | 2 週<br>(1 回/日)<br>+<br>休薬 2 週 | 0、1.19、<br>3.57、11.90  | 毒性変化なし                                                                                                                                                                                                                                                            | 11.90               | 4.2.3.2.4 |
| 雌雄イヌ<br>(ビーグル)             | 静脈内  | 4 週<br>(1 回/日)<br>+<br>休薬 2 週 | 0、1.19、<br>3.57、11.90  | ≥1.19：胸腺重量の低値 (雌) <sup>c)</sup><br>11.90：体重・摂餌量の低値、胸腺皮質の萎縮・リンパ球の多巢性の壊死 <sup>c)</sup><br><br>回復性：あり                                                                                                                                                                | 11.90               | 4.2.3.2.6 |

a) 同群の他の動物において死亡又は瀕死に至る可能性のある毒性は認められておらず、本薬投与との関連性は低いと判断されている。

b) 35.68 mg/kg/日群において、血液学的及び血液生化学的検査の変化の程度が大きいこと等に基づき判断されている。

c) 非特異的なストレス性変化を反映している所見と判断されている。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた末梢血多染色性赤血球小核試験が実施された (表 13)。いずれの試験でも陰性の結果が得られており、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

表 13 遺伝毒性試験

| 試験の種類        |                        | 試験系                                      | S9<br>(処理)     | 濃度 (µg/plate 又は µg/mL)<br>用量 (mg/kg/日)                    | 試験成績 | 添付資料<br>CTD |
|--------------|------------------------|------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|------|-------------|
| in vitro     | 細菌を用いる<br>復帰突然変異試験     | ネズミチフス菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 | －/＋            | 0 <sup>a)</sup> 、283、565、1,130、2,260、4,520                | 陰性   | 4.2.3.3.1.1 |
|              |                        | 大腸菌：WP2uvrA                              |                |                                                           |      |             |
|              | 哺乳類培養細胞を用いる<br>染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球                                | －<br>(3、24 時間) | 0 <sup>a)</sup> 、3.53、7.06、14.1、28.3、56.5、<br>113、226、452 | 陰性   | 4.2.3.3.1.7 |
| ＋<br>(24 時間) |                        |                                          |                |                                                           |      |             |
| in vivo      | げっ歯類を用いる<br>小核試験       | 雄ラット (SD)<br>末梢血多染色赤血球                   |                | 0、26.8、53.5、107.0<br>(静脈内、2 回)                            | 陰性   | 4.2.3.3.2.1 |

a) DMSO

### 5.4 がん原性試験

本薬は、臨床において、抗悪性腫瘍剤の化学療法レジメンに応じた各投与サイクルの初回投与前に 1 回静脈内投与される医薬品であることから、医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて (平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号) に基づき、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 14)。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、恥骨の未骨化、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、吸収胚数及び死亡胎児数の高値並びに小型胎児、ラットを用いた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において、F<sub>1</sub> 出生児の発達遅延が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に対する無毒性量 (11.9 mg/kg/日) におけるホスネツピタントの曝露量 (C<sub>max</sub> : 120 ng/mL 及び AUC<sub>0-t</sub> : 算出できなかった) 及び NETU の曝露量 (C<sub>max</sub> : 3,386 ng/mL 及び AUC : 12,774 ng·h/mL) は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときの曝露量 (6.2.3 表 19 参照) と比較して、ホスネツピタントの C<sub>max</sub> で 0.01 倍、NETU の C<sub>max</sub> で 3.36 倍及び AUC で 0.84 倍であった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に対する無毒性量 (11.9 mg/kg/日) におけるホスネツピタントの曝露量 (C<sub>max</sub> : 109,870 ng/mL 及び AUC<sub>0-t</sub> : 56,367 ng·h/mL) 及び NETU の曝露量 (C<sub>max</sub> : 948 ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> : 3,511 ng·h/mL) は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときの曝露量 (6.2.3 表 19 参照) と比較して、ホスネツピタントの C<sub>max</sub> で 13 倍及び AUC で 13.2 倍、NETU の C<sub>max</sub> で 0.94 倍及び AUC で 0.23 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

| 試験の種類                 | 試験系                    | 投与経路 | 投与期間                                | 用量 (mg/kg)            | 主な所見                                                                                                                                                                                                          | 無毒性量 (mg/kg)                                        | 添付資料 CTD    |
|-----------------------|------------------------|------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験     | 雄ラット (Wistar Hannover) | 静脈内  | 雄 : 交配前 4 週～交配期間 (合計 6～7 週間、1 回/日)  | 0, 3.57, 11.90, 35.68 | 親動物<br>≥ 3.57 : 前立腺重量の低値 <sup>a)</sup><br>≥ 11.90 : 体重の低値、<br>35.68 : 精巣上体重量の低値 <sup>a)</sup><br>精子パラメータに影響なし                                                                                                 | 親動物 (一般毒性) : 35.68<br>親動物 (生殖能) : 35.68             | 4.2.3.5.1.1 |
|                       | 雌ラット (Wistar Hannover) | 静脈内  | 雌 : 交配 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/日)          | 0, 3.57, 11.90, 35.68 | 親動物<br>死亡 : 35.68 (1/24 例)<br>35.68 : 体重の低値<br>受胎能に影響なし                                                                                                                                                       | 親動物 (一般毒性) : 35.68<br>親動物 (生殖能) : 35.68             |             |
| 胚・胎児発生試験              | 雌ラット (Wistar Hannover) | 静脈内  | 妊娠 6～17 日 (1 回/日)<br>帝王切開 : 妊娠 20 日 | 0, 3.57, 11.90, 35.68 | 母動物 : 35.68 : 体重増加抑制、体重・摂餌量の低値<br>胎児 : 35.68 : 恥骨の未骨化                                                                                                                                                         | 母動物 (一般毒性)、<br>胚・胎児発生 : 11.90                       | 4.2.3.5.2.2 |
|                       | 雌ウサギ (NZW)             | 静脈内  | 妊娠 6～19 日 (1 回/日)<br>帝王切開 : 妊娠 29 日 | 0, 2.83, 5.65, 11.30  | 母動物 : 11.30 : 体重増加抑制 (妊娠 15 日のみ)<br>胎児 : ≥ 5.65 : 吸収胚・死亡胎児数の高値<br>11.30 : 小型胎児                                                                                                                                | 母動物 (一般毒性) : 11.30<br>胚・胎児発生 : 2.83                 | 4.2.3.5.2.5 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット (Wistar Hannover) | 静脈内  | 母動物 : 妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)        | 0, 3.57, 11.90, 35.68 | 母動物 : 死亡 : 35.68 (1/24 例) <sup>b)</sup><br>35.68 : 尾部 (投与部位) の痂皮・腫脹・落屑・擦傷・潰瘍・黒色、体重・摂餌量の低値、着床数の低値、仔の損失の高値<br>F <sub>1</sub> 出生児 : 35.68 : 身体発達 (耳介展開・聴覚性驚愕反射・眼瞼開存) の完了遅延、体重の低値、<br>F <sub>1</sub> 出生児の交配能に影響なし | 母動物 (一般毒性) : 11.90<br>F <sub>1</sub> 出生児の発生 : 11.90 | 4.2.3.5.3.1 |

a) 媒体群と比較して顕著な差がないこと及び病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 出産後 4 日に投与部位 (尾部) の黒色及び痂皮が認められ安楽殺された。

## 5.6 局所刺激性試験

ラット及びウサギを用いた局所刺激性試験、ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び摘出ウシ角膜試験が実施された（表 15）。ウサギを用いた局所刺激性試験において、傍静脈内投与で刺激性反応が認められたが、他の投与経路では病理組織学的所見を含む重篤な所見は認められなかったことから、本薬の局所忍容性は良好と判断された。

表 15 局所刺激性試験

| 試験の種類           | 試験系        | 試験方法                                                                                                                              | 主な所見                                         | 添付資料 CTD     |
|-----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|
| 局所刺激性試験         | 雌ラット (SD)  | 本薬 0.9 mg/mL を 2 mL、1 日 1 回 1 週間反復静脈内投与（尾静脈）し、最終投与 24 時間後の投与部位の病理組織学的検査も含む局所忍容性を評価                                                | 影響なし                                         | 参考 4.2.3.6.2 |
|                 | 雌ラット (SD)  | 本薬 0.9 mg/mL（媒体：5%グルコース、10%カプチゾール及び 8%ポリソルベート 80）を 2 mL、1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与（尾静脈）し、局所忍容性を評価                                        | 影響なし                                         | 参考 4.2.3.6.3 |
|                 | 雄ウサギ (NZW) | 本薬 11.8 mg/mL（媒体：5%グルコース、0.01% EDTA）を 0.5 mL（静脈内及び動脈内）又は 0.2 mL（傍静脈）、単回投与（耳静脈内、傍静脈又は動脈内）し、8 日間の観察及び観察期間後の投与部位の病理組織学的検査も含む局所忍容性を評価 | 傍静脈投与で紅斑、痂皮形成、表皮過形成、慢性炎症、限局性出血及び真皮の浮腫が認められた。 | 4.2.3.6.4    |
| 皮膚刺激性試験         | 雌ウサギ (NZW) | 本薬 11.8 mg/mL（媒体：5%グルコース及び 0.01% EDTA）を 0.5 mL/部位で背部皮膚に 4 時間塗布後、1、24、48 及び 72 時間に評価                                               | 影響なし                                         | 4.2.3.6.5    |
| 摘出ウシ角膜試験 (BCOP) | 摘出ウシ角膜     | 本薬 11.8 mg/mL を角膜に 10 分間曝露後、2 時間インキュベーションし、角膜の不透明度及び透過性を評価                                                                        | 角膜の不透明度及び透過性に影響なし                            | 4.2.3.6.7    |

## 5.7 その他の試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験及び抗原性試験が実施された（表 16）。本薬は溶血性及び皮膚感作性を示さないと判断された。*In vitro* 光毒性試験において光毒性を示唆されたが、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において光毒性に関連する副作用の発現は認められなかったことから、本薬が臨床使用時に光毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 16 光毒性試験

| 試験の種類                    | 試験系                     | 試験方法                                                                                                              | 主な所見               | 添付資料 CTD     |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| <i>in vitro</i> 溶血性試験    | ヒト全血                    | 本薬 7.1～452 µg/mL 又は NETU 7.8～500 µg/mL をヒト全血に添加して 37°C で 10 分間インキュベート後、溶血性を評価                                     | 溶血性なし              | 参考 4.2.3.6.8 |
| 皮膚感作性試験 (maximization 法) | 雌モルモット (Dunkin-Hartley) | 本薬とアジュバントの懸濁液を皮内投与し、1 週間後に本薬を局所塗布して感作性を評価                                                                         | 感作性なし              | 4.2.3.6.6    |
| 抗原性試験                    | 雄モルモット (Dunkin-Hartley) | 本薬 47 mg/kg/日を 7 日間反復腹腔内投与して 11 日間休薬後、本薬 11.8 mg/kg を単回静脈内投与して 30 分、1 時間及び 24 時間後のアナフィラキシー反応の有無を評価                | アナフィラキシー反応なし       | 4.2.3.7.1.1  |
|                          | 雄モルモット (Dunkin-Hartley) | 本薬 29.4 mg/kg/日を週 1 回 3 週間反復皮下投与して 2 週間休薬後、動物から採取した血清を皮内投与し、さらに 4 及び 24 時間後に青色色素と混合した血清を単回静脈内投与し、アナフィラキシー反応の有無を評価 | アナフィラキシー反応なし       | 4.2.3.7.1.2  |
| <i>in vitro</i> 光毒性試験    | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3     | 本薬 7.1～904 µg/mL を添加し、UVA 照射下で 1 時間インキュベートし、約 18～22 時間後に細胞毒性を評価                                                   | 光毒性あり (光刺激係数：2.50) | 4.2.3.7.7.1  |

### 5.7.1 不純物の毒性試験

本薬の潜在的な不純物の遺伝毒性を評価することを目的として、不純物A\*、不純物B\*、不純物C\* 及び

不純物D\* の細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。不純物C\* 及び不純物D\*の細菌を用いる復帰突然変異試験において、陰性の結果が得られた。不純物A\*及び 不純物B\* の細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性の結果が得られたことから、不純物A\*、不純物B\* 及び 不純物B\* の■■■■である不純物E\*の限度値は、『「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について』（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627第 1 号）に示されている毒性学的懸念の閾値に基づく許容摂取量である 500 ppm（120 µg/日）に設定されている。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の毒性評価に特段の問題は認められないと判断した。

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、妊娠する可能性のある女性及び授乳婦への投与について

申請者は、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、35.68 mg/kg/日群で胎児の恥骨の未骨化及び母動物の摂餌量の低値並びに体重増加抑制が認められた（5.5 表 14 参照）。妊娠中期に母動物の栄養状態が悪化した可能性があることから、恥骨の未骨化は二次的な影響であると考えられるが、本薬の直接作用の可能性もある。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、吸収胚及び胎児死亡数の高値、並びに小型胎児が認められた。ラット及びウサギにおいて、本薬の投与により明らかな胎児への直接的な影響は認められていないものの、2 種ともに、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の曝露量を下回る曝露量で母動物及び胎児に影響が認められたことから、ヒトにおいても直接胎児に影響を及ぼす可能性は否定できない。

また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、本薬 35.68 mg/kg/日群で母動物の摂餌量の低値が認められ、当該用量におけるホスネツピタントの曝露量（妊娠 6 日  $C_{max}$ : 168.5 ng/mL、 $AUC_{0-t}$ : 算出できなかった）及び NETU の曝露量（妊娠 6 日  $C_{max}$ : 3,809 ng/mL、 $AUC_{0-t}$ : 17,366 ng·h/mL）は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を点滴静注したときの NETU の曝露量（6.2.3 表 19 参照）と比較して、ホスネツピタントの  $C_{max}$  で 0.02 倍、NETU の  $C_{max}$  で 3.8 倍及び AUC で 1.1 倍であった。そのうち、状態悪化を示した母動物 2 例では、乳汁を摂取した兆候がない出生児、出生児の死亡、体重の低値及び発育遅延が認められた。一方、状態悪化を示さなかった母動物 2 例では、出生児全例に変化は認められず、出生児の平均体重の低値が認められたものの顕著ではなく、明らかな発育遅延は認められなかった。以上より、仔の損失の高値及び離乳前の発育遅延は、本薬の母動物への影響を介した二次的な影響である可能性が高いと判断した。なお、本薬は哺育中の雌ラットにおいて本薬関連物質が血漿中濃度よりも高い濃度で乳汁中に移行することが確認されている（4.4.2 参照）。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌と設定し、妊娠する可能性のある女性には本薬投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行う旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、授乳婦については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された国内臨床試験では凍結乾燥製剤が用いられた。なお、申請製剤は、国内第 I 相試験（10057050 試験）、国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）で用いられた製剤と、含有成分及び含量が同一の液剤であり、投与時の溶液組成及び物性は同一である。

血漿中及び尿中におけるホスネツピタント<sup>7)</sup>及び NETU、M1、M2 及び M3 濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定された。ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中濃度の定量下限値はそれぞれ 2.0 ng/mL、2.0 ng/mL、2.0 ng/mL、1.9 ng/mL 及び 1.9 ng/mL、NETU、M1、M2 及び M3 の尿中濃度の定量下限値はいずれも 0.1 µg/mL であった。

#### 6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

##### 6.1.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3.1～4.2.2.3.3）

ヒト血漿にホスネツピタント（1～10 µmol/L）、NETU（9.13～1,300 ng/mL）、M1（121～2,540 ng/mL）、M2（115～2,500 ng/mL）及び M3（114～2,070 ng/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率は、それぞれ 92.14～94.86%、99.54～99.73%、99.03～99.19%、97.5～97.8%及び 99.05～99.19%であった。いずれも検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。

また、ヒト血清アルブミン溶液及び α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク溶液に NETU（20.3～2,290 ng/mL 及び 17.6～1,810 ng/mL）を添加したときの血清タンパク結合率は、それぞれ 97.0～97.3%及び 89.0～96.2%であり、NETU はヒト血漿においてアルブミン及び α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク質に結合すると考えられた。

##### 6.1.1.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3.2～4.2.2.3.4）

ヒトの血液を用いてホスネツピタント（0.1～10 µmol/L）及び NETU（52.0～994 ng/mL）、M1（124～2,460 ng/mL）、M2（73.8～2,500 ng/mL）及び M3（352 ng/mL）の血球移行性が検討され、血液／血漿濃度比は、それぞれ 0.4～0.6、0.68～0.70、1.08～1.12、0.68～0.69 及び 0.62 であった。

##### 6.1.1.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の検討（CTD 4.2.2.4.5 及び 4.2.2.4.6）

組換えヒト CYP 酵素（CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に、NETU（1～5 µmol/L）を添加したときの代謝物が検討された。CYP3A4 により M1 及び M2 が生成した。その他の CYP 発現系では代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに、NETU（10 µmol/L）と各 CYP 分子種の阻害作用を有する薬剤<sup>8)</sup>を添加したとき、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の阻害作用を有する薬剤により、NETU のクリアランスが低下し、低下の程度は CYP3A 阻害剤で最も高かった。

以上より、申請者は、ヒトにおける NETU の代謝には主に CYP3A が寄与し、CYP2C9 及び CYP2D6

<sup>7)</sup> ホスネツピタントは血漿中濃度のみ検討された。

<sup>8)</sup> 以下が阻害剤として評価された。

CYP1A：フラフィリン、CYP2B6：チクロピジン、CYP2C8：トリメトプリム、CYP2C9：スルファフェナゾール、CYP2C19：ノートカトン、CYP2D6：キニジン、CYP3A：ケトコナゾール

も関与すると説明している。

#### 6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6.12 及び 4.2.2.6.13)

ヒト肝細胞と NETU (0.2~20 µmol/L)、M1 (0.02~2 µmol/L)、M2 (0.02~2 µmol/L) 及び M3 (0.02~2 µmol/L) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対する誘導作用が検討され、いずれの CYP 分子種に対しても酵素活性の誘導作用を示さなかった。

また、凍結ヒト肝細胞と NETU (1~50 µmol/L)、M1 (1~50 µmol/L)、M2 (1~50 µmol/L) 及び M3 (1~50 µmol/L) をインキュベートしたときの、CYP2B6 の酵素活性及び mRNA 発現量の変動が検討され、CYP2B6 の酵素活性の誘導作用を示さなかった。なお、M2 のみ 10 µmol/L で CYP2B6 の mRNA 発現量の増加が認められたが、1 µmol/L では誘導作用は認められなかった。

#### 6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6.1~6、4.2.2.6.10 及び 4.2.2.6.11)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種<sup>9)</sup> (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の酵素活性に対するホスネツピタント (0.3~1,000 µmol/L) の阻害作用が検討された。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種<sup>10)</sup> (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の酵素活性に対する NETU (0~100 µmol/L)、M1 (0~30 µmol/L) 及び M2 (0~30 µmol/L) の阻害作用、並びにヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種<sup>11)</sup> (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の酵素活性に対する NETU (0.3~100 µmol/L)、M1 (0.3~100 µmol/L)、M2 (0.3~100 µmol/L) 及び M3 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。

検討の結果、CYP3A に対する NETU の IC<sub>50</sub> は 5.9 µmol/L (ミダゾラム) 及び 1.7 µmol/L (テストステロン) であり、NETU は CYP3A (Ki 値: ミダゾラム 2.2 µmol/L 及びテストステロン 1.1 µmol/L) に対する阻害作用を示した。M1 についても、CYP3A に対する M1 の IC<sub>50</sub> は 0.51 µmol/L (ミダゾラム) 及び 0.70 µmol/L (テストステロン) であり、CYP3A (Ki 値: ミダゾラム 0.25 µmol/L 及びテストステロン 0.35 µmol/L) に対する阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対するホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の阻害作用について、検討された濃度範囲において IC<sub>50</sub> 値は算出されたものの、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタント及び NETU の曝露量 (6.2.3 参照) 等を踏まえると、臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。なお、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 は、CYP2C9 及び CYP3A に対して時間依存的阻害を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 UGT 分子種<sup>12)</sup> (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15) の酵素活性に対するホスネツピタント (0.1~300 µmol/L) の阻害作用が検討さ

<sup>9)</sup> 以下が基質として評価された。

CYP1A2: タクリン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>10)</sup> 以下が基質として評価された。なお、M1 及び M2 は CYP3A の酵素活性に対する阻害作用のみが検討された。

CYP1A2: タクリン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: プラザロール、CYP3A: ミダゾラム、テストステロン、ニフェジピン及びシンバスタチン

<sup>11)</sup> 以下が基質として評価された。なお、NETU は CYP2B6 及び CYP2C8 の酵素活性に対する阻害作用のみが検討された。

CYP1A2: タクリン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>12)</sup> 以下が基質として評価された。

UGT1A1: SN-38、UGT1A3: CDCA、UGT1A4: トリフルオペラジン、UGT1A6: セロトニン、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: ジドブジン、UGT2B15: オキサゼパム



れた。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、各 UGT 分子種<sup>13)</sup> (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B17) の酵素活性に対する NETU (0~200 µmol/L)、M1 (0~200 µmol/L)、M2 (0~200 µmol/L) 又は M3 (0~200 µmol/L) の阻害作用が検討された。

検討の結果、UGT2B7 及び UGT2B15 に対するホスネツピタントの IC<sub>50</sub> は、それぞれ 3.1 µmol/L 及び 6.1 µmol/L であり、阻害作用を有することが示唆されたが、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を点滴静注したときのホスネツピタントは速やかに NETU に変換されること (6.2.3 参照) を踏まえると、臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、UGT2B7 に対する NETU の IC<sub>50</sub> は 0.735 µmol/L であり、阻害作用を有することが示唆されたが、阻害強度の指標である R 値を踏まえると、臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 6.1.1.6 トランスポーター基質性の検討 (CTD 4.2.2.6.14~18)

MDR1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホスネツピタントは P-gp の基質ではないと考えられた。Caco-2 細胞を用いて、NETU (1~10 µmol/L) の P-gp の輸送が検討され、efflux ratio は 2 未満であり、P-gp 阻害剤<sup>14)</sup> の影響も受けなかったことから、NETU は P-gp の基質ではないと考えられた。MDR1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、M1 (3~30 µmol/L)、M2 (3~30 µmol/L) 又は M3 (3~30 µmol/L) の輸送が検討され、M2 の efflux ratio は 5.94~269.52 であり、P-gp 阻害剤<sup>15)</sup> 存在下では 1.29 であったことから、M2 は P-gp の基質であると考えられた。また、M1 及び M3 の efflux ratio は 2 未満であったことから、P-gp の基質ではないと考えられた。

BCRP を発現させた HEK293 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホスネツピタントは BCRP の基質ではないと考えられた。また、BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、NETU (3~30 µmol/L)、M1 (3~30 µmol/L)、M2 (3~30 µmol/L) 又は M3 (3~30 µmol/L) の輸送が検討され、NETU、M1、M2 及び M3 は BCRP の基質ではないと考えられた。

OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホスネツピタントは、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 の基質ではないと考えられた。また、OCT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、NETU (1~10 µmol/L)、M1 (1~10 µmol/L)、M2 (1~10 µmol/L) 又は M3 (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、NETU、M1、M2 及び M3 の efflux ratio は 2 未満であったことから、OCT1 の基質ではないと考えられた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホスネツピタントは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。また、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いて、NETU (1~10 µmol/L)、M1 (1~10 µmol/L)、M2 (1~10 µmol/L) 又は M3 (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、NETU、M1、M2 及び M3 の efflux ratio は 2 未満であったことから、いずれも OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

OATP2B1、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホスネツピタントは、OATP2B1、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

BSEP を発現させた HEK293 細胞を用いて、ホスネツピタント (1~10 µmol/L) の輸送が検討され、ホ

<sup>13)</sup> 以下が基質として評価された。

UGT1A1 : エストラジオール、UGT1A3 : エストラジオール、UGT1A6 : ナフトール、UGT1A9 : プロボフェール、

UGT2B7 : モルヒネ、UGT2B17 : テストステロン

<sup>14)</sup> ベラパミル (50 µmol/L) 及びシクロスポリン (12.5 µmol/L) が用いられた。

<sup>15)</sup> PSC833 (10 µmol/L) が用いられた。



スネツピタントは BSEP の基質ではないと考えられた。また、BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞を用いて、NETU (1~10  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (1~10  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討され、NETU、M1、M2 及び M3 は BSEP の基質ではないと考えられた。

#### 6.1.1.7 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6.14~15、4.2.2.6.18~19)

MDR1 を発現させたベシクルにホスネツピタント (0.07~50  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、P-gp に対する阻害作用<sup>16)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントが P-gp を阻害する可能性は低いことが示された。また、Caco-2 細胞に NETU (0.2~5  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、P-gp に対する阻害作用<sup>17)</sup>を検討した結果、5  $\mu\text{mol/L}$  では P-gp に対する阻害が認められた。さらに、MDR1 を発現させたベシクルに M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し P-gp に対する阻害作用<sup>18)</sup>を検討した結果、M1、M2 及び M3 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 5.0、8.0 及び 5.4  $\mu\text{mol/L}$  であり、M1、M2 及び M3 は P-gp に対する阻害作用を示した。

BCRP を発現させたベシクルにホスネツピタント (0.07~50  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、BCRP に対する阻害作用<sup>19)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントが BCRP を阻害する可能性は低いことが示された。また、BCRP を発現させたベシクルに NETU (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し BCRP に対する阻害作用<sup>20)</sup>を検討した結果、NETU、M1、M2 及び M3 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 6.0、8.6、22.6 及び 10.6  $\mu\text{mol/L}$  であり、NETU、M1、M2 及び M3 は BCRP に対する阻害作用を示した。各代謝物 (NETU、M1、M2 及び M3) の IC<sub>50</sub> 値に対して、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときの各代謝物の C<sub>max</sub> (6.2.3 表 19 参照) を算出した結果、NETU は BCRP を阻害する可能性が示唆された<sup>21)</sup>。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞にホスネツピタント (0.41~300  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、OATP1B1 又は OATP1B3 に対する阻害作用<sup>22)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 19.0 及び 17.4  $\mu\text{mol/L}$  であり、ホスネツピタントは OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示した。また、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞に NETU (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し OATP1B1 又は OATP1B3 に対する阻害作用<sup>23)</sup>を検討した結果、NETU、M1、M2 及び M3 の OATP1B1 の IC<sub>50</sub> 値並びに NETU 及び M1 の OATP1B3 の IC<sub>50</sub> 値は算出できず、M2 及び M3 の OATP1B3 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.3 及び 9.6  $\mu\text{mol/L}$  であり、M2 及び M3 は OATP1B3 に対する阻害作用を示した。

<sup>16)</sup> N-メチルキニジンが P-gp の基質として評価された。

<sup>17)</sup> ジゴキシシンが P-gp の基質として評価された。

<sup>18)</sup> N-メチルキニジンが P-gp の基質として評価された。

<sup>19)</sup> エストロン 3-硫酸が BCRP の基質として評価された。

<sup>20)</sup> エストロン 3-硫酸が BCRP の基質として評価された。

<sup>21)</sup> 国内第 III 相試験 (10057030 試験及び 10057040 試験) において、本薬 235 mg を点滴静注したときの有害事象及び副作用の発現割合を、BCRP の基質となる薬剤と併用又は非併用別で比較した結果、有害事象の発現割合は、BCRP の基質となる薬剤併用例 99.2% (471/475 例、Grade 3 以上 : 67.2% (319 例)) 及び BCRP の基質となる薬剤併用例 100% (30/30 例、Grade 3 以上 : 73.3% (22 例))、副作用の発現割合は、BCRP の基質となる薬剤併用例 22.9% (109/475 例、Grade 3 以上 : 3.2% (15 例)) 及び BCRP の基質となる薬剤併用例 26.7% (8/30 例、Grade 3 以上 : 3.3% (1 例)) であった。BCRP の基質となる薬剤併用例では、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。以上より、国内臨床試験における BCRP の基質となる薬剤併用による安全性の懸念は認められなかった。

<sup>22)</sup> 以下が基質として評価された。

OATP1B1 : エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド、OATP1B3 : コレシストキニンオクタペプチド

<sup>23)</sup> 以下が基質として評価された。

OATP1B1 : エストロン 3-硫酸、OATP1B3 : FLuo-3

OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞にホスネツピタント (0.41~300  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、OAT1、OCT1 又は OCT2 に対する阻害作用<sup>24)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントが OAT1、OCT1 又は OCT2 を阻害する可能性は低いことが示された。また、OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞に NETU (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し OAT1、OCT1 又は OCT2 に対する阻害作用<sup>25)</sup>を検討した結果、NETU、M1、M2 及び M3 の OAT1 の IC<sub>50</sub> 値、M1 の OCT1 の IC<sub>50</sub> 値並びに M1、M2 及び M3 の OCT2 の IC<sub>50</sub> 値は算出できず、NETU、M2 及び M3 の OCT1 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 8.1、7.4 及び 4.4  $\mu\text{mol/L}$ 、NETU の OCT2 の IC<sub>50</sub> 値は 22.3  $\mu\text{mol/L}$  であり、NETU、M2 及び M3 は OCT1 に対する阻害作用、NETU は OCT2 に対する阻害作用を示した。

OAT3 を発現させた HEK293 細胞にホスネツピタント (0.41~300  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、OAT3 に対する阻害作用<sup>26)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントが OAT3 を阻害する可能性は低いことが示された。また、OAT3 を発現させた HEK293 細胞に NETU (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し OAT3 に対する阻害作用<sup>27)</sup>を検討した結果、NETU、M1、M2 及び M3 の IC<sub>50</sub> 値は算出できず、NETU、M1、M2 及び M3 が OAT3 を阻害する可能性は低いことが示された。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞にホスネツピタント (MATE1 の検討 : 0.41~300  $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K の検討 : 0.1~75  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、MATE1 又は MATE2-K に対する阻害作用<sup>28)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの MATE2-K の IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントの MATE1 の IC<sub>50</sub> 値は 29.5  $\mu\text{mol/L}$  であり、ホスネツピタントは MATE1 に対する阻害作用を示した。

BSEP を発現させたベシクルにホスネツピタント (0.03~20  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、BSEP に対する阻害作用<sup>29)</sup>を検討した結果、ホスネツピタントの IC<sub>50</sub> 値は算出できず、ホスネツピタントが BSEP を阻害する可能性は低いことが示された。また、BSEP 又は MRP2 を発現させたベシクルに NETU (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M1 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ )、M2 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M3 (0.01~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し BSEP 又は MRP2 に対する阻害作用<sup>30)</sup>を検討した結果、NETU、M1、M2 及び M3 の IC<sub>50</sub> 値は算出できず、NETU、M1、M2 及び M3 が BSEP 又は MRP2 を阻害する可能性は低いことが示された。

#### 6.1.1.8 CYP3A を介した抗悪性腫瘍薬との薬物相互作用検討 (CTD 4.2.2.6.7~9)

ヒト肝ミクロソームに、NETU (0~100  $\mu\text{mol/L}$ ) とビンクリスチン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、NETU はビンクリスチンの主代謝物 (ピペリジン環の酸化開裂体) の生成を濃度依存的に阻害したが、IC<sub>50</sub> 値は 100  $\mu\text{mol/L}$  超であったことから、NETU はビンクリスチンの代謝を阻害する可能性は低いことが示された。

ヒト肝ミクロソームに、NETU (0.03~3,000  $\mu\text{mol/L}$ ) とシクロホスファミド (0.05  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はドセタキセル (0.05 mmol/L) を添加したとき、NETU はシクロホスファミドの主代謝物 (4-ヒドロキシシク

<sup>24)</sup> 以下が基質として評価された。

OAT1 : テノホビル、OCT1 : メトホルミン、OCT2 : メトホルミン

<sup>25)</sup> 以下が基質として評価された。

OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸、OCT1 : メトホルミン、OCT2 : メトホルミン

<sup>26)</sup> メトトレキサートが OAT3 の基質として評価された。

<sup>27)</sup> エストロン 3-硫酸が OAT3 の基質として評価された。

<sup>28)</sup> 以下が基質として評価された。MATE1 : メトホルミン、MATE2-K : メトホルミン

<sup>29)</sup> タウロコール酸が BSEP の基質として評価された。

<sup>30)</sup> 以下が基質として評価された。BSEP : タウロコール酸、MRP2 : エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド

ロホスファミド) 及びドセタキセルの主代謝物 (ヒドロキシドセタキセル) の生成を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 57.3 µmol/L 及び 3.7 µmol/L であった。C<sub>max</sub>/Ki 値<sup>31)</sup> はそれぞれ 0.1 未満及び約 0.5 であったことから、NETU はシクロホスファミドの代謝を阻害する可能性は低く、ドセタキセルに対しては代謝を阻害する可能性が示された。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 試験番号 10057010 <20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数 36 例 : プラセボ群 12 例及び本薬群各 8 例) を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 118 mg、235 mg 又は 353 mg を、約 30 分かけて点滴静注することとされた。

治験薬が投与された 36 例 (プラセボ群 12 例及び本薬群各 8 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 22 例 (本薬 118 mg 群 8 例、235 mg 群 7 例及び 353 mg 群 7 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。検討された用量の範囲で、ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>) は用量に比例して増加する傾向が確認された。

表 17 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>(mg) |          | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------------|----------|----|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 118           | ホスネツピタント | 8  | 3,430±450                   | 0.34±0.13               | 1,557±198                       | 0.26±0.33               |
|               | NETU     | 8  | 344±62                      | 0.52±0.06               | 6,196±1,531                     | 68.6±19.8               |
|               | M1       | 8  | 11±2                        | 33.0±12.4               | 1,412±312                       | 65.8±15.2               |
|               | M2       | 8  | 49±13                       | 3.0±0.9                 | 743±221                         | 30.5±16.8               |
|               | M3       | 8  | 21±7                        | 20.0±7.4                | 1,440±281                       | 37.5±11.6               |
| 235           | ホスネツピタント | 7  | 6,291±681                   | 0.36±0.13               | 2,896±320                       | 0.96±0.45               |
|               | NETU     | 7  | 852±138                     | 0.52±0.06               | 17,718±4,067                    | 70.4±22.3               |
|               | M1       | 7  | 28±7                        | 25.7±10.8               | 3,829±1,249                     | 57.5±13.2               |
|               | M2       | 7  | 139±47                      | 2.1±0.4                 | 2,374±487                       | 64.0±16.6               |
|               | M3       | 7  | 63±14                       | 22.3±4.5                | 4,321±881                       | 54.1±12.6               |
| 353           | ホスネツピタント | 7  | 8,742±1,666                 | 0.43±0.12               | 3,970±744                       | 0.97±0.27               |
|               | NETU     | 7  | 1,160±289                   | 0.64±0.38               | 25,944±4,562                    | 68.6±14.7               |
|               | M1       | 7  | 40±8                        | 26.4±16.4               | 5,911±982                       | 63.2±19.0               |
|               | M2       | 7  | 224±56                      | 2.4±0.6                 | 3,866±804                       | 60.1±14.7               |
|               | M3       | 7  | 83±31                       | 24.0±0.0                | 6,211±1,985                     | 58.9±9.2                |

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 58.3% (7/12 例)、本薬 118 mg 群 50.0% (4/8 例)、本薬 235 mg 群 87.5% (7/8 例) 及び本薬 353 mg 群 87.5% (7/8 例) に認められ、副作用はプラセボ群 8.3% (1/12 例)、本薬 118 mg 群 25.0% (2/8 例)、本薬 235 mg 群 37.5% (3/8 例) 及び本薬 353 mg 群 12.5% (1/8 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>31)</sup> IC<sub>50</sub> 値が Ki に近似すると改定し、また、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量 235 mg を単回点滴静注したときの NETU の C<sub>max</sub> (6.2.3 表 19 参照) を参考に、C<sub>max</sub> は 2 µM として算出された。

## 6.2.2 第 I 相試験（マスバランス試験）（CTD 5.3.3.1.3：試験番号 NETU-09-21 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（目標被験者数：6 例）を対象に、NETU の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、NETU の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 300 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、NETU、M1、M2 及び M3 の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。血漿中総放射能に対する NETU、M1、M2 及び M3 の  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  の比は、それぞれ 34.0%、9.8%、4.8%及び 11.3%であった。

表 18 NETU の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 測定対象 | 例数 | $C_{\text{max}}$<br>(ng/mL) | $t_{\text{max}}$ <sup>a)</sup><br>(h) | $\text{AUC}_{0-\text{last}}$<br>(ng・h/mL) |
|-------------|------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| 300         | NETU | 6  | 275 (74)                    | 3.3 (2.0, 5.5)                        | 9,799 (45)                                |
|             | M1   | 6  | 28 (41)                     | 10.0 (5.5, 24.0)                      | 2,815 (35)                                |
|             | M2   | 6  | 133 (66)                    | 2.0 (2.0, 4.0)                        | 1,372 (56)                                |
|             | M3   | 6  | 52 (36)                     | 24.0 (5.5, 24.0)                      | 3,249 (41)                                |

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 中央値（最小値，最大値）

NETU の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体の投与後 336 時間までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 4%及び 69%であった。

## 6.2.3 第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 10057020 <2016 年 9 月～20 年 月>）

20 歳以上の日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者（薬物動態評価対象の目標症例数：各群 10 例以上）を対象に、本薬を点滴静注したときのホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 81 mg 又は本薬 235 mg を、PALO 0.75 mg と併用して約 30 分かけて点滴静注することとされた。また、プラセボ又は本薬投与開始 60 分後までに、デキサメタゾン 13.2 mg（プラセボが投与された被験者）又は 9.9 mg（本薬 81 mg 又は本薬 235 mg が投与された被験者）を点滴静注することとされた。CDDP はプラセボ又は本薬投与開始 60 分後に開始することとされ、CDDP 投与後は、Day 2～4 にデキサメタゾン 6.6 mg を 1 日 1 回静脈内注射又は点滴静注すること<sup>32)</sup>とされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照。

治験薬が投与された 587 例のうち、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 47 例（プラセボ群 20 例、本薬 81 mg 群 17 例及び 235 mg 群 10 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬が投与された被験者におけるホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。ホスネツピタント、NETU、M1、M2 及び M3 の曝露量（ $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）は用量に比例して増加した。

<sup>32)</sup> 薬物動態評価対象の被験者は、4 日目は静脈内投与とされた。

表 19 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>(mg) | 測定対象     | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h)  |
|---------------|----------|----|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 81            | ホスネツピタント | 16 | 3,244±1,289                 | 0.44±0.10               | 1,536±277 <sup>a)</sup>         | 0.51±0.42 <sup>h)</sup>  |
|               | NETU     | 16 | 267±84                      | 0.77±1.11               | 3,941±983 <sup>b)</sup>         | 82.7±29.2 <sup>b)</sup>  |
|               | M1       | 16 | 7.9±1.9                     | 8.43±7.60               | —                               | 115.9±54.4 <sup>i)</sup> |
|               | M2       | 16 | 59.0±31.7                   | 2.21±1.23               | 1,101±572 <sup>c)</sup>         | 64.4±32.8 <sup>i)</sup>  |
|               | M3       | 16 | 14.0±6.7                    | 16.95±8.91              | 1,359±461 <sup>d)</sup>         | 80.6±49.2 <sup>j)</sup>  |
| 235           | ホスネツピタント | 10 | 8,448±1,438                 | 0.41±0.12               | 4,445±607 <sup>e)</sup>         | 0.60±0.51 <sup>e)</sup>  |
|               | NETU     | 10 | 1,009±341                   | 0.68±0.48               | 15,196±3,609 <sup>f)</sup>      | 69.5±30.6 <sup>e)</sup>  |
|               | M1       | 10 | 21.9±6.7                    | 40.38±49.3              | 2,467 <sup>g)</sup>             | 94.8±32.0 <sup>e)</sup>  |
|               | M2       | 10 | 259.1±170.9                 | 2.00±1.39               | 5,733±2,435 <sup>e)</sup>       | 71.2±39.7 <sup>e)</sup>  |
|               | M3       | 10 | 43.7±21.9                   | 20.50±13.0              | 3,773±1,320 <sup>e)</sup>       | 58.6±25.8 <sup>e)</sup>  |

平均値±標準偏差、—：未算出

a) 4 例、b) 10 例、c) 8 例、d) 3 例、e) 6 例、f) 5 例、g) 1 例の個別値、h) 14 例、i) 12 例、j) 13 例

#### 6.2.4 第 I 相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3.1：試験番号 NETU-10-10 <20 年 月～20 年 月>）

外国人肝機能正常被験者、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者（目標被験者数：48 例〈肝機能正常被験者 24 例及び各肝機能障害を有する被験者 8 例〉）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、NETU 300 mg 及び PALO 0.5 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 36 例（肝機能正常被験者 18 例<sup>33)</sup>、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者各 8 例並びに重度の肝機能障害を有する被験者 2 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

NETU の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比[90%信頼区間]は、それぞれ C<sub>max</sub>: 1.11 [0.70, 1.78]、1.70 [1.06, 2.71] 及び 1.81 [0.71, 4.62] 並びに AUC<sub>0-∞</sub>: 1.19 [0.71, 2.00]、2.43 [1.45, 4.09] 及び 2.45 [0.87, 6.91] であり、中等度以上の肝機能障害を有する被験者で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の上昇が認められた。

また、M1 の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ C<sub>max</sub>: 0.78 [0.64, 0.96]、0.58 [0.44, 0.77] 及び 0.39 [0.05, 2.73] 並びに AUC<sub>0-∞</sub>: 1.10 [0.72, 1.68]、1.47 [0.99, 2.20] 及び 1.74 [0.20, 15.2] であった。M2 の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比[90%信頼区間]は、それぞれ C<sub>max</sub>: 1.15 [0.71, 1.86]、2.26 [1.50, 3.39] 及び 2.40 [0.34, 16.7] 並びに AUC<sub>0-∞</sub>: 1.39 [0.79, 2.46]、1.93 [1.31, 2.86] 及び 1.21 [0.34, 4.38] であった。M3 の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ C<sub>max</sub>: 0.86 [0.60, 1.22]、0.72 [0.49, 1.05] 及び 0.67 [0.16, 2.86] 並びに AUC<sub>0-∞</sub>: 1.22 [0.83, 1.78]、1.28 [0.76, 2.16] 及び 0.59 [0.11, 3.11] であった。M1、M2 及び M3 は、NETU に比較して血漿中曝露量が低く、個体間変動も大きいため、肝機能障害の影響について一定の傾向は認められなかった。

<sup>33)</sup> 軽度及び中等度の肝機能障害被験者と比較するための健康被験者各 8 例及び重度の肝機能障害被験者と比較するための健康被験者 2 例。

## 6.2.5 薬物相互作用試験

### 6.2.5.1 グラニセトロンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1：試験番号 10057050 <20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人（目標被験者数：22 例）を対象に、本薬がグラニセトロンの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 235 mg 及びグラニセトロン 40 µg/kg の混合液を点滴静注、又はグラニセトロン 40 µg/kg を点滴静注することとされ、各期の休薬期間は 21 日間と設定された。

グラニセトロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  : 0.929 [0.841, 1.026] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 1.072 [1.015, 1.131] であり、本薬の併用によりグラニセトロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に影響は認められなかった。

### 6.2.5.2 デキサメタゾンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.2：試験番号 PNET-13-63 <20 年 月～20 年 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標被験者数：30 例）を対象に、本薬がデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Day 1 にデキサメタゾン 20 mg を単回経口投与した上で、プラセボ、本薬 118 mg、本薬 176 mg 又は本薬 235 mg を単回点滴静注し、Day 2～4 にデキサメタゾン 8 mg を 1 日 2 回反復経口投与することとされ、各期の休薬期間は 28 日間以上と設定された。

デキサメタゾンの投与量で補正した  $C_{max}$  及び AUC（投与 1 日目： $AUC_{0-24h}$ 、投与 4 日目： $AUC_{84-108h}$ ）について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 20 のとおりであり、本薬の併用によりデキサメタゾンの  $C_{max}$  及び AUC の上昇が認められた。

表 20 デキサメタゾンの血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>の本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比（%）<sup>b)</sup>

| 投与   | 本薬投与量  | 併用薬<br>(経口投与) | 例数 | デキサメタゾン                 |                          |
|------|--------|---------------|----|-------------------------|--------------------------|
|      |        |               |    | $C_{max}/Dose$          | $AUC/Dose$ <sup>c)</sup> |
| 1 日目 | 118 mg | デキサメタゾン 20 mg | 18 | 110.86 [100.03, 122.87] | 126.55 [118.80, 134.81]  |
|      | 176 mg | デキサメタゾン 20 mg | 19 | 103.46 [93.54, 114.43]  | 149.49 [140.52, 159.04]  |
|      | 235 mg | デキサメタゾン 20 mg | 17 | 96.92 [87.15, 107.78]   | 150.10 [140.60, 160.25]  |
| 4 日目 | 118 mg | デキサメタゾン 8 mg  | 18 | 140.33 [122.16, 161.20] | 172.86 [151.16, 197.68]  |
|      | 176 mg | デキサメタゾン 8 mg  | 18 | 158.15 [137.75, 181.57] | 220.92 [193.28, 252.50]  |
|      | 235 mg | デキサメタゾン 8 mg  | 17 | 170.25 [147.53, 196.46] | 241.54 [210.25, 277.48]  |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) デキサメタゾンの投与量で補正した薬物動態パラメータ

b) 本薬併用時／本薬非併用時×100

c) 投与 1 日目： $AUC_{0-24h}$ 、投与 4 日目： $AUC_{84-108h}$

### 6.2.5.3 PALO との薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.4：試験番号 NETU-06-27 <20 年 月～20 年 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標被験者数：18 例）を対象に、PALO が NETU の薬物動態に及ぼす影響及び NETU が PALO の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、NETU 450 mg 及び PALO 0.75 mg を、それぞれ空腹時に単剤経口投与又は併用経口投与することとされ、各期の休薬期間は 14 日間以上と設定された。

NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、PALO 併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 21 のとおりであり、PALO 併用により NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に影響は認められなかった。

表 21 NETU の血漿中薬物動態パラメータの PALO 併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与) | 例数 | NETU                  |                       |
|--------------------|---------------|----|-----------------------|-----------------------|
|                    |               |    | C <sub>max</sub>      | AUC <sub>0-∞</sub>    |
| 450 mg             | PALO 0.75mg   | 18 | 97.37 [81.89, 115.77] | 92.18 [81.97, 103.66] |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) PALO 併用時 / PALO 非併用時 × 100

また、パロノセトロン の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 22 のとおりであり、NETU 併用により PALO の C<sub>max</sub> が若干上昇する傾向が認められたが、AUC<sub>0-∞</sub> に影響は認められなかった。

表 22 PALO の血漿中薬物動態パラメータの NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与) | 例数 | パロノセトロン                 |                         |
|--------------------|---------------|----|-------------------------|-------------------------|
|                    |               |    | C <sub>max</sub>        | AUC <sub>0-∞</sub>      |
| 450 mg             | PALO 0.75mg   | 18 | 115.44 [105.52, 126.28] | 110.13 [100.09, 121.18] |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) NETU 併用時 / NETU 非併用時 × 100

#### 6.2.5.4 ミダゾラム及びエリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 試験番号 NP16599 <20 年 月 ~ 20 年 月> (参考資料))

*In vitro* 試験より、NETU は CYP3A を阻害することが示唆された (6.1.1.5 参照)。外国人健康成人 (目標被験者数 : 20 例) を対象に、NETU が CYP3A により代謝されるミダゾラム及びエリスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響並びにミダゾラム及びエリスロマイシンが NETU の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、NETU 300 mg、ミダゾラム 7.5 mg 及びエリスロマイシン 500 mg を、それぞれ食後に単剤経口投与又は NETU と併用経口投与することとされた。

ミダゾラム及びエリスロマイシンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 23 のとおりであり、NETU 併用によりミダゾラム及びエリスロマイシンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の上昇が認められた。

表 23 ミダゾラム及びエリスロマイシンの血漿中薬物動態パラメータの NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与)   | 例数 | 測定物質     | C <sub>max</sub> | AUC <sub>0-∞</sub> |
|--------------------|-----------------|----|----------|------------------|--------------------|
| 300 mg             | ミダゾラム 7.5 mg    | 10 | ミダゾラム    | 136 [116, 159]   | 226 [189, 270]     |
|                    | エリスロマイシン 500 mg | 10 | エリスロマイシン | 192 [102, 363]   | 156 [80.4, 302]    |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) NETU 併用時 / NETU 非併用時 × 100

また、NETU の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、ミダゾラム又はエリスロマイシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 24 のとおりであり、ミダゾラム又はエリスロマイシン併用により NETU の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> に影響は認められなかった。

表 24 NETU の血漿中薬物動態パラメータの ミダゾラム又はエリスロマイシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬 (経口投与)      | 例数 | NETU             |                    |
|--------------------|-----------------|----|------------------|--------------------|
|                    |                 |    | C <sub>max</sub> | AUC <sub>0-∞</sub> |
| 300 mg             | ミダゾラム 7.5 mg    | 10 | 92.9 [82.4, 105] | 90.6 [79.9, 103]   |
|                    | エリスロマイシン 500 mg | 10 | 118 [97.1, 144]  | 87.7 [75.8, 101]   |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) ミダゾラム又はエリスロマイシン併用時 / ミダゾラム又はエリスロマイシン非併用時 × 100

#### 6.2.5.5 抗悪性腫瘍剤との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 試験番号 NETU-10-09 <20 年 月 ~ 月> (参考資料))

*In vitro* 試験において、NETU は CYP3A を阻害することが示唆された（6.1.1.5 参照）。外国人癌患者（目標症例数：48 例）を対象に、NETU が CYP3A で代謝される抗悪性腫瘍剤（ドセタキセル、エトポシド及びシクロホスファミド）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検 3 群 2 期クロスオーバー試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、ドセタキセル 75～100 mg/m<sup>2</sup>、エトポシド 35～100 mg/m<sup>2</sup> 又はシクロホスファミド 500～1,000 mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与開始前 1 時間に、NETU 300 mg と PALO 0.5 mg の配合剤を単回経口投与又は PALO 0.5 mg を単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 21 日間と設定された。

ドセタキセル、エトポシド及びシクロホスファミドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、PALO 併用時に対する NETU 及び PALO の配合剤併用時の幾何平均値比は表 25 のとおりであり、NETU によりドセタキセル及びシクロホスファミドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の上昇が認められた。NETU によりエトポシドの C<sub>max</sub> の上昇が認められたが、AUC<sub>0-∞</sub> に影響は認められなかった。

表 25 ドセタキセル、エトポシド及びシクロホスファミドの血漿中薬物動態パラメータの PALO 併用時に対する NETU と PALO の配合剤併用時の幾何平均値比（%）<sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与)                            | 例数 | 測定物質      | C <sub>max</sub>                      | AUC <sub>0-∞</sub>                   |
|--------------------|------------------------------------------|----|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 300 mg             | ドセタキセル<br>75～100 mg/m <sup>2</sup>       | 8  | ドセタキセル    | 149.01 [108.50, 204.66] <sup>b)</sup> | 124.36 [NC] <sup>c)</sup>            |
|                    | エトポシド<br>35～100 mg/m <sup>2</sup>        | 12 | エトポシド     | 110.20 [95.99, 126.53]                | 103.45 [89.87, 119.08] <sup>d)</sup> |
|                    | シクロホスファミド<br>500～1,000 mg/m <sup>2</sup> | 10 | シクロホスファミド | 127.36 [40.17, 403.75]                | 120.12 [81.58, 176.89]               |

幾何平均値比 [90%信頼区間]、NC：算出不能

a) NETU 及び PALO の配合剤併用時／PALO 併用時×100

b) 算出に用いた NETU 及び PALO の配合剤併用時のデータは 7 例

c) 算出に用いた NETU 及び PALO の配合剤併用時のデータは 6 例、PALO 併用時のデータは 3 例

d) 算出に用いた NETU 及び PALO の配合剤併用時のデータは 9 例、PALO 併用時のデータは 10 例

#### 6.2.5.6 経口避妊薬との薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.6：試験番号 NETU-10-08 <20 年 月～20 年 月>〈参考資料〉）

*In vitro* 試験において、NETU は CYP3A を阻害することが示唆された（6.1.1.5 参照）。外国人健康成人（目標被験者数：24 例）を対象に、NETU が CYP3A により代謝される経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、エチニルエストラジオール 60 µg 及びレボノルゲストレル 300 µg の配合剤を単独経口投与又は NETU 300 mg と PALO 0.5 mg の配合剤と併用して経口投与することとされ、各期の休薬期間は 28 日間と設定された。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 26 のとおりであり、NETU 併用によりエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C<sub>max</sub> に影響は認められなかったが、AUC<sub>0-∞</sub> の上昇が認められた。

表 26 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態パラメータの NETU と PALO の配合剤併用時の非併用時に対する幾何平均値比（%）<sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬 (経口投与)            | 例数 | 測定物質         | C <sub>max</sub>       | AUC <sub>0-∞</sub>      |
|--------------------|-----------------------|----|--------------|------------------------|-------------------------|
| 300 mg             | エチニルエストラジオール<br>60 µg | 24 | エチニルエストラジオール | 105.09 [98.33, 112.32] | 112.09 [102.80, 122.22] |
|                    | レボノルゲストレル<br>300 µg   | 24 | レボノルゲストレル    | 98.06 [92.53, 103.92]  | 139.55 [123.55, 157.61] |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) NETU 及び PALO の配合剤併用時／NETU 及び PALO の配合剤非併用時×100



#### 6.2.5.7 ジゴキシンの薬物相互作用試験(CTD 5.3.3.4.5:試験番号 NETU-07-01 <20 年 月～ 月> (参考資料))

*In vitro* 試験において、NETU は P-gp の輸送活性を阻害することが示唆された (6.1.1.7 参照)。外国人健康成人 (目標被験者数: 16 例) を対象に、NETU が P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設実施された。

用法・用量は、ジゴキシンを Day 1 に 0.5 mg を 1 日 3 回及び Day 2～12 に 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、NETU を Day 8 に 450 mg を 1 日 1 回単回経口投与することとされた (Day 8 に NETU とジゴキシンを併用投与)。

ジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  について、NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 27 のとおりであり、NETU 併用によりジゴキシンの  $C_{max}$  が若干上昇する傾向が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$  に影響は認められなかった。

表 27 ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの NETU 併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与) | 例数 | ジゴキシンの                 |                        |
|--------------------|---------------|----|------------------------|------------------------|
|                    |               |    | $C_{max}$              | $AUC_{0-24h}$          |
| 450 mg             | ジゴキシ 0.25mg   | 17 | 108.97 [90.30, 131.49] | 104.13 [95.86, 113.11] |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) NETU 併用時/NETU 非併用時×100

#### 6.2.5.8 ケトコナゾール及びリファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.7:試験番号 NETU-10-11 <20 年 月～20 年 月> (参考資料))

*In vitro* 試験において、NETU は CYP3A の基質であることが示唆された (6.1.1.3 参照)。外国人健康成人 (目標被験者数: 36 例) を対象に、CYP3A 阻害作用を有するケトコナゾール及び CYP3A 誘導作用を有するリファンピシンが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Day 1 に NETU 300 mg と PALO 0.5 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与、Day -2～10 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 12 日間反復経口投与 (Day 1 に配合剤とケトコナゾールを併用投与) 又は Day -7～10 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 17 日間反復経口投与 (Day 1 に配合剤とリファンピシンを併用投与) することとされ、各期の休薬期間は 28 日間と設定された。

NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、ケトコナゾール又はリファンピシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 28 のとおりであり、ケトコナゾール併用により NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の上昇が認められ、また、リファンピシン併用により NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の低下が認められた。

表 28 NETU の血漿中薬物動態パラメータの  
ケトコナゾール又はリファンピシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比 (%) <sup>a)</sup>

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 併用薬<br>(経口投与)    | 例数 | NETU の                  |                         |
|--------------------|------------------|----|-------------------------|-------------------------|
|                    |                  |    | $C_{max}$               | $AUC_{0-\infty}$        |
| 300 mg             | ケトコナゾール 400 mg/日 | 17 | 125.42 [101.27, 155.33] | 239.88 [205.60, 279.89] |
|                    | リファンピシン 600mg/日  | 18 | 37.90 [28.81, 49.86]    | 16.92 [12.70, 22.55]    |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) ケトコナゾールまたはリファンピシン併用時/ケトコナゾールまたはリファンピシン非併用時×100

#### 6.2.6 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1.1:試験番号 NETU-07-20 <20 年 月～20 年 月> (参考資料))

18 歳以上 45 歳以下の外国人健康成人 (目標被験者数: 200 例) を対象に、NETU 及び PALO 併用投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化一部二重盲検 (モキシフロキサシン投与時は非盲検) 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg、NETU 600mg 及び PALO 1.5 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 197 例全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン及び Day 1～2 に少なくとも 1 時点で補正 QT 間隔 (QTc) が評価された 196 例が QT/QTc 解析対象集団並びに薬物動態評価の逸脱が認められた 1 例を除く 196 例が薬物動態解析集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 24.0% (12/50 例)、NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg 併用投与期 20.4% (10/49 例)、NETU 600 mg 及び PALO 1.5 mg 併用投与期 34.7% (17/49 例) 及びモキシフロキサシン投与期 20.4% (10/49 例) に認められた。副作用はプラセボ投与期 18.0% (9/50 例)、NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg 併用投与期 16.3% (8/49 例)、NETU 600 mg 及び PALO 1.5 mg 併用投与期 20.4% (10/49 例) 及びモキシフロキサシン投与期 16.3% (8/49 例) に認められた。いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 29 及び表 30 のとおりであった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg 併用投与期に 1 例 (損傷) が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

表 29 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象

|       | プラセボ投与期<br>(50 例) | NETU 200 mg 及び<br>PALO 0.5 mg 併用投与期<br>(49 例) | NETU 600 mg 及び<br>PALO 1.5 mg 併用投与期<br>(49 例) | モキシフロキサシン<br>投与期 (49 例) |
|-------|-------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
| 全有害事象 | 24.0 (12)         | 20.4 (10)                                     | 34.7 (17)                                     | 20.4 (10)               |
| 頭痛    | 14.0 (7)          | 4.1 (2)                                       | 14.3 (7)                                      | 4.1 (2)                 |
| 便秘    | 0 (0)             | 6.1 (3)                                       | 8.2 (4)                                       | 0 (0)                   |
| めまい   | 2.0 (1)           | 0 (0)                                         | 2.0 (1)                                       | 6.1 (3)                 |

MedDRA/J ver.10.1

発現割合% (例数)

表 30 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた副作用

|      | プラセボ投与期<br>(50 例) | NETU 200 mg 及び<br>PALO 0.5 mg 併用投与期<br>(49 例) | NETU 600 mg 及び<br>PALO 1.5 mg 併用投与期<br>(49 例) | モキシフロキサシン<br>投与期 (49 例) |
|------|-------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
| 全副作用 | 18.0 (9)          | 16.3 (8)                                      | 20.4 (10)                                     | 16.3 (8)                |
| 頭痛   | 10.0 (5)          | 4.1 (2)                                       | 10.2 (5)                                      | 4.1 (2)                 |
| 便秘   | 0 (0)             | 6.1 (3)                                       | 4.1 (2)                                       | 0 (0)                   |
| めまい  | 2.0 (1)           | 0 (0)                                         | 2.0 (1)                                       | 6.1 (3)                 |

MedDRA/J ver.10.1

発現割合% (例数)

NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg 併用投与時並びに NETU 600 mg 及び PALO 1.5 mg 併用投与時の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与群との差 ( $\Delta\Delta\text{QTcI}$ ) の両側 90%信頼区間の上限値はそれぞれ 8.1 ms 及び 8.8 ms であり、いずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与において、投与開始後 1～30 時間までの 12 時点での平均値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

NETU 200 mg 及び PALO 0.5 mg 又は NETU 600 mg 及び PALO 1.5 mg を単回経口投与した時の NETU、M1、M2 及び M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。

表 31 NETU 単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| NETU 投与量<br>(経口投与) | 測定対象 | 例数               | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng・h/mL) |
|--------------------|------|------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 200 mg             | NETU | 48 <sup>a)</sup> | 253.9±122.0                 | 5.8±2.7                 | 4,587±1,939                     |
|                    | M1   | 48 <sup>a)</sup> | 25.8±9.8                    | 16.5±8.4                | 927.5±361.1                     |
|                    | M2   | 48 <sup>a)</sup> | 113.8±62.8                  | 3.7±0.9                 | 941.8±472.8                     |
|                    | M3   | 48 <sup>a)</sup> | 51.0±20.2                   | 11.6±5.3                | 1,488±593.2                     |
| 600 mg             | NETU | 49               | 816.2±456.6                 | 6.6±2.6                 | 14,369±6,720                    |
|                    | M1   | 49               | 60.5±24.0                   | 21.3±10.8               | 2,262±894.6                     |
|                    | M2   | 49               | 279.9±164.7                 | 4.2±0.7                 | 2,578±1,453                     |
|                    | M3   | 49               | 117.5±56.2                  | 12.7±6.0                | 3,344±1,400                     |

平均値±標準偏差

a) 1 例は血漿中に PALO のみしか検出されなかったため除外された

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験 (NETU-10-10 試験) において、肝機能正常被験者に比較して、肝機能障害を有する被験者において NETU の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>) の上昇が認められた。NETU の主代謝酵素は CYP3A であり、肝機能障害により CYP3A 量が低下したことから、肝機能障害を有する被験者で NETU の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>) が増加したと考えられる。米国、欧州及びオーストラリアでは、肝機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験 (NETU-10-10 試験) に基づき、本薬と PALO との配合剤 (静注製剤及び経口製剤) の注意喚起が設定されているが、米国では重度の肝機能障害を有する患者に対する投与例数が 2 例と極めて限定的であったことから、USE IN SPECIFIC POPULATIONS として、「Hepatic Impairment: Avoid use in patients with severe hepatic impairment」が設定されており、「No dosage adjustment for AKYNZEO is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 8). Limited data are available with AKYNZEO in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score greater than 9). Avoid use of AKYNZEO in patients with severe hepatic impairment」と注意喚起されている。一方、欧州では、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する注意喚起は米国と同様であるが、重度の肝機能障害患者に対しては「As use in patients with severe hepatic impairment may be associated with increased exposure of netupitant, this medicinal product should be used with caution in these patients (see sections 4.4 and 5.2).」と注意喚起されている。オーストラリアでは欧州と同様の注意喚起がなされている。なお、現時点までに海外の市販後の安全性情報において、中等度の肝機能障害を有する患者に対して注意喚起の変更を要する懸念は認められていない。

国内第 II 相試験 (10057020 試験) 及び国内第 III 相試験 (10057030 試験及び 10057040 試験) では、中等度以上の肝機能障害を有する被験者は除外した。国内第 II 相試験 (10057020 試験) 及び国内第 III 相試験 (10057030 試験及び 10057040 試験) において、本薬 235 mg を点滴静注したときの肝機能別の有害事象は、肝機能が正常な患者 98.9% (624/631 例、Grade 3 : 26.3% 〈166 例〉、Grade 4 : 37.6% 〈237 例〉及び Grade 5 : 0.2% 〈1 例〉) 及び軽度の肝機能障害を有する患者 98.6% (68/69 例、Grade 3 : 27.5% 〈19 例〉、Grade 4 : 36.2% 〈25 例〉及び Grade 5 : 0% 〈0 例〉) であった。

以上を踏まえ、本薬の添付文書において、重度の肝機能障害を有する被験者に対して本薬を投与した場合は曝露量が増加する可能性がある旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

NETU の体内からの消失は主に肝臓が寄与しているものの、国内臨床試験では中等度以上の肝機能障

害を有する患者における安全性は確認されていない。肝機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験 (NETU-10-10 試験) において、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者で NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 11% 及び 19% 高く、中等度の肝機能障害を有する被験者で NETU の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 70% 及び 143% 高かったものの、肝機能正常被験者及び肝機能障害を有する被験者ともに個人間変動が大きく、曝露量の範囲は概ね重なっていた。海外における中等度以下の肝機能障害患者に対する注意喚起並びに市販後の安全性情報も踏まえると、現時点で本邦における添付文書において、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者で用量調節は不要である。また、重度の肝機能障害を有する患者については、海外第 I 相試験 (NETU-10-10 試験) における投与例は 2 例のみと限られていることに留意する必要があるものの、肝機能正常被験者と比較して中等度と重度の肝機能障害を有する被験者の NETU の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) の上昇は同程度であったこと (6.2.4 参照)、本薬の用法は抗悪性腫瘍剤の化学療法レジメンに応じた各投与サイクルの初回投与前に 1 回静脈内投与であること等も踏まえると、現時点で禁忌にするまでの対応は不要である。ただし、臨床試験における中等度以上の肝機能障害を有する患者の検討例数は極めて限られていることから、添付文書において、中等度以上の肝機能障害患者において曝露量が上昇する可能性がある旨注意喚起するとともに、引き続き製造販売後調査等において、肝機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

## 6.R.2 CYP を介した薬物相互作用について

### ① 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、CYP3A を介した薬物相互作用について、以下のように説明した。

*In vitro* 試験より、NETU は CYP3A の基質であることが示唆された (6.1.1.3 参照)。また、海外第 I 相試験 (NETU-10-11 試験) において、本薬と CYP3A を阻害するケトコナゾールとの併用投与により、NETU の曝露量が上昇することが示された (6.2.5.8 参照)。本薬と CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用について、国内第 II 相試験 (10057020 試験) 及び国内第 III 相試験 (10057030 試験及び 10057040 試験) において、中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用例は除外されていたため、本薬 235 mg を点滴静注したときの有害事象及び副作用の発現割合を、弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用又は非併用別で比較した。有害事象の発現割合は、CYP3A 阻害作用を有する薬剤非併用例 98.8% (678/686 例、Grade 3 : 50.6% <347 例>、Grade 4 : 37.5% <257 例>、Grade 5 : 0% <0 例>) 及び弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤併用例 100% (8/8 例、Grade 3 : 25.0% <2 例>、Grade 4 : 37.5% <3 例>、Grade 5 : 0% <0 例>) であった。副作用の発現割合は、CYP3A 阻害作用を有する薬剤非併用例 25.2% (173/686 例、Grade 3 : 3.6% <25 例>、Grade 4 : 0.6% <4 例>、Grade 5 : 0% <0 例>) 及び弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤併用例 0% (0/8 例) であった。したがって、国内臨床試験における CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用例が限られていることに留意は必要であるが、併用による安全性の懸念は認められなかった。

なお、米国では、「Concomitant use of AKYNZEO with a strong CYP3A4 inhibitor (e.g., ketoconazole) can increase the systemic exposure to the netupitant component of AKYNZEO. However, no dosage adjustment is necessary for single dose administration of AKYNZEO [see Clinical Pharmacology.】とされている。一方、欧州では、CYP3A 阻害剤を併用禁忌としていないことは米国と同様であるが、「Concomitant administration with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole) should be approached with caution and concomitant administration with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin) should be avoided.】と注意喚起されている。現時点までに海外の市販後の安全性情報において、中等度以上の CYP3A 阻害を有する薬剤も含め、CYP 阻害による安全性の懸念は認められていない。

以上を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害作用を有する薬剤は併用注意とした上で、強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は慎重に投与する旨を注意喚起することが適当であると考えた。

また、海外第 I 相試験（NETU-10-11 試験）において、本薬と CYP3A を誘導するリファンピシンの併用により NETU の曝露量が低下することが示された（6.2.5.8 参照）ことから、CYP3A 誘導作用を有する薬剤は併用注意とすることが適当と考えた。

## ② 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響について

*In vitro* 試験より、NETU は CYP3A を阻害することが示唆された（6.1.1.5 参照）。また、海外第 I 相試験（NP16599 試験、NETU-10-09 試験及び NETU-10-08 試験）において、CYP3A により代謝される薬剤の曝露量が上昇することが示された（6.2.5.4～6.2.5.6 参照）。国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）では、ピモジド（CYP3A で代謝される薬剤）は対照群のホスアプレピタントメグルミンにおいて併用禁忌であること（「プロイメンド点滴静注用 150 mg」添付文書）から併用禁止としたが、ピモジドを除く CYP3A で代謝される薬剤を使用する場合には、十分注意することとされた。国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬と併用されたデキサメタゾン及び本薬投与直後に投与された抗悪性腫瘍薬の多くは CYP3A で代謝されるが、安全性について、本薬との相互作用に起因したと考えられるような重篤な副作用は認められていない。なお、本薬投与によりピモジドの血漿中濃度が上昇する可能性はあるが、海外において本薬とピモジドは併用禁忌ではなく、現時点までに海外の市販後の安全性情報において、ピモジドとの併用に関する注意喚起の変更を要する懸念は認められていない。

以上より、CYP3A で代謝される薬剤は併用注意とすることが適当と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬の添付文書において、CYP3A 阻害作用を有する薬剤、CYP3A 誘導作用を有する薬剤及び CYP3A で代謝される薬剤を併用注意とするとの申請者の説明は妥当である。ただし、CYP3A で代謝される薬剤のうち、CINV に対して本薬と併用されるデキサメタゾンについて、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」に対して承認されている最大用量は 1 日 16.5 mg であるものの、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）で検討された用量は、海外第 I 相試験（NP16599 試験、NETU-10-09 試験及び NETU-10-08 試験）を踏まえて 9.9 mg と設定されていたことから、本薬の添付文書等において、コルチコステロイドの用量については、NETU とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量する旨を注意喚起するとともに、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）で検討されたデキサメタゾンの用量について情報提供する必要がある。また、現時点で臨床試験における CYP3A 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用した症例は限られていることから、引き続き製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

## 6.R.3 P-gp を介した薬物相互作用について

申請者は、P-gp を介した薬物相互作用について、以下のように説明した。

*In vitro* 試験において、NETU は P-gp の輸送活性を阻害することが示唆された（6.1.1.7 参照）。海外第 I 相試験（NETU-07-01 試験）において、本薬と P-gp の基質であるジゴキシンの併用投与により、ジゴキシンの  $C_{max}$  の 90%信頼区間の上限値が基準の 125%を若干超えたものの、 $AUC_{0-24h}$  の上昇は認められなかった（6.2.5.8 参照）。また、海外第 I 相試験（NETU-07-01 試験）では、ジゴキシンの尿中排泄率も

検討しており、ジゴキシン単独投与時で 55%、NETU 併用時で 57%であり、同程度であった。以上より本薬はジゴキシンの全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。なお、海外第 I 相試験（NETU-07-01 試験）は健康成人を対象に NETU 450 mg を単回経口投与して検討したが、NETU の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ : 23,580 ng・h/mL）は、日本人高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に本薬の臨床用量である 235 mg を点滴静注したときの NETU の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ : 15,196 ng・h/mL）よりも高かったことから、当該試験結果を踏まえて注射剤である本薬の注意喚起を検討することは妥当である。

以上より、本薬と P-gp の基質となる薬剤との薬物相互作用について、現時点では本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国内臨床試験 3 試験が提出された（表 32）。なお、本報告書における記載では、本薬及び PALO の用量は、それぞれホスネツピタント及びパロノセトロンとしての用量を記載する。

表 32 有効性及び安全性に関する主な国内臨床試験の概略

| 相   | 試験番号     | 対象患者                      | 試験デザイン                           | 期間       | 群（投与例数）                                              | 主な評価項目     |
|-----|----------|---------------------------|----------------------------------|----------|------------------------------------------------------|------------|
| II  | 10057020 | 20 歳以上の CDDP 投与患者         | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>並行群間比較 | 1 コース    | プラセボ群：194 例<br>本薬 81 mg 群：195 例<br>本薬 235 mg 群：195 例 | 有効性<br>安全性 |
| III | 10057030 | 20 歳以上の CDDP 投与患者         | <単回投与パート>                        |          |                                                      |            |
|     |          |                           | 無作為化<br>実薬対照<br>二重盲検<br>並行群間比較   | 1 コース    | 本薬群：392 例<br>ホスアプレピタント群：393 例                        | 有効性<br>安全性 |
|     |          |                           | <繰り返し投与パート>                      |          |                                                      |            |
|     |          |                           | 非盲検<br>非対照                       | 最大 3 コース | 本薬群 126 例 <sup>a)</sup>                              | 有効性<br>安全性 |
|     | 10057040 | 20 歳以上の AC 療法又は EC 療法実施患者 | 無作為化<br>実薬対照<br>二重盲検<br>並行群間     | 1 コース    | 本薬群：52 例<br>ホスアプレピタント群：50 例                          | 安全性        |

CDDP：シスプラチン

AC：ドキソルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物との併用

EC：エビルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物との併用

a) 単回投与パートの本薬群からの移行例 65 例及びホスアプレピタント群からの移行例 61 例

### 7.1 第 II 相試験

#### 7.1.1 国内第 II 相試験（用量探索試験）（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 10057020 <2016 年 9 月～2017 年 1 月>）

20 歳以上の CDDP 投与患者（表 33）（目標症例数：585 例<sup>34)</sup>（各群 195 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 74

<sup>34)</sup> 海外第 II 試験（NETU-07-07 試験）における本薬群及びプラセボ群の CR 率並びに NETU の用量設定を検討した国内第 II 相試験（10052020 試験（参考資料））成績を踏まえ、本薬、PALO 及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法の全期間 CR 率は 65%と仮定した。また、PALO とデキサメタゾン併用に関する国内第 III 相試験（Lancet Oncol 2009; 10: 115-24）を参考に、対照群（プラセボ、PALO 及びデキサメタゾンの併用療法）の全期間 CR 率は 50%と仮定した。本薬各群とプラセボ群の全期間 CR 率の比較を、Hochberg 法による検定の多重性の調整を行い、有意水準両側 5%の下、検出力 80%及び被験者数の割合を 1:1:1（プラセボ群：本薬 81 mg 群：本薬 235 mg 群）での必要症例数は 555 例（各群 185 例）と算出され、脱落例を考慮し、目標症例数 585 例（各群 195 例）と設定した。

施設で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・化学療法未施行例又は「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度＜30％）に分類されている薬剤が投与された悪性腫瘍患者ただし、内分泌療法におけるホルモン剤の使用、がん治療目的以外の抗悪性腫瘍剤の使用及び膀胱癌に対する膀胱内注入療法は化学療法とみなさない
- ・CDDP $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>を含む化学療法が計画されている
- ・登録前 7 日以内に下記の基準を満たす
  - ・好中球数 $\geq 1,500$ /mm<sup>3</sup>、血小板数 $\geq 100,000$ /mm<sup>3</sup>、AST 及び ALT＜施設基準値上限 $\times 2.5$ （肝転移が画像上確認されている場合は施設基準値上限 $\times 5.0$ ）、総ビリルビン $\leq$ 施設基準値上限 $\times 1.5$ 、クレアチニンクリアランス $\geq 50$  mL/min
- ・Performance Status（ECOG scale）が 0～1

<主な除外基準>

- ・症候性の脳転移を有する患者又は脳転移／頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する
- ・消化管狭窄（食道狭窄、噴門部狭窄、幽門部狭窄、腸管閉塞等）を有する
- ・嘔吐性事象又は悪心が登録前 1 日以内に認められる
- ・2 日以内に制吐作用を有する薬剤（ドパミン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬剤（不眠に対する超短時間型作動薬の頓用を除く）、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、セロトニン・ドパミン遮断薬、第 1 世代抗ヒスタミン薬等）を投与
- ・2 日以内に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を投与
- ・7 日以内に麻薬製剤を投与した患者又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロール不良
- ・7 日以内に NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬又は 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤を投与
- ・7 日以内に中程度以上の CYP3A4 阻害薬を投与
- ・28 日以内に中程度以上の CYP3A4 誘導薬を投与

試験の概略を図 1 に示す。

用法・用量は、プラセボ、本薬 81 mg 又は本薬 235 mg を、PALO 0.75 mg と併用して約 30 分かけて点滴静注することとされた。また、プラセボ又は本薬投与開始 60 分後までに、デキサメタゾン 13.2 mg（プラセボが投与された被験者）又は 9.9 mg（本薬 81 mg 又は本薬 235 mg が投与された被験者）を点滴静注することとされた。CDDP はプラセボ又は本薬投与開始 60 分後に開始することとされ、CDDP 投与後は、Day 2～4 にデキサメタゾン 6.6 mg を 1 日 1 回静脈内注射又は点滴静注すること<sup>35)</sup>とされた。

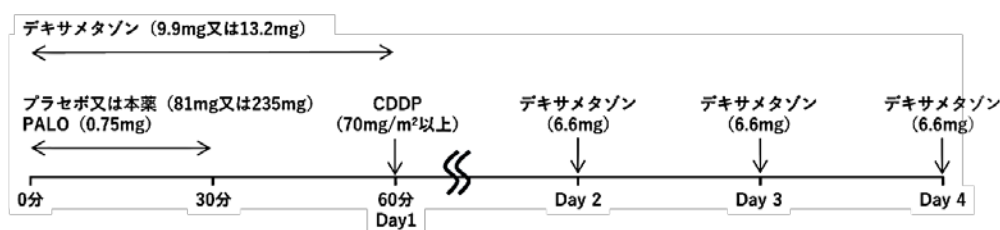


図 1 試験の概略（国内第 II 相試験：10057020 試験）

治験薬が投与された 587 例（プラセボ群 195 例、本薬 81 mg 群 197 例及び本薬 235 mg 群 195 例）全例が安全性解析対象集団とされた。CDDP が 70 mg/m<sup>2</sup> 以上投与されなかった 3 例（プラセボ群 1 例及び本薬 81 mg 群 2 例）を除いた 584 例（プラセボ群 194 例、本薬 81 mg 群 195 例及び本薬 235 mg 群 195 例）が Full Analysis Set（FAS）とされた。なお、FAS のうち、新たに CDDP が 70 mg/m<sup>2</sup> 以上投与されなかったことが 1 例（プラセボ群）で確認され、また、GCP 逸脱<sup>36)</sup> が 5 例（プラセボ群 1 例、本薬 81 mg 群 1 例及び本薬 235 mg 群 3 例）で報告された。本審査における評価では、当該被験者 6 例を除いた 578 例（プラセボ群 192 例、本薬 81 mg 群 194 例及び本薬 235 mg 群 192 例）を FAS と再定義し、当該集団を主たる有効性評価対象集団として評価することとした。本審査報告書においても、6 例を除いた当該集団を FAS として解析した結果を記載する。なお、安全性については、安全性解析対象集団の結果を記

<sup>35)</sup> 薬物動態評価対象の被験者は、4 日目は静脈内注射とされた。

<sup>36)</sup> 総括報告書作成後に、原資料である治験日記を含む一部の記録が保存期間満了日前に廃棄され、解析結果の再現性確保が困難と判断された。

載する。

中止例は5例（「同意撤回」2例〈プラセボ群1例及び本薬81 mg群1例〉、「治験責任医師の判断」1例〈プラセボ群〉、「治験実施計画書からの逸脱」1例〈本薬81 mg群〉）及び「有害事象」1例〈本薬81 mg群〉）であった。

有効性について、「全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間）の嘔吐完全抑制（嘔吐性事象〈嘔吐又は空嘔吐〉なし、かつ制吐処置なし）（CR）率」は表34のとおりであり、本薬81 mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかったが、本薬235 mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された（本薬81 mg群  $p=0.068$ 、本薬235 mg群  $p<0.001$ 、有意水準両側5%、Hochberg法による検定の多重性の調整）。

表34 全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間）のCR率（FAS）

|                              | プラセボ群<br>(192 例) | 本薬群                  |                       |
|------------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
|                              |                  | 81 mg 群<br>(194 例)   | 235 mg 群<br>(192 例)   |
| CR 率 <sup>a)</sup>           | 54.7%            | 63.6%                | 77.0%                 |
| 群間差（本薬各群－プラセボ群）<br>[95%信頼区間] | —                | 8.9%<br>[-0.7, 18.5] | 22.3%<br>[13.2, 31.3] |
| p 値 <sup>b)</sup>            | —                | 0.068                | <0.001                |

最小二乗平均、Nonresponder imputation (NRI)

a) 治療群、性別、年齢（55歳未満又は55歳以上）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用い算出

b) 有意水準両側5%、Hochberg法による検定の多重性を調整

安全性 <sup>37)</sup> について、有害事象はプラセボ群97.9%（191/195例）、本薬81 mg群95.9%（189/197例）及び本薬235 mg群97.9%（191/195例）、副作用はプラセボ群24.1%（47/195例）、本薬81 mg群26.4%（52/197例）及び本薬235 mg群29.2%（57/195例）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用は表35及び表36のとおりであった。

表35 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|          | プラセボ群<br>(195 例) | 本薬 81 mg 群<br>(197 例) | 本薬 235 mg 群<br>(195 例) |            | プラセボ群<br>(195 例) | 本薬 81 mg 群<br>(197 例) | 本薬 235 mg 群<br>(195 例) |
|----------|------------------|-----------------------|------------------------|------------|------------------|-----------------------|------------------------|
| 全有害事象    | 97.9 (191)       | 95.9 (189)            | 97.9 (191)             | 口内炎        | 4.1 (8)          | 5.6 (11)              | 6.7 (13)               |
| 便秘       | 61.5 (120)       | 65.0 (128)            | 66.2 (129)             | 頭痛         | 2.1 (4)          | 4.6 (9)               | 6.7 (13)               |
| しゃっくり    | 32.8 (64)        | 33.0 (65)             | 41.0 (80)              | 不眠         | 10.8 (21)        | 10.2 (20)             | 6.2 (12)               |
| 食欲減退     | 40.0 (78)        | 39.6 (78)             | 36.4 (71)              | 味覚障害       | 3.6 (7)          | 5.6 (11)              | 6.2 (12)               |
| 好中球数減少   | 30.3 (59)        | 28.4 (56)             | 28.7 (56)              | 貧血         | 5.1 (10)         | 8.6 (17)              | 5.6 (11)               |
| 白血球数減少   | 21.5 (42)        | 23.4 (46)             | 22.1 (43)              | 注射部位疼痛     | 4.1 (8)          | 7.1 (14)              | 5.6 (11)               |
| 倦怠感      | 12.3 (24)        | 12.7 (25)             | 16.4 (32)              | ALT 増加     | 4.1 (8)          | 5.6 (11)              | 5.6 (11)               |
| 好中球減少症   | 9.2 (18)         | 14.2 (28)             | 13.8 (27)              | 上腹部痛       | 2.6 (5)          | 6.6 (13)              | 5.1 (10)               |
| 悪心       | 12.8 (25)        | 15.7 (31)             | 11.8 (23)              | 高血糖        | 2.6 (5)          | 2.5 (5)               | 5.1 (10)               |
| 下痢       | 5.1 (10)         | 9.6 (19)              | 10.3 (20)              | 血中クレアチニン上昇 | 5.1 (10)         | 7.6 (15)              | 3.1 (6)                |
| 低ナトリウム血症 | 3.6 (7)          | 10.2 (20)             | 8.7 (17)               | 発熱性好中球減少症  | 1.5 (3)          | 5.6 (11)              | 3.1 (6)                |
| 血小板数減少   | 8.7 (17)         | 9.1 (18)              | 8.2 (16)               | 嘔吐         | 5.6 (11)         | 1.5 (3)               | 0.5 (1)                |
| 白血球減少症   | 4.1 (8)          | 4.6 (9)               | 7.2 (14)               |            |                  |                       |                        |

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

表36 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

|       | プラセボ群<br>(195 例) | 本薬 81 mg 群<br>(197 例) | 本薬 235 mg 群<br>(195 例) |
|-------|------------------|-----------------------|------------------------|
| 全副作用  | 24.1 (47)        | 26.4 (52)             | 29.2 (57)              |
| 便秘    | 13.8 (27)        | 14.2 (28)             | 16.4 (32)              |
| しゃっくり | 4.6 (9)          | 7.1 (14)              | 5.6 (11)               |

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

<sup>37)</sup> 安全性の評価期間は治験薬投与日から観察期間終了日（Day 15（+6日））又は中止時に規定される検査・観察が終了するまでの期間とされた。ただし、観察期間終了日に抗悪性腫瘍剤の投与が予定されている場合は、該当する抗悪性腫瘍剤投与と当日の投与前に規定の検査、観察を実施することとされた。



死亡例は2例（肺の悪性新生物<sup>38)</sup>〈本薬81mg群1例〉及び肺感染<sup>39)</sup>〈本薬235mg群1例〉）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象はプラセボ群7.7%（15/195例）、本薬81mg群8.6%（17/197例）及び本薬235mg群7.2%（14/195例）に認められ（表37）、このうち3例（アナフィラキシー反応〈本薬81mg群1例〉、過敏症〈本薬235mg群1例〉及び急性腎障害〈本薬235mg群1例〉）は副作用とされたが、転帰は軽快又は回復であった。

表37 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 群        | 事象名                                                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群    | 悪心及び好中球数減少（各2例）、菌血症、気管支炎、肺炎、敗血症性ショック、好中球減少症、抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症、塞栓症、急性脾炎、胆汁うっ滞性黄疸、胆管狭窄、食欲減退及び急性腎障害（各1例） |
| 本薬81mg群  | 発熱性好中球減少症（5例）、好中球数減少（3例）、好中球減少症及び急性腎障害（各2例）、肺の悪性新生物、アナフィラキシー反応、好中球減少性感染、脱水及び食欲減退（各1例）                     |
| 本薬235mg群 | 発熱性好中球減少症及び好中球減少症（各3例）、血小板減少症及び急性腎障害（各2例）、肺感染、過敏症、医療機器関連感染、癌性リンパ管症、白血球減少症、肺臓炎、胆管炎及び好中球数減少（各1例）            |

MedDRA/J ver.20.1

投与中止に至った有害事象は本薬81mg群の1例（アナフィラキシー反応）のみに認められ、副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

## 7.2 第III相試験

### 7.2.1 CDDP投与患者を対象とした国内第III相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 10057030 <2019年2月～2020年12月>）

20歳以上のCDDP投与患者（表38）（目標症例数：単回投与パート790例<sup>40)</sup>〈各群395例〉及び繰り返し投与パート：120例<sup>41)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較<sup>42)</sup>試験が国内82施設で実施された。

本試験では、単回投与パート及び単回投与パートを完了した患者<sup>43)</sup>を対象に本薬をさらに最大3コースまで投与する繰り返し投与パートが設定された。

<sup>38)</sup> 61歳男性。肺扁平上皮癌に対しCDDP 135 mg/day 及びエトポシド（ETP）170 mg/day の前投薬として本薬81 mg、PALO 及びデキサメタゾン投与。投与10日後呼吸困難感の増強及びSpO<sub>2</sub>低下、胸部レントゲンで一旦縮小していた病変の再増大を認めた。酸素投与等の治療を行うも胸水の出現、呼吸状態の悪化を認め、全身状態の改善が得られず投与16日後死亡した。

<sup>39)</sup> 74歳男性。肺腺癌に対し、CDDP 100 mg/day 及びペメトレキセド 670 mg/day の前投薬として、本薬235 mg、PALO 及びデキサメタゾン投与。投与5日後、CRP 12.66 mg/dL、胸部レントゲンで左胸部に陰影を認め、抗菌薬投与を開始。同日採取した喀痰より肺炎球菌を検出した。投与12日後喀痰中に有意菌を検出しないものの呼吸不全が進行したため、抗菌薬を変更しPSL 50 mg/day 投与開始。投与16日目喀痰中にエンテロバクターを検出し、抗菌薬を再度変更するも、呼吸状態の改善が得られず投与23日後死亡した。

<sup>40)</sup> 国内第II相試験（10057020試験）成績を参考に、本薬、PALO 及びデキサメタゾンの3剤併用療法の全期間CR率を76.8%と仮定した。対照群のホスアプレピタントのPALO併用データがないため、本薬と同様にホスアプレピタント、PALO 及びデキサメタゾンの3剤併用療法の全期間CR率を76.8%と仮定した。CDDP投与開始後120時間（全期間）のCRが認められた被験者の割合の非劣性限界値10%、有意水準片側2.5%の下で、検出力90%及び被験者の割合を1：1（本薬群：ホスアプレピタント群）での必要症例数は750例と算出され、脱落例を考慮し、目標症例数は790例と設定された。

<sup>41)</sup> 海外第III相試験（NEPA-15-18試験〈参考資料〉）成績を参考に、最大4コースで発現頻度2%以上の有害事象及び副作用を90%の確率で少なくとも1例以上検出するための必要症例数は114例であり、脱落例を考慮し、目標症例数は120例と設定された。

<sup>42)</sup> 繰り返し投与パートは非盲検非対照。

<sup>43)</sup> 単回投与パートにおける観察期間終了日（Day 15〈+6日〉）の検査・観察が終了し、繰り返し投与パートの同意が得られた患者。

表 38 主な選択・除外基準及び繰り返し投与パート移行基準

<主な選択基準>

- ・化学療法未施行例又は「軽度（催吐性）リスク」以下（催吐頻度＜30％）に分類されている薬剤が投与された悪性腫瘍患者  
ただし、内分泌療法におけるホルモン剤の使用、がん治療目的以外の抗悪性腫瘍剤の使用及び膀胱癌に対する膀胱内注入療法は化学療法とみなさない
- ・CDDP $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>を含む化学療法が計画されている
- ・登録前 7 日以内に下記の基準を満たす
  - ・好中球数 $\geq 1,500$ /mm<sup>3</sup>、血小板数 $\geq 100,000$ /mm<sup>3</sup>、AST 及び ALT＜施設基準値上限 $\times 2.5$ （肝転移が画像上確認されている場合は施設基準値上限 $\times 5.0$ ）、総ビリルビン $\leq$ 施設基準値上限 $\times 1.5$ 、クレアチニンクリアランス $\geq 60$  mL/min
- ・Performance Status（ECOG scale）が 0～1

<主な除外基準>

- ・症候性の脳転移を有する患者又は脳転移／頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する
- ・消化管閉塞を有する
- ・嘔吐性事象又は悪心が登録前 7 日以内に認められる
- ・登録前 2 日以内に制吐作用を有する薬剤（ドパミン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬剤（不眠に対する超短時間型作動薬の頓用を除く）、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、セロトニン・ドパミン遮断薬、第 1 世代抗ヒスタミン薬等）を投与
- ・登録前 2 日以内に SSRI 及び SNRI を投与
- ・登録前 7 日以内に麻薬製剤を投与した患者又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロール不良
- ・過去に NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の投与を受けた
- ・登録前 7 日以内に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤を投与
- ・登録前 7 日以内に中程度以上の CYP3A4 阻害薬を投与
- ・登録前 28 日以内に中程度以上の CYP3A4 誘導薬を投与

<主な繰り返し投与パート移行基準>

- ・単回投与パートの Day 8 までに Grade 3 以上の副作用が認められない
- ・レジメンごとに規定された次コース開始予定日から 7 日以内に繰り返し投与パートの治験薬が投与可能

単回投与パートにおける用法・用量は、本薬 235 mg 又はホスアプレピタント 150 mg を、PALO 0.75 mg 及びデキサメタゾン 9.9 mg と併用して約 30 分かけて点滴静注することとされた。本薬群では PALO 及びデキサメタゾンと混合した上で点滴静注することとされた<sup>44)</sup>。ホスアプレピタント群では、ホスアプレピタント単剤を点滴静注し、PALO 及びデキサメタゾンは、ホスアプレピタント投与開始 30 分前又は投与終了後に点滴静注することとされた。CDDP は本薬又はホスアプレピタント投与終了 30 分後に開始することとされ、CDDP 投与後は、Day 2～4 にデキサメタゾン 6.6 mg を 1 日 1 回静脈内注射又は点滴静注することとされた。

繰り返し投与パートにおける用法・用量は、本薬 235 mg、PALO 0.75 mg 及びデキサメタゾン 9.9 mg を約 30 分かけて点滴静注することとされた。CDDP は本薬投与終了 30 分後に開始することとされ、CDDP 投与後は、Day 2～4 にデキサメタゾン 6.6 mg を 1 日 1 回静脈内注射若しくは点滴静注、又はデキサメタゾン 8 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。これを 1 コースとして、化学療法のコースに応じて最大 3 コース（単回投与パートを含め、最大 4 コース）実施することとされた。

単回投与パートで治験薬が投与された 785 例（本薬群 392 例及びホスアプレピタント群 393 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。単回投与パートの中止例は 6 例（本薬群 3 例及びホスアプレピタント群 3 例）であり、中止理由は、「有害事象」3 例（ホスアプレピタント群 3 例）、「他院へ転院」2 例（本薬群 2 例）及び「同意撤回」1 例（本薬群 1 例）であった。

繰り返し投与パートには、単回投与パートを終了した被験者のうち 129 例が移行し、移行基準を満たさなかった 3 例を除外した 126 例（単回投与パートの本薬群からの移行例 65 例及びホスアプレピタント群からの移行例 61 例）に治験薬が投与され、繰り返し投与パートの有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。繰り返し投与パートの中止例は 43 例であり、中止理由は、「治験薬投与前中止基準に抵触」39 例、「有害事象」2 例、「同意撤回」及び「その他」各 1 例であった。

<sup>44)</sup> ホスアプレピタント群の用法を踏まえ、盲検性保持のため、生理食塩液を本薬投与開始 30 分前又は投与終了後に点滴静注した。

有効性について、「単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」は表 39 のとおりであり、本薬群とホスアプレピタント群の調整済み CR 率の群間差（本薬群－ホスアプレピタント群）の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性限界値（－10%）<sup>45)</sup> を上回ったことから、本薬群のホスアプレピタント群に対する非劣性が検証された。Per protocol set (PPS)（本薬群 388 例及びホスアプレピタント群 388 例）<sup>46)</sup> を対象に同様の解析を行い、「単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」は、本薬群 75.3%（292/388 例）及びホスアプレピタント群 71.1%（276/388 例）であり、調整済み CR 率の群間差 [95%信頼区間]（本薬群－ホスアプレピタント群）は 3.9% [－2.3, 10.1] であり、FAS を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表 39 単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率（FAS）

|                                                               | 本薬群<br>(392 例) | ホスアプレピタント群<br>(393 例) |
|---------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|
| CR 率                                                          | 75.3% (295 例)  | 71.0% (279 例)         |
| 調整済み CR 率の群間差 (本薬群－ホスアプレピタント群)<br>[95%信頼区間] <sup>a), b)</sup> | －              | 4.1%<br>[－2.1, 10.3]  |

全評価時点で CR であった被験者の割合（例数）、Nonresponder imputation (NRI)

a) 年齢（55 歳未満又は 55 歳以上）及び性別を層別因子とした Mantel-Haenszel 流により調整

b) Newcombe による信頼区間

単回投与パートにおける安全性<sup>47)</sup> について、有害事象は本薬群 99.5%（390/392 例）及びホスアプレピタント群 99.0%（389/393 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。副作用は本薬群 22.2%（87/392 例）及びホスアプレピタント群 25.4%（100/393 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は便秘（本薬群 11.2%（44/392 例）及びホスアプレピタント群 13.7%（54/393 例））及びしゃっくり（本薬群 4.8%（19/392 例）及びホスアプレピタント群 7.1%（28/393 例））であった。

表 40 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（単回投与パート、安全性解析対象集団）

|            | 本薬群<br>(392 例) | ホスアプレピタント群<br>(393 例) |           | 本薬群<br>(392 例) | ホスアプレピタント群<br>(393 例) |
|------------|----------------|-----------------------|-----------|----------------|-----------------------|
| 全有害事象      | 99.5 (390)     | 99.0 (389)            | 発熱性好中球減少症 | 8.2 (32)       | 5.3 (21)              |
| 便秘         | 65.1 (255)     | 60.6 (238)            | 低ナトリウム血症  | 7.9 (31)       | 7.1 (28)              |
| 好中球数減少     | 52.3 (205)     | 47.8 (188)            | 口内炎       | 7.7 (30)       | 7.9 (31)              |
| 白血球数減少     | 43.4 (170)     | 39.2 (154)            | ALT 増加    | 6.4 (25)       | 6.9 (27)              |
| 食欲減退       | 34.9 (137)     | 45.0 (177)            | 味覚不全      | 6.4 (25)       | 5.6 (22)              |
| しゃっくり      | 34.9 (137)     | 39.4 (155)            | 脱毛症       | 6.1 (24)       | 4.8 (19)              |
| 倦怠感        | 19.9 (78)      | 21.4 (84)             | 貧血        | 5.9 (23)       | 7.6 (30)              |
| 悪心         | 15.3 (60)      | 15.5 (61)             | 頭痛        | 5.9 (23)       | 3.1 (12)              |
| 血小板数減少     | 15.3 (60)      | 14.2 (56)             | 注射部位疼痛    | 5.6 (22)       | 13.2 (52)             |
| 下痢         | 9.7 (38)       | 7.9 (31)              | リンパ球数減少   | 5.1 (20)       | 4.3 (17)              |
| 不眠症        | 9.2 (36)       | 7.6 (30)              | 食道炎       | 3.3 (13)       | 6.1 (24)              |
| 血清クレアチニン増加 | 8.4 (33)       | 7.4 (29)              | 腹部不快感     | 2.6 (10)       | 5.3 (21)              |

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（例数）

<sup>45)</sup> ホスアプレピタント及びアプレピタントの臨床試験成績（「プロイメンド点滴静注用 150 mg」審査報告書（平成 23 年 7 月 15 日）及び「イメンドカプセル 80 mg、同カプセル 125 mg 及び同カプセルセット」審査報告書（平成 24 年 5 月 15 日））から、ホスアプレピタントのプラセボ群との全期間 CR 率の点推定値の差（エフェクトサイズ）を 20%と見積もり、10%と設定された。なお、ホスアプレピタント及びアプレピタントの臨床試験を層としたプラセボ群に対する全期間 CR 率差の Newcombe の方法 (Stat Med 1998; 17: 873-90) で算出した 95%信頼区間の信頼下限 10.8%ともほぼ一致する。

<sup>46)</sup> FAS から 9 例（「併用禁止薬・併用禁止療法違反」4 例〈本薬群 2 例及びホスアプレピタント群 2 例〉、「選択・除外基準違反」3 例〈本薬群 1 例及びホスアプレピタント群 2 例〉、「有効性評価の欠測」1 例〈本薬群 1 例〉）及び「有効性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱」1 例〈ホスアプレピタント群 1 例〉）を除外した。

<sup>47)</sup> 単回投与パートにおける安全性の評価期間は治験薬投与日から観察期間終了日（Day 15（＋6 日））又は中止時に規定される検査・観察が終了するまでの期間とされた。

単回投与パートにおける死亡例は認められなかった。

単回投与パートにおける重篤な有害事象は本薬群 11.7% (46/392 例) 及びホスアプレピタント群 9.4% (37/393 例) に認められ (表 41)、このうちホスアプレピタント群の 2 例 (虚血性大腸炎及び多形紅斑 (各 1 例)) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

表 41 重篤な有害事象 (単回投与パート、安全性解析対象集団)

| 群          | 事象名                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群        | 発熱性好中球減少症 (14 例)、好中球数減少 (8 例)、低ナトリウム血症 (3 例)、食欲減退及び気胸 (各 2 例)、骨髄機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心膜炎、腸炎、悪心、発熱、アナフィラキシー反応、肺炎、敗血症、尿路感染、血中クレアチニン増加、CRP 増加、白血球数減少、脱水、高カリウム血症、脳梗塞、急性腎障害及び喀血 (各 1 例)         |
| ホスアプレピタント群 | 発熱性好中球減少症 (11 例)、好中球数減少 (5 例)、食欲減退 (3 例)、肝機能異常、血小板数減少及び気胸 (各 2 例)、狭心症、虚血性大腸炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、悪心、嘔吐、慢性副鼻腔炎、リンパ節感染、胸膜感染、肺炎、敗血症、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症、急性腎障害、呼吸困難、間質性肺疾患、肺臓炎、多形紅斑及び中毒性皮膚疹 (各 1 例) |

MedDRA/J ver.23.0

単回投与パートにおける投与中止に至った有害事象は、本薬群では認められず、ホスアプレピタント群の 3 例 (気胸、肺臓炎、呼吸困難及び間質性肺疾患 (各 1 例)、重複あり) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

繰り返し投与パートにおける安全性<sup>48)</sup> について、有害事象は 96.8% (122/126 例 : 1 コース 93.7% (118/126 例)、2 コース 86.1% (87/101 例) 及び 3 コース 86.7% (72/83 例)) であり、いずれかのコースで 5%以上に認められた有害事象は表 42 のとおりであった。副作用は 19.0% (24/126 例 : 1 コース 14.3% (18/126 例)、2 コース 13.9% (14/101 例) 及び 3 コース 9.6% (8/83 例)) に認められ、いずれかのコースで 5%以上に認められた副作用はしゃっくり (5.6% (7/126 例) : 1 コース 4.0% (5/126 例)、2 コース 5.9% (6/101 例) 及び 3 コース 2.4% (2/83 例)) のみであった。

表 42 いずれかのコースで 5%以上に認められた有害事象 (繰り返し投与パート、安全性解析対象集団)

|            | 1 コース<br>(126 例) | 2 コース<br>(101 例) | 3 コース<br>(83 例) | コース全体<br>(126 例) |
|------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| 全有害事象      | 93.7 (118)       | 86.1 (87)        | 86.7 (72)       | 96.8 (122)       |
| 好中球数減少     | 48.4 (61)        | 44.6 (45)        | 47.0 (39)       | 61.1 (77)        |
| 白血球数減少     | 34.1 (43)        | 27.7 (28)        | 26.5 (22)       | 43.7 (55)        |
| 食欲減退       | 22.2 (28)        | 22.8 (23)        | 15.7 (13)       | 32.5 (41)        |
| しゃっくり      | 23.8 (30)        | 16.8 (17)        | 15.7 (13)       | 28.6 (36)        |
| 便秘         | 18.3 (23)        | 9.9 (10)         | 8.4 (7)         | 24.6 (31)        |
| 貧血         | 10.3 (13)        | 10.9 (11)        | 10.8 (9)        | 24.6 (31)        |
| 倦怠感        | 16.7 (21)        | 9.9 (10)         | 8.4 (7)         | 23.0 (29)        |
| 注射部位疼痛     | 7.1 (9)          | 8.9 (9)          | 6.0 (5)         | 15.9 (20)        |
| 血小板数減少     | 11.1 (14)        | 7.9 (8)          | 6.0 (5)         | 15.1 (19)        |
| 味覚不全       | 8.7 (11)         | 5.9 (6)          | 3.6 (3)         | 13.5 (17)        |
| 悪心         | 8.7 (11)         | 5.9 (6)          | 2.4 (2)         | 11.9 (15)        |
| 下痢         | 6.3 (8)          | 5.0 (5)          | 3.6 (3)         | 9.5 (12)         |
| 発熱性好中球減少症  | 6.3 (8)          | 2.0 (2)          | 2.4 (2)         | 8.7 (11)         |
| 頭痛         | 6.3 (8)          | 4.0 (4)          | 1.2 (1)         | 8.7 (11)         |
| 口内炎        | 3.2 (4)          | 4.0 (4)          | 6.0 (5)         | 8.7 (11)         |
| 脱毛症        | 7.1 (9)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 7.9 (10)         |
| 血清クレアチニン増加 | 1.6 (2)          | 2.0 (2)          | 6.0 (5)         | 7.1 (9)          |

MedDRA/J ver.23.0  
発現割合% (例数)

繰り返し投与パートにおける死亡例は認められなかった。

<sup>48)</sup> 繰り返し投与パートにおける安全性の評価期間は治験薬投与日から観察期間終了日 (Day 15 (+6 日)) 又は中止時に規定される検査・観察が終了するまでの期間とされた。

繰り返し投与パートにおける重篤な有害事象は 10.3% (13/126 例：1 コース 6.3% 〈8/126 例〉、2 コース 3.0% 〈3/101 例〉及び 3 コース 2.4% 〈2/83 例〉) に認められ (表 43)、いずれも本薬との因果関係は否定された。

表 43 重篤な有害事象 (繰り返し投与パート、安全性解析対象集団)

|       | 事象名                                                    |
|-------|--------------------------------------------------------|
| 1 コース | 発熱性好中球減少症 (4 例)、気管支炎、医療機器関連感染、敗血症、好中球数減少及び意識消失 (各 1 例) |
| 2 コース | 発熱性好中球減少症、感染及び肺炎 (各 1 例)                               |
| 3 コース | 狭心症及び高カリウム血症 (各 1 例)                                   |

MedDRA/J ver.23.0

繰り返し投与パートにおける投与中止に至った有害事象は、2 例 (1 コース 1 例：悪心及び嘔吐及び 2 コース 1 例：肺炎) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.2.2 ドキソルビシン及びシクロホスファミド併用療法 (AC 療法) 又はエピルビシン及びシクロホスファミド併用療法 (EC 療法) 実施患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3: 試験番号 10057040 <2019 年 4 月～20 年 月>)

20 歳以上の AC 療法又は EC 療法実施患者 (表 44) (目標症例数：100 例〈各群 50 例〉) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験が国内 5 施設で実施された。

表 44 主な選択・除外基準

### <主な選択基準>

- ・化学療法未施行例又は「軽度 (催吐性) リスク」以下 (催吐頻度 <30%) に分類されている薬剤が投与された悪性腫瘍患者ただし、内分泌療法におけるホルモン剤の使用、がん治療目的以外の抗悪性腫瘍剤の使用は化学療法とみなさない
- ・AC 療法又は EC 療法を含む化学療法が計画されている
- ・登録前 7 日以内に下記の基準を満たす
  - ・好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、AST 及び ALT < 施設基準値上限  $\times 2.5$  (肝転移が画像上確認されている場合は施設基準値上限  $\times 5.0$ )、総ビリルビン  $\leq$  施設基準値上限  $\times 1.5$ 、血清クレアチニン  $\leq$  施設基準値上限  $\times 1.5$
- ・Performance Status (ECOG scale) が 0～1

### <主な除外基準>

- ・症候性の脳転移を有する患者又は脳転移/頭蓋内圧亢進が疑われる症状を有する
- ・消化管狭窄 (食道狭窄、噴門部狭窄、幽門部狭窄、腸管閉塞等) を有する
- ・嘔吐性事象又は悪心が登録前 1 日以内に認められる
- ・登録前 2 日以内に制吐作用を有する薬剤 (ドパミン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬剤 (不眠に対する超短時間型作動薬の頓用を除く)、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、セロトニン・ドパミン遮断薬、第 1 世代抗ヒスタミン薬等) を投与
- ・登録前 2 日以内に SSRI 及び SNRI を投与
- ・登録前 7 日以内に麻薬製剤を投与した患者又は薬剤の使用の有無にかかわらず疼痛コントロール不良
- ・過去に  $\text{NK}_1$  受容体拮抗薬の投与を受けた
- ・登録前 7 日以内に  $5\text{-HT}_3$  受容体拮抗型制吐剤を投与
- ・登録前 7 日以内に中程度以上の CYP3A4 阻害薬を投与
- ・登録前 28 日以内に中程度以上の CYP3A4 誘導薬を投与

用法・用量は、本薬 235 mg 又はホスアプレピタント 150 mg を、PALO 0.75 mg 及びデキサメタゾン 9.9 mg と併用して約 30 分かけて点滴静注することとされた。本薬群では PALO 及びデキサメタゾンと混合した上で投与することとされた。AC 療法又は EC 療法は、本薬投与終了直後に開始することとされた。ホスアプレピタント群では、PALO 及びデキサメタゾンを、ホスアプレピタント投与終了後に点滴静注することとされた。AC 療法又は EC 療法は、ホスアプレピタント投与終了 30 分後に開始することとされた。

治験薬が投与された 102 例 (本薬群 52 例及びホスアプレピタント群 50 例) 全例が安全性解析対象集

団とされ、Day 1 に AC 療法又は EC 療法が実施されなかった 2 例<sup>49)</sup>（本薬群 1 例及びホスアプレピタント群 1 例）を除く 100 例（本薬群 51 例及びホスアプレピタント群 49 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（ホスアプレピタント群：有害事象）であった。

有効性について、全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）、急性期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間）及び遅発期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間）の「CR 率」は表 45 のとおりであった。

表 45 CR 率 (FAS)

|                                       | 本薬群<br>(51 例) | ホスアプレピタント群<br>(49 例) |
|---------------------------------------|---------------|----------------------|
| 全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率  | 45.9% (23 例)  | 51.3% (25 例)         |
| 急性期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間）の CR 率   | 71.2% (36 例)  | 81.1% (40 例)         |
| 遅発期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間）の CR 率 | 51.7% (26 例)  | 55.5% (27 例)         |

各評価期間で CR であった被験者の割合（例数）、Nonresponder imputation (NRI)  
年齢（55 歳未満又は 55 歳以上）を層として標準化

安全性<sup>50)</sup>について、有害事象は本薬群 100% (52/52 例) 及びホスアプレピタント群 98.0% (49/50 例)、副作用は本薬群 21.2% (11/52 例) 及びホスアプレピタント群 22.0% (11/50 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 46 及び表 47 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|         | 本薬群<br>(52 例) | ホスアプレピタント群<br>(50 例) |            | 本薬群<br>(52 例) | ホスアプレピタント群<br>(50 例) |
|---------|---------------|----------------------|------------|---------------|----------------------|
| 全有害事象   | 100 (52)      | 98.0 (49)            | 発熱         | 9.6 (5)       | 14.0 (7)             |
| 好中球数減少  | 82.7 (43)     | 80.0 (40)            | 腹部不快感      | 9.6 (5)       | 8.0 (4)              |
| 白血球数減少  | 67.3 (35)     | 72.0 (36)            | 発熱性好中球減少症  | 7.7 (4)       | 4.0 (2)              |
| 脱毛症     | 57.7 (30)     | 60.0 (30)            | 背部痛        | 7.7 (4)       | 4.0 (2)              |
| 便秘      | 55.8 (29)     | 60.0 (30)            | 上腹部痛       | 7.7 (4)       | 2.0 (1)              |
| 倦怠感     | 55.8 (29)     | 44.0 (22)            | 胃炎         | 7.7 (4)       | 0 (0)                |
| 食欲減退    | 36.5 (19)     | 44.0 (22)            | 不眠症        | 5.8 (3)       | 4.0 (2)              |
| リンパ球数減少 | 30.8 (16)     | 16.0 (8)             | しゃっくり      | 5.8 (3)       | 2.0 (1)              |
| 悪心      | 28.8 (15)     | 26.0 (13)            | 関節痛        | 5.8 (3)       | 0 (0)                |
| 口内炎     | 23.1 (12)     | 24.0 (12)            | 蕁麻疹        | 5.8 (3)       | 0 (0)                |
| 頭痛      | 23.1 (12)     | 14.0 (7)             | 末梢性ニューロパチー | 5.8 (3)       | 0 (0)                |
| 下痢      | 19.2 (10)     | 12.0 (6)             | 注射部位疼痛     | 1.9 (1)       | 16.0 (8)             |
| 貧血      | 17.3 (9)      | 12.0 (6)             | 口腔咽頭痛      | 1.9 (1)       | 6.0 (3)              |
| 血小板数減少  | 13.5 (7)      | 18.0 (9)             | 注射部位血管炎    | 0 (0)         | 6.0 (3)              |
| 味覚不全    | 11.5 (6)      | 24.0 (12)            |            |               |                      |

MedDRA/J ver.23.0  
発現割合%（例数）

表 47 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

|      | 本薬群<br>(52 例) | ホスアプレピタント群<br>(50 例) |        | 本薬群<br>(52 例) | ホスアプレピタント群<br>(50 例) |
|------|---------------|----------------------|--------|---------------|----------------------|
| 全副作用 | 21.2 (11)     | 22.0 (11)            | 頭痛     | 5.8 (3)       | 0 (0)                |
| 下痢   | 5.8 (3)       | 4.0 (2)              | 蕁麻疹    | 5.8 (3)       | 0 (0)                |
| 倦怠感  | 5.8 (3)       | 0 (0)                | 便秘     | 3.8 (2)       | 6.0 (3)              |
| 食欲減退 | 5.8 (3)       | 0 (0)                | 注射部位疼痛 | 0 (0)         | 8.0 (4)              |

MedDRA/J ver.23.0  
発現割合%（例数）

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群の 2 例（蕁麻疹及び悪心〈各 1 例〉）に認められ、蕁麻疹は副作用とされた

<sup>49)</sup> 当該 2 例では治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）も確認された。有効性解析対象集団からは除外したが、安全性への評価には影響がないと判断され、安全性解析対象集団に当該 2 例も含めて評価を行った。

<sup>50)</sup> 安全性の評価期間は治験薬投与日から観察期間終了日（Day 15〈+6 日〉）又は中止時に規定される検査・観察が終了するまでの期間とされた。ただし、観察期間終了日に抗悪性腫瘍剤の投与が予定されている場合は、該当する抗悪性腫瘍剤投与と当日の投与前に規定の検査、観察を実施することとされた。

が、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、ホスアプレピタント群の1例（過敏症）に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.4 の検討から、CINV に対する本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、国内第 III 相試験（10057030 試験）における試験計画の設定根拠及び主要評価項目の結果について、以下のように説明した。

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う CINV に対して、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びデキサメタゾンの3剤併用療法が推奨されている（制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会）ことを踏まえ、国内第 III 相試験（10057030 試験）では、高度催吐性抗悪性腫瘍剤の一つである CDDP 投与患者に対して、本薬と 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤である PALO 及びデキサメタゾンを併用したとき有効性を評価した。対照群は本薬と同じ作用機序を有するホスアプレピタントを PALO 及びデキサメタゾンと併用することとし、主要評価項目は、本薬の想定される適応症を鑑み、「全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」とした。

国内第 III 相試験（10057030 試験）において、主要評価項目である「単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」について、本薬群のホスアプレピタントに対する非劣性が検証された（7.2.1 表 39）。

国内第 III 相試験（10057030 試験）の主な副次評価項目である「単回投与パートにおける急性期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間）の CR 率」、「単回投与パートにおける遅発期（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間）の CR 率」、各評価期間（全期間、急性期及び遅発期）の「悪心なしの患者の割合」、「嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）なしの患者の割合」及び「制吐処置なしの患者の割合」は表 48 のとおりであった。いずれも各評価期間においても、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で劣る傾向はなかった。

表 48 単回投与パートにおける主な副次評価項目の結果（FAS）

|                              | 評価期間 <sup>a)</sup> | 本薬群<br>(392 例) | ホスアプレピタント群<br>(393 例) |
|------------------------------|--------------------|----------------|-----------------------|
| CR 率 <sup>b)</sup>           | 急性期                | 93.9% (368 例)  | 92.6% (364 例)         |
|                              | 遅発期                | 76.8% (301 例)  | 72.8% (286 例)         |
| 悪心なしの患者の割合                   | 全期間                | 51.3% (201 例)  | 48.3% (190 例)         |
|                              | 急性期                | 75.8% (297 例)  | 80.4% (316 例)         |
|                              | 遅発期                | 53.3% (209 例)  | 50.1% (197 例)         |
| 嘔吐性事象 <sup>c)</sup> なしの患者の割合 | 全期間                | 81.4% (319 例)  | 77.4% (304 例)         |
|                              | 急性期                | 94.6% (371 例)  | 93.9% (369 例)         |
|                              | 遅発期                | 82.9% (325 例)  | 79.1% (311 例)         |
| 制吐処置なしの患者の割合                 | 全期間                | 86.5% (339 例)  | 84.2% (331 例)         |
|                              | 急性期                | 98.2% (385 例)  | 98.5% (387 例)         |
|                              | 遅発期                | 86.7% (340 例)  | 84.5% (332 例)         |

a) 全期間：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間  
急性期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間  
遅発期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間

b) 各評価期間で CR であった被験者の割合（例数）

c) 嘔吐又は空嘔吐

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（10057030 試験）において、対照薬をホスアプレピタントとし、主要評価項目を「単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」と設定したことは問題はない。本薬群のホスアプレピタント群に対する非劣性が検証されたこと等から、本薬の有効性は示された。

#### 7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

主な患者背景別の「単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」は表 49 のとおりであった。女性は CINV のリスク因子とされており（制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会）、国内第 III 相試験（10057030 試験）では割付調整因子として設定した。本薬群及びホスアプレピタント群のいずれにおいても、男性と比較して女性で有効性が若干低下する傾向が認められたが、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で有効性が劣る傾向はなかった。年齢別及び CDDP 投与量別の有効性について、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の区分で本薬の有効性が低くなる傾向は認められなかった。

表 49 主な患者背景別の単回投与パートにおける全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率（国内第 III 相試験（10057030 試験）、FAS）

|                                  |             | 本薬群<br>(392 例)  | ホスアプレピタント群<br>(393 例) |
|----------------------------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| 性                                | 男           | 78.9% (239/303) | 74.8% (226/302)       |
|                                  | 女           | 62.9% (56/89)   | 58.2% (53/91)         |
| 年齢                               | 55 歳未満      | 68.0% (34/50)   | 74.0% (37/50)         |
|                                  | 55 歳以上      | 76.3% (261/342) | 70.6% (242/343)       |
| CDDP 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | 70 以上 80 未満 | 76.4% (110/144) | 72.1% (119/165)       |
|                                  | 80 以上 90 未満 | 74.5% (181/243) | 71.5% (158/221)       |
|                                  | 90 以上       | 80.0% (4/5)     | 28.6% (2/7)           |

全評価時点で CR であった被験者の割合（例数／評価例数）

機構は、患者背景別の有効性について、CINV のリスク因子である女性において、男性と比較して有効性が若干低下する傾向が認められたが、女性においても本薬群はホスアプレピタント群と同程度の有効性が得られていることを確認した。また、年齢別及び CDDP 投与量別の有効性について、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向はないことを確認した。

#### 7.R.1.3 抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者における有効性について

申請者は、抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者における有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（10057030 試験）繰り返し投与パートにおいて、抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者を対象に本薬の有効性を検討した。繰り返し投与パートの 1～3 コース（単回投与パートを含むと 2～4 コース）における時期別の CR 率は表 50 のとおりであり、1～3 コース間で有効性が低下する傾向はなく、単回投与パートにおける CR 率（表 39 及び表 48 参照）と同程度であった。



表 50 繰り返し投与パートにおける時期別の CR 率（国内第 III 相試験（10057030 試験）、有効性解析対象集団）

|       | 評価期間 <sup>a)</sup> |                 |                 |
|-------|--------------------|-----------------|-----------------|
|       | 急性期                | 遅発期             | 全期間             |
| 1 コース | 94.4% (119/126)    | 81.7% (103/126) | 81.7% (103/126) |
| 2 コース | 96.0% (97/101)     | 81.2% (82/101)  | 80.2% (81/101)  |
| 3 コース | 91.6% (76/83)      | 86.7% (72/83)   | 84.3% (70/83)   |

各評価期間で CR であった被験者の割合（例数／評価例数）

a) 全期間：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間

急性期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間

遅発期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間

機構は、抗悪性腫瘍剤最大 4 コースまでの本薬の繰り返し投与において、本薬の有効性が減弱する傾向は認められないことを確認した。

#### 7.R.1.4 AC 療法又は EC 療法施行時の有効性について

申請者は、高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含む治療である AC 療法又は EC 療法の施行患者を対象に、本薬の有効性を検討した国内第 III 相試験（10057040 試験）の結果について、以下のように説明した。

各評価期間（全期間、急性期及び遅発期）の「CR 率」、「悪心なしの患者の割合」、「嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）なしの患者の割合」及び「制吐処置なしの患者の割合」は表 51 のとおりであり、いずれもホスアプレピタント群と比較して本薬群で劣る傾向はなかった。なお、国内第 III 相試験（10057030 試験）と比較し、本薬群及びホスアプレピタント群いずれにおいても CR 率が若干低下する傾向であったが、国内第 III 相試験（10057040 試験）に組み入れられた被験者全例が CINV のリスク因子である女性であったことが一因と考える。

表 51 有効性の結果（国内第 III 相試験（10057040 試験）、FAS）

|                              | 評価期間 <sup>a)</sup> | 本薬群<br>(51 例) | ホスアプレピタント群<br>(49 例) |
|------------------------------|--------------------|---------------|----------------------|
| CR 率 <sup>b)</sup>           | 全期間                | 45.9% (23 例)  | 51.3% (25 例)         |
|                              | 急性期                | 71.2% (36 例)  | 81.1% (40 例)         |
|                              | 遅発期                | 51.7% (26 例)  | 55.5% (27 例)         |
| 悪心なしの患者の割合                   | 全期間                | 27.5% (14 例)  | 26.5% (13 例)         |
|                              | 急性期                | 43.1% (22 例)  | 55.1% (27 例)         |
|                              | 遅発期                | 29.4% (15 例)  | 28.6% (14 例)         |
| 嘔吐性事象 <sup>c)</sup> なしの患者の割合 | 全期間                | 58.8% (30 例)  | 73.5% (36 例)         |
|                              | 急性期                | 74.5% (38 例)  | 85.7% (42 例)         |
|                              | 遅発期                | 68.6% (35 例)  | 79.6% (39 例)         |
| 制吐処置なしの患者の割合                 | 全期間                | 45.1% (23 例)  | 65.3% (32 例)         |
|                              | 急性期                | 72.5% (37 例)  | 87.8% (43 例)         |
|                              | 遅発期                | 52.9% (27 例)  | 67.3% (33 例)         |

a) 全期間：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間

急性期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間

遅発期：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間

b) 各評価期間で CR であった被験者の割合（例数）、年齢で標準化

c) 嘔吐又は空嘔吐

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（10057040 試験）において、国内第 III 相試験（10057030 試験）と比較して各評価期間の CR 率が低い傾向であったものの、本薬群はホスアプレピタント群と比較して劣る傾向は認められていないことから、高度催吐性抗悪性腫瘍剤に分類されている AC 療法又は EC 療法の施行患者についても本薬の有効性は期待できる。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.6 の検討の結果、本薬の安全性は許容可能と考える。

### 7.R.2.1 有害事象の発現状況の概要

申請者は、高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に対する本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（10057020 試験）、国内第 III 相試験（10057030 試験）の単回投与パート及び国内第 III 相試験（10057040 試験）における有害事象等の発現状況の概要は表 52 のとおりであった。

国内第 II 相試験（10057020 試験）において、プラセボ群と比較して本薬各群で有害事象等の発現割合が高い傾向は認められず、また、本薬 81 mg 群と本薬 235 mg 群で有害事象及び副作用の発現割合及び認められた事象（7.1.1 表 35 及び表 36 参照）に臨床的に問題となる違いはなかった。

また、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）の各試験において、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で有害事象等の発現割合が高い傾向は認められず、認められた事象（7.2.1 表 40 及び 7.2.2 表 46 参照）について、臨床的に問題となる違いはなかった。

表 52 国内臨床試験における有害事象等の概要

|                 | 国内第 II 相試験<br>(10057020 試験) |                       |                        | 国内第 III 相試験<br>(10057030 試験)<br>単回投与パート |                           | 国内第 III 相試験<br>(10057040 試験) |                          |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
|                 | プラセボ群<br>(195 例)            | 本薬 81 mg 群<br>(197 例) | 本薬 235 mg 群<br>(195 例) | 本薬群<br>(392 例)                          | ホスアプレピ<br>タント群<br>(393 例) | 本薬群<br>(52 例)                | ホスアプレピ<br>タント群<br>(50 例) |
| 有害事象            | 97.9 (191)                  | 95.9 (189)            | 97.9 (191)             | 99.5 (390)                              | 99.0 (389)                | 100 (52)                     | 98.0 (49)                |
| Grade 3 以上の有害事象 | 52.3 (102)                  | 57.4 (113)            | 54.9 (107)             | 64.8 (254)                              | 58.8 (231)                | 82.7 (43)                    | 72.0 (36)                |
| 副作用             | 24.1 (47)                   | 26.4 (52)             | 29.2 (57)              | 22.2 (87)                               | 25.4 (100)                | 21.2 (11)                    | 22.0 (11)                |
| Grade 3 以上の副作用  | 1.5 (3)                     | 5.1 (10)              | 5.6 (11)               | 2.6 (10)                                | 3.1 (12)                  | 9.6 (5)                      | 0 (0)                    |
| 重篤な有害事象         | 7.7 (15)                    | 8.6 (17)              | 7.2 (14)               | 11.7 (46)                               | 9.4 (37)                  | 3.8 (2)                      | 0 (0)                    |
| 重篤な副作用          | 0 (0)                       | 0.5 (1)               | 1.0 (2)                | 0 (0)                                   | 0.5 (2)                   | 1.9 (1)                      | 0 (0)                    |
| 投与中止に至った有害事象    | 0 (0)                       | 0.5 (1)               | 0 (0)                  | 0 (0)                                   | 0.8 (3)                   | 0 (0)                        | 2.0 (1)                  |
| 投与中止に至った副作用     | 0 (0)                       | 0.5 (1)               | 0 (0)                  | 0 (0)                                   | 0 (0)                     | 0 (0)                        | 2.0 (1)                  |
| 死亡              | 0 (0)                       | 0.5 (1)               | 0.5 (1)                | 0 (0)                                   | 0 (0)                     | 0 (0)                        | 0 (0)                    |

発現割合% (例数)

機構は、本薬の安全性について、国内第 II 相試験（10057020 試験）において、プラセボ群と比較して本薬各群で有害事象等の発現割合が高い傾向や、本薬群で特定の事象の発現割合が高くなる傾向はないことを確認した。また、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で有害事象等の発現割合が高い傾向や、本薬群で特定の事象の発現割合が高くなる傾向はないことを確認した。

### 7.R.2.2 抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者における安全性について

申請者は、抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（10057030 試験）の繰り返し投与パートにおいて、抗悪性腫瘍剤が複数コース投与された患者を対象に本薬の安全性を検討した。繰り返し投与パートの 1～3 コース（単回投与パートを含めると 2～4 コース）における有害事象等の概要は表 53 のとおりであった。繰り返し投与パートの 1～3 コースで、有害事象等の発現割合は同程度であり、認められた事象（7.2.1 表 42 参照）は臨床的に問題となるものではなかった。

表 53 繰り返し投与パートにおける有害事象等の概要（国内第 III 相試験〈10057030 試験〉、安全性解析対象集団）

|                 | 本薬投与例            |                  |                 |                  |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
|                 | 1 コース<br>(126 例) | 2 コース<br>(101 例) | 3 コース<br>(83 例) | コース全体<br>(126 例) |
| 有害事象            | 93.7 (118)       | 86.1 (87)        | 86.7 (72)       | 96.8 (122)       |
| Grade 3 以上の有害事象 | 47.6 (60)        | 44.6 (45)        | 39.8 (33)       | 61.1 (77)        |
| 副作用             | 14.3 (18)        | 13.9 (14)        | 9.6 (8)         | 19.0 (24)        |
| Grade 3 以上の副作用  | 0 (0)            | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)          |
| 重篤な有害事象         | 6.3 (8)          | 3.0 (3)          | 2.4 (2)         | 10.3 (13)        |
| 重篤な副作用          | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)            |
| 投与中止に至った有害事象    | 0.8 (1)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 1.6 (2)          |
| 投与中止に至った副作用     | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)            |
| 死亡              | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)            |

発現割合%（例数）

機構は、国内第 III 相試験（10057030 試験）において、本薬の最大 4 コースまでの繰り返し投与により、有害事象の発現割合及び特定の有害事象が増加する傾向はないことを確認した。

### 7.R.2.3 注射部位反応について

申請者は、国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）における注射部位反応関連有害事象<sup>51)</sup>について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（10057020 試験）において、治験薬を末梢静脈から投与した患者における注射部位反応関連事象は、プラセボ群 5.7%（11/193 例）、本薬 81 mg 群 10.8%（21/194 例）及び本薬 235 mg 群 7.9%（15/191 例）に認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で若干高い傾向が認められたものの、認められた事象にグレード 3 以上の事象はなく、いずれも非重篤であった。副作用は本薬群のみで認められたが、本薬の投与群間で発現割合に違いはなかった（プラセボ群 0%〈0/193 例〉、本薬 81 mg 群 0.5%〈1/194 例〉及び本薬 235 mg 群 1.0%〈2/191 例〉）。

国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）<sup>52)</sup>における注射部位反応関連事象は表 54 のとおりであり、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で注射部位反応関連事象の発現割合は低く、認められた事象にグレード 3 以上の事象はなく、いずれも非重篤であった。また、副作用の発現割合もホスアプレピタント群と比較して本薬群で低かった（10057030 試験単回投与パート：本薬群 0.3%〈1/392 例〉及びホスアプレピタント群 3.6%〈14/393 例〉、10057040 試験：本薬群 0%〈0/52 例〉及びホスアプレピタント群 10.0%〈5/50 例〉）。また、国内第 III 相試験（10057030 試験）において、本薬の繰り返し投与によって、注射部位反応関連事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

<sup>51)</sup> 注射部位反応関連事象として、注射部位反応（疼痛、紅斑、硬結及び血栓性静脈炎）並びに注射部位及び注入部位に発現した有害事象及び副作用を検討した。

<sup>52)</sup> いずれの試験も全被験者に対して治験薬は末梢静脈から投与された。

表 54 注射部位反応関連事象（安全性解析対象集団）

|                  | 国内第 III 相試験<br>(10057030 試験) |                           |                  |                  |                 |               | 国内第 III 相試験<br>(10057040 試験) |                          |
|------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|------------------------------|--------------------------|
|                  | 単回投与パート                      |                           | 繰り返し投与パート        |                  |                 |               | 本薬群<br>(52 例)                | ホスアプレピ<br>タント群<br>(50 例) |
|                  | 本薬群<br>(392 例)               | ホスアプレピ<br>タント群<br>(393 例) | 1 コース<br>(126 例) | 2 コース<br>(101 例) | 3 コース<br>(83 例) | 全体<br>(126 例) |                              |                          |
| 注射部位反応<br>関連事象全体 | 11.0 (43)                    | 20.6 (81)                 | 14.3 (18)        | 13.9 (14)        | 13.3 (11)       | 27.8 (35)     | 5.8 (3)                      | 26.0 (13)                |
| 注射部位疼痛           | 5.6 (22)                     | 13.2 (52)                 | 7.1 (9)          | 8.9 (9)          | 6.0 (5)         | 15.9 (20)     | 1.9 (1)                      | 16.0 (8)                 |
| 注射部位紅斑           | 2.6 (10)                     | 4.8 (19)                  | 0.8 (1)          | 0 (0)            | 2.4 (2)         | 2.4 (3)       | 3.8 (2)                      | 4.0 (2)                  |
| 注射部位腫脹           | 1.5 (6)                      | 1.3 (5)                   | 1.6 (2)          | 2.0 (2)          | 1.2 (1)         | 4.0 (5)       | 0 (0)                        | 2.0 (1)                  |
| 注射部位血管炎          | 1.3 (5)                      | 1.3 (5)                   | 2.4 (3)          | 0 (0)            | 3.6 (3)         | 4.8 (6)       | 0 (0)                        | 6.0 (3)                  |
| 注射部位硬結           | 1.0 (4)                      | 2.8 (11)                  | 2.4 (3)          | 1.0 (1)          | 3.6 (3)         | 4.8 (6)       | 0 (0)                        | 4.0 (2)                  |
| 注射部位静脈炎          | 0.5 (2)                      | 0.3 (1)                   | 0.8 (1)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 1.6 (2)       | 0 (0)                        | 4.0 (2)                  |
| 注射部位血栓           | 0.3 (1)                      | 0.3 (1)                   | 0.8 (1)          | 0 (0)            | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 注入部位疼痛           | 0 (0)                        | 0.5 (2)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 注入部位静脈炎          | 0 (0)                        | 0.3 (1)                   | 0.8 (1)          | 0 (0)            | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 注射部位反応           | 0 (0)                        | 0 (0)                     | 0 (0)            | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（例数）

機構は、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）の注射部位反応関連事象の発現状況について、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で臨床的に問題となるような傾向はなく、また、本薬の繰り返し投与により注射部位反応関連事象の発現割合が高くなる傾向はないことを確認した。

#### 7.R.2.4 過敏症、アナフィラキシーについて

申請者は、国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）における過敏症<sup>53)</sup>について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（10057020 試験）における過敏症関連事象は、プラセボ群 5.1%（10/195 例）、本薬 81 mg 群 7.6%（15/197 例）及び本薬 235 mg 群 6.7%（13/195 例）に認められた。重篤な有害事象は本薬 81 mg 群の 1 例（アナフィラキシー反応）及び本薬 235 mg 群の 1 例（過敏症）に認められ、副作用と判断された。

国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）における過敏症に関連する発現割合は表 55 のとおりであり、ホスアプレピタント群と比較して本薬群で過敏症関連事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象は国内第 III 相試験（10057030 試験）の本薬群の 1 例（アナフィラキシー反応）で認められたが、本薬との因果関係は否定された。また、国内第 III 相試験（10057030 試験）において、本薬の繰り返し投与によって、過敏症関連事象の発現割合の増加は認められなかった。

<sup>53)</sup> MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に分類される事象を検討した。

表 55 過敏症に関連有害事象（安全性解析対象集団）

|                 | 国内第 III 相試験<br>(10057030 試験) |                           |                  |                  |                 |               | 国内第 III 相試験<br>(10057040 試験) |                          |
|-----------------|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|------------------------------|--------------------------|
|                 | 単回投与パート                      |                           | 繰り返し投与パート        |                  |                 |               | 本薬群<br>(52 例)                | ホスアプレビ<br>タント群<br>(50 例) |
|                 | 本薬群<br>(392 例)               | ホスアプレビ<br>タント群<br>(393 例) | 1 コース<br>(126 例) | 2 コース<br>(101 例) | 3 コース<br>(83 例) | 全体<br>(126 例) |                              |                          |
| 過敏症関連<br>有害事象全体 | 10.7 (42)                    | 11.7 (46)                 | 9.5 (12)         | 6.9 (7)          | 3.6 (3)         | 15.1 (19)     | 7.7 (4)                      | 14.0 (7)                 |
| 発疹              | 3.6 (14)                     | 3.3 (13)                  | 2.4 (3)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 3.2 (4)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 湿疹              | 2.0 (8)                      | 1.0 (4)                   | 1.6 (2)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 2.4 (3)       | 0 (0)                        | 4.0 (2)                  |
| 注射部位血管炎         | 1.3 (5)                      | 1.3 (5)                   | 2.4 (3)          | 0 (0)            | 3.6 (3)         | 4.8 (6)       | 0 (0)                        | 6.0 (3)                  |
| 斑状丘疹状皮疹         | 0.8 (3)                      | 1.5 (6)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| ざ瘡様皮膚炎          | 0.8 (3)                      | 1.3 (5)                   | 1.6 (2)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 2.4 (3)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 皮膚炎             | 0.8 (3)                      | 1.3 (5)                   | 0 (0)            | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 蕁麻疹             | 0.8 (3)                      | 0.5 (2)                   | 0.8 (1)          | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 5.8 (3)                      | 0 (0)                    |
| アナフィラキシー<br>反応  | 0.3 (1)                      | 0 (0)                     | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 薬疹              | 0.3 (1)                      | 0 (0)                     | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| そう痒性皮疹          | 0.3 (1)                      | 0 (0)                     | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 注入に伴う反応         | 0 (0)                        | 0.8 (3)                   | 0.8 (1)          | 0 (0)            | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 過敏症             | 0 (0)                        | 0.3 (1)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 3.8 (2)                      | 2.0 (1)                  |
| 多形紅斑            | 0 (0)                        | 0.3 (1)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 顔面浮腫            | 0 (0)                        | 0.3 (1)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 中毒性皮疹           | 0 (0)                        | 0.3 (1)                   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 歯肉腫脹            | 0 (0)                        | 0 (0)                     | 0 (0)            | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 水疱性皮膚炎          | 0 (0)                        | 0 (0)                     | 0 (0)            | 1.0 (1)          | 0 (0)           | 0.8 (1)       | 0 (0)                        | 0 (0)                    |
| 接触皮膚炎           | 0 (0)                        | 0 (0)                     | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)           | 0 (0)         | 0 (0)                        | 2.0 (1)                  |

MedDRA/J ver.23.0  
発現割合% (例数)

なお、海外において、本薬と PALO との配合剤（静注製剤）を用いた健康成人対象の第 I 相試験（NEPA-19-13 試験<sup>54)</sup>）において、1 例でアナフィラキシーショックが認められ、早期中止に至った。

以上より、国内第 II 相試験（10057020 試験）において本薬との因果関係が否定できない過敏症及びアナフィラキシー反応が確認されたこと等から、本薬の添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において本薬投与後のアナフィラキシーの発現状況について情報収集する。

機構は、本薬の添付文書で過敏症及びアナフィラキシーについて注意喚起するとともに、製造販売後調査において本薬投与後のアナフィラキシーの発現状況等の安全性を情報収集するとの申請者の対応は妥当と考える。

#### 7.R.2.5 腎機能障害を有する患者における本薬の安全性について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。

腎機能障害を有する被験者における薬物動態試験は実施していないが、マスバランス試験において本薬を投与したときの尿中排泄率はわずかであったこと（6.2.2 参照）等から、本薬の体内からの消失に腎排泄の寄与は小さく、腎機能低下により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考える。

米国、欧州及びオーストラリアでは、重度及び末期の腎機能障害を有する患者に対して本薬の薬物動態、安全性等を検討した臨床試験成績はないことから、重度及び末期の腎機能障害を有する患者への使用を避けるよう注意喚起している。

国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）では、

<sup>54)</sup> 健康成人を対象に、本薬と PALO との配合剤（静注製剤）を静脈内注射又は 30 分間かけて点滴静注したときの安全性及び薬物動態を確認することを目的とした試験。

重度及び末期の腎機能障害を有する被験者は除外した。国内第 II 相試験（10057020 試験）及び国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬 235 mg を点滴静注したときの腎機能別の有害事象の発現割合は、腎機能が正常の患者 99.3%（301/303 例、Grade 3：26.1%〈79 例〉、Grade 4：35.3%〈107 例〉及び Grade 5：0%〈0 例〉）、軽度の腎機能障害を有する患者 98.5%（382/388 例、Grade 3：27.1%〈105 例〉、Grade 4：38.9%〈151 例〉及び Grade 5：0.3%〈1 例〉）、中等度の腎機能障害を有する患者 100%（9/9 例、Grade 3：11.1%〈1 例〉、Grade 4：44.4%〈4 例〉及び Grade 5：0%〈0 例〉）であった。腎機能別の副作用の発現割合は、腎機能が正常の患者 22.1%（67/303 例、Grade 3：1.3%〈4 例〉、Grade 4：1.0%〈3 例〉及び Grade 5：0%〈0 例〉）、軽度の腎機能障害を有する患者 26.5%（103/388 例、Grade 3：4.6%〈18 例〉、Grade 4：0.3%〈1 例〉及び Grade 5：0%〈0 例〉）、中等度の腎機能障害を有する患者 44.4%（4/9 例、Grade 3：11.1%〈1 例〉、Grade 4：0%〈0 例〉及び Grade 5：0%〈0 例〉）であった。腎機能障害を有する患者と腎機能正常患者で副作用の発現割合に、現時点で大きな違いは認められず、また、腎機能の障害の重症度に伴い有害事象及び副作用の事象が重症化する傾向は認められなかった。

なお、現時点までに海外の市販後の安全性情報において、中等度以下の腎機能障害を有する患者に対して注意喚起の変更を要する懸念は認められていない。

機構は、国内臨床試験における中等度以上の腎機能障害を有する患者の検討例数は限られていることに留意する必要があるものの、特段大きな問題は認められていないことを確認した。

#### 7.R.2.6 海外における製造販売後の安全性情報

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

海外で承認されている本薬と PALO との配合剤（経口製剤、静注製剤〈凍結乾燥製剤及び液剤〉）の最新の安全性定期報告書（PSUR、調査期間：2019 年 10 月 11 日から 2020 年 10 月 10 日）では、海外承認日（経口製剤：2014 年 10 月 10 日、凍結乾燥製剤：2018 年 4 月 19 日、液剤：2020 年 5 月 27 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で 562,500 例と推定された。本調査単位期間内における安全性上の重要な措置として、本薬と PALO との配合剤（静注製剤）を用いた海外第 I 相試験（NEPA-19-13 試験）において、1 例で重篤な副作用としてアナフィラキシーショックが認められ、早期中止に至った（7.R.2.4 参照）。海外では、既に WARNINGS AND PRECAUTIONS として、「Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in patients receiving palonosetron, one of the components of AKYNZEO, with or without known hypersensitivity to other 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists.」と注意喚起されており、海外において本薬と PALO との配合剤を製造販売しているヘルシン社は、これまでに集積された製造販売後の情報も含め検討した結果、リスク・ベネフィットバランスに影響を及ぼさないと判断している。

その他、公表論文及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬と PALO との配合剤（経口製剤及び静注製剤）の製造販売後の安全性情報において、現時点では、本薬の安全性の問題は認められていないことを確認した。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う CINV に対して、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法が、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う CINV に対しては、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びデキサメタゾンの 2 剤併用療法が基本とされ、催吐性リスクに応じて NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬を追加することが推奨されている（制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版一部改訂版 ver 2.2. 日本癌治療学会）。

本邦における NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の注射剤として、ホスアプレピタントが承認されている。ホスアプレピタントは、副作用として、注射部位反応が認められており（「プロイメンド点滴静注用 150 mg」審査報告書（平成 23 年 7 月 15 日及び平成 28 年 2 月 4 日））、また、PALO と混合した場合の配合変化が報告されている（「プロイメンド点滴静注用 150 mg」配合変化表 2020 年 10 月）。

本薬は選択的 NK<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を有する NETU のリン酸化プロドラッグである。高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）の成績から、本薬の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められず、ホスアプレピタント群より注射部位反応の発現が低い傾向があることから、有用な治療薬になると考える。また、本薬は、併用が想定される 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤の一つである PALO との配合変化はないことが確認されていること等から利便性が高いと考える。

機構は、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）ことから、本薬は抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対する治療選択肢の一つとなると考える。

### 7.R.4 効能・効果について

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者を対象とした国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。

機構は、本薬の効能・効果を「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）」とすることは差し支えないと考える。

なお、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）は、いずれも高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者が対象とされたが、国内ガイドラインでは高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時だけでなく中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対してもホスアプレピタントを含む 3 剤併用療法が治療オプションとされていること（7.R.3 参照）等を踏まえると、本薬の投与が推奨される対象は高度催吐性抗悪性腫瘍剤又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤の投与患者とすることは妥当と考える。一方で、軽度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者に対しては、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬を投与する必要性は明確ではないことから、ホスアプレピタントと同様に、本薬の添付文書において＜効能・効果に関連する注意＞の項で、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）を投与する場合に限り使用するよう注意喚起することが適切と考える。なお、臨床試験で中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者は対象とされていなかったことから、製造販売後調査において、中等度の催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者に対する本薬の効果等についても確認する必要がある。

## 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（10057020 試験）において、「全期間（高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）の CR 率」は本薬 81 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかったが、本薬 235 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、安全性は、本薬 81 mg 群と本薬 235 mg 群で有害事象及び副作用の発現割合並びに認められた事象に臨床的に問題となる違いはなかった（7.1.1 参照）。また、本薬を点滴静注したときホスネツピタントは速やかに NETU に変換されることが示された（6.2.3 参照）。

国内第 II 相試験（10057020 試験）成績を踏まえ、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）における本薬の用法・用量は、PALO 及びデキサメタゾン併用下で、1 回あたり 235 mg を点滴静注することとした。投与タイミングは、国内第 I 相試験（10057010 試験）において、本薬 235 mg を約 30 分かけて点滴静注したときの NETU の  $t_{max}$  は約 30 分であったこと（6.2.1 表 17 参照）等を踏まえ、国内第 III 相試験（10057030 試験）では CDDP の投与開始 60 分前から 30 分間かけて投与、国内第 III 相試験（10057040 試験）では AC 療法又は EC 療法開始 30 分前から 30 分間かけて投与した。

以上から設定された用法・用量にて検討した国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）の結果、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）ことから、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）に準じて、本薬の申請用法・用量を設定することは妥当と考えた。

なお、国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）では、本薬と併用する薬剤について、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤は PALO を、コルチコステロイドはデキサメタゾンを用いたが、他の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを併用した場合においても、PALO 及びデキサメタゾン併用時と比較して有効性及び安全性に臨床的に問題となるような差が生じる懸念は低いと考えられること等から、本薬と併用する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを、それぞれ PALO 及びデキサメタゾンに限定する必要はないと考える。なお、製造販売後調査において、本薬と併用する制吐薬も含めて情報収集し、本薬の安全性について確認する。

以上より、申請用法・用量は、他の制吐剤との併用において、ホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注することと設定し、本薬の添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞の項で、原則として 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドと併用して使用する旨、並びに抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了する旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられたことから（7.R.2 参照）、本薬の用法・用量を国内第 III 相試験（10057030 試験及び 10057040 試験）に準じて、設定することは差し支えない。

また、本薬の添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞において、原則として 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドと併用して使用する旨、並びに抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了する旨を注意喚起することは妥当である。また、併用薬については、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドを PALO 及びデキサメタゾンに限定しないことは妥当と考えるが、製造販売後調査等において本薬と併用する制吐薬も含めて情報収集し、安全性及び有効性を確認する必要がある。なお、NETU は CYP3A 阻害作用を有することから、コルチコステロイドの用量については、NETU とコルチコステロイ



ドの薬物相互作用を考慮して適宜減量する旨を注意喚起する必要がある（6.R.2 参照）。

## 7.R.6 製造販売後の検討について

申請者は、国内臨床試験における安全性成績を踏まえ、製造販売後に本薬投与時のアナフィラキシーについて、製造販売後に表 56 のような特定使用成績調査を計画している。

表 56 特定使用成績調査計画骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 使用実態下における抗悪性腫瘍剤投与患者における本薬の安全性等の検討                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象患者   | 抗悪性腫瘍剤投与患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目標症例数  | 1,200 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 観察期間   | 1 症例あたり、4 回目の投与又は投与開始から 4 カ月まで                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"><li>患者背景：性、年齢、身長、体重、臨床診断名（悪性腫瘍）、入院・外来の区分、Performance Status、過去の抗悪性腫瘍剤投与時の悪心・嘔吐の有無、合併症、既往歴、投与前消化管通過障害の有無、投与前悪心の有無、投与前嘔吐の有無、投与前腎機能障害及び肝機能障害の程度、等</li><li>本薬の投与状況：投与量、投与日、次回投与中止の有無及び理由</li><li>抗悪性腫瘍剤の薬剤名、1 日投与量（単位）、投与日（投与期間）</li><li>併用薬、併用療法</li><li>臨床検査値</li><li>有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置等）</li><li>本薬投与毎の抗悪性腫瘍剤投与開始時から 24 時間以内（急性）、24 時間を超えて 120 時間まで（遅発性）及び 120 時間を超えて 168 時間までの嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の有無、予定した投与以外の追加制吐処置の有無</li></ul> |

機構は、6.R 及び 7.R における検討を踏まえ、製造販売後において、以下の点についても検討すべきと考える。

- ・ 中等度の催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者における安全性、有効性等
- ・ 本薬と併用する制吐薬（5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）別の安全性、有効性等
- ・ 肝機能障害を有する患者に対して本薬が投与された場合の安全性等
- ・ CYP3A 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用した場合の安全性等

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した<sup>55)</sup>。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の抗悪性腫瘍剤（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と

<sup>55)</sup> CTD 5.3.5.1.1 の 1 実施医療機関において、主要評価項目及び副次評価項目の根拠となる原資料の一部が廃棄されていることが報告された。機構は、治験依頼者が当該実施医療機関の全症例を除外した解析結果を提示したこと、さらに本承認申請に係る他の試験において同様の状況が生じていないこと等を確認した。

考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 4 年 2 月 8 日

### 申請品目

|         |                  |
|---------|------------------|
| 〔販 売 名〕 | アロカリス点滴静注 235 mg |
| 〔一 般 名〕 | ホスネツピタント塩化物塩酸塩   |
| 〔申 請 者〕 | 大鵬薬品工業株式会社       |
| 〔申請年月日〕 | 令和 3 年 3 月 23 日  |

### 〔略語等一覧〕

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 国内第 III 相試験 (10057030 試験及び 10057040 試験) において、ホスアプレピタント群と比較して本薬群の注射部位反応関連事象の発現割合は低いものの、国内第 III 相試験 (10057030 試験) の単回投与パート及び繰り返し投与パートにおいて、本薬投与により注射部位疼痛が一定の割合で認められていること (表 54 参照) 等から、製造販売後においても注射部位反応関連事象について検討する必要がある。

### 1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果は承認申請どおり設定するとともに、＜効能・効果に関連する注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

#### 【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) (遅発期を含む)

#### ＜効能・効果に関連する注意＞

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) を投与する場合に限り使用すること。

### 1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量は承認申請どおり設定するとともに、＜用法・用量に関連する注意＞を以下のよう

#### 【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人には、ホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回点滴静注する。

#### ＜用法・用量に関連する注意＞

- ・ 抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。
- ・ 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。
- ・ コルチコステロイドの用量については、活性本体ネツピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合の安全性、有効性等についても検討する必要がある。
- ・ 製造販売後の安全性情報から注射部位反応関連有害事象について検討できるよう（1.1 参照）、抗悪性腫瘍剤投与の各コースにおける本薬の投与方法、コース別及び抗悪性腫瘍剤別の注射部位反応関連有害事象の発現割合についても検討する必要がある。また、医薬品リスク管理計画（案）の重要な潜在的リスクに注射部位反応を設定することが適切である。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 57 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 58 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 59 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項         |           |         |
|-----------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク     | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・ ショック、アナフィラキシー | ・ 注射部位反応  | ・ 該当なし  |
| 有効性に関する検討事項     |           |         |
| ・ 該当なし          |           |         |

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動          | 追加のリスク最小化活動     |
|------------------------|-----------------|
| ・ 市販直後調査<br>・ 特定使用成績調査 | ・ 市販直後調査による情報提供 |

表 59 特定使用成績調査計画骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 使用実態下における抗悪性腫瘍剤投与患者における本薬の安全性等の検討                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象患者   | 抗悪性腫瘍剤投与患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 目標症例数  | 1,150 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 観察期間   | 1 症例あたり、4 回目の投与又は投与開始から 4 カ月まで                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景：性、年齢、身長、体重、臨床診断名（悪性腫瘍）、入院・外来の区分、Performance Status、過去の抗悪性腫瘍剤投与時の悪心・嘔吐の有無、合併症、既往歴、投与前消化管通過障害の有無、投与前悪心の有無、投与前嘔吐の有無、投与前腎機能障害及び肝機能障害の程度、等</li> <li>本薬の投与状況：投与量、投与日、投与方法、次回投与中止の有無及び理由</li> <li>制吐薬（コルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤及びその他の制吐作用を有する薬剤）の有無、薬剤名</li> <li>抗悪性腫瘍剤の薬剤名、1 日投与量（単位）、投与日（投与期間）</li> <li>併用薬（制吐薬及び抗悪性腫瘍剤以外）、併用療法</li> <li>本薬投与毎の抗悪性腫瘍剤投与開始時から 24 時間以内（急性）、24 時間を超えて 120 時間まで（遅発性）及び 120 時間を超えて 168 時間までの嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の有無、予定した投与以外の追加制吐処置の有無</li> <li>臨床検査値</li> <li>有害事象（事象名、発現日、初回発現と抗悪性腫瘍剤投与との時間関係〈注射部位反応に関する有害事象のみ〉、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置等）</li> </ul> <p>主な解析項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全集団における安全性、有効性</li> <li>高齢者、妊娠婦、授乳婦、肝機能障害、腎機能障害等特殊な背景を有する症例での安全性及び有効性</li> <li>中等度及び高度の催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者における安全性、有効性等</li> <li>本薬と併用する制吐薬（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）別の安全性、有効性等</li> <li>CYP3A 阻害作用を有する薬剤、CYP3A 誘導作用を有する薬剤及び CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合の安全性、有効性等</li> <li>抗悪性腫瘍剤のコース別の安全性、有効性等</li> </ul> |

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）

### [用法・用量]

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                                                                                  | 日本語                                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| AC               | —                                                                                                   | ドキシソルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物との併用                                 |
| ALT              | Alanin aminotransferase                                                                             | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                             |
| AST              | Aspartate aminotransferase                                                                          | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                                          |
| ATR              | Attenuated total reflection                                                                         | 全反射測定                                                        |
| AUC              | Area under the concentration-versus-time curve                                                      | 濃度－時間曲線下面積                                                   |
| BCRP             | Breast cancer resistance protein                                                                    | 乳癌耐性タンパク質                                                    |
| BSEP             | Bile salt export pump                                                                               | 胆汁酸排出トランスポーター                                                |
| BLQ              | Below limit of quantitation                                                                         | 定量下限未満                                                       |
| Caco-2 細胞        | —                                                                                                   | ヒト結腸がん由来細胞                                                   |
| CDDP             | Cisplatin                                                                                           | シスプラチン                                                       |
| CHO 細胞           | Chinese hamster ovary cell                                                                          | チャイニーズハムスター卵巣細胞                                              |
| CINV             | Chemotherapy-induced nausea and vomiting                                                            | 化学療法誘発性悪心・嘔吐                                                 |
| C <sub>max</sub> | Maximum concentration                                                                               | 最高濃度                                                         |
| CQA              | Critical quality attribute                                                                          | 重要品質特性                                                       |
| CR               | Complete response                                                                                   | 嘔吐完全抑制                                                       |
| CRP              | C-reactive protein                                                                                  | C 反応性タンパク質                                                   |
| CTD              | Common technical document                                                                           | コモン・テクニカル・ドキュメント                                             |
| CYP              | Cytochrome P450                                                                                     | シトクロム P450                                                   |
| DMSO             | Dimethyl sulfoxide                                                                                  | ジメチルスルホキシド                                                   |
| EC               | —                                                                                                   | エピルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物との併用                                   |
| ED <sub>50</sub> | 50% Effective dose                                                                                  | 50%効果用量                                                      |
| FAS              | Full analysis set                                                                                   | 最大の解析対象集団                                                    |
| GC               | Gas chromatography                                                                                  | ガスクロマトグラフィー                                                  |
| GCP              | Good clinical practice                                                                              | 医薬品の臨床試験の実施の基準                                               |
| GFR              | Glomerular filtration rate                                                                          | 糸球体濾過率                                                       |
| γ-GTP            | γ-glutamyltransferase                                                                               | γ-グルタミルトランスフェラーゼ                                             |
| HEK293 細胞        | Human embryonic kidney cell line 293                                                                | ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293                                             |
| hERG             | Human ether-a-go-go related gene                                                                    | ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子                                       |
| HPLC             | High performance liquid chromatography                                                              | 高速液体クロマトグラフィー                                                |
| 5-HT             | 5-Hydroxytryptamine                                                                                 | セロトニン                                                        |
| IC <sub>50</sub> | Half maximal inhibitory concentration                                                               | 50%阻害濃度                                                      |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                                                  |
| ICH Q1E ガイドライン   | —                                                                                                   | 「安定性データの評価に関するガイドライン」<br>(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号) |

|                  |                                                                                                                                                        |                                           |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| IR               | Infrared absorption spectrum                                                                                                                           | 赤外吸収スペクトル                                 |
| K <sub>i</sub>   | Inhibitory Constant                                                                                                                                    | 阻害定数                                      |
| LC/MS/MS         | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                                                                         | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析                       |
| LOCF             | Last observation carried forward                                                                                                                       | —                                         |
| M1               | —                                                                                                                                                      | NETU の脱メチル体                               |
| M2               | —                                                                                                                                                      | NETU の N-オキシド体                            |
| M3               | —                                                                                                                                                      | NETU のヒドロキシメチル体                           |
| M4               | —                                                                                                                                                      | NETU の脱メチル N-オキシド体                        |
| MATE             | Multidrug and toxic extrusion transporter                                                                                                              | 多剤毒素排出輸送体                                 |
| MDCK 細胞          | Martin-Darby canine kidney cell                                                                                                                        | イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞                             |
| MDR              | Multidrug resistance                                                                                                                                   | 多剤耐性                                      |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                                                                           | ICH 国際医薬用語集                               |
| MedDRA/J         | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version                                                                                          | ICH 国際医薬用語集日本語版                           |
| mRNA             | Messenger ribonucleic acid                                                                                                                             | メッセンジャーRNA                                |
| MRP              | Multidrug resistance associated protein                                                                                                                | 多剤耐性関連タンパク質                               |
| MS               | Mass spectrum                                                                                                                                          | 質量スペクトル                                   |
| NADPH            | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate                                                                                                            | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸                    |
| NC               | Not calculable                                                                                                                                         | 算出不能                                      |
| NETU             | Netupitant                                                                                                                                             | ネツピタント                                    |
| NK               | Neurokinin                                                                                                                                             | ニューロキニン                                   |
| NMR              | Nuclear magnetic resonance spectrum                                                                                                                    | 核磁気共鳴スペクトル                                |
| OAT              | Organic anion transporter                                                                                                                              | 有機アニオントランスポーター                            |
| OATP             | Organic anion transporting polypeptide                                                                                                                 | 有機アニオン輸送ポリペプチド                            |
| OCT              | Organic cation transporter                                                                                                                             | 有機カチオントランスポーター                            |
| PALO             | Palonosetron hydrochloride                                                                                                                             | パロノセトロン塩酸塩                                |
| P-gp             | P-glycoprotein                                                                                                                                         | P-糖タンパク質                                  |
| pK <sub>i</sub>  | —                                                                                                                                                      | 阻害定数 K <sub>i</sub> 値の対数                  |
| QT               | QT interval                                                                                                                                            | QT 間隔                                     |
| QTc              | Corrected QT interval                                                                                                                                  | 補正された QT 間隔                               |
| QTcI             | Individual-corrected QT interval                                                                                                                       | 個人ごとの補正係数を用いた心拍数補正後の QT 間隔                |
| R 値              | R value (ratio of intrinsic clearance values of a probe substrate for an enzymatic pathway in the absence and in the presence of the interacting drug) | 特定の酵素反応に対する被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランス値の比 |
| SD               | Sprague-Dawley                                                                                                                                         | —                                         |
| SNRI             | Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor                                                                                                             | セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬                    |
| SSRI             | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor                                                                                                                 | 選択的セロトニン再取り込み阻害薬                          |
| t <sub>1/2</sub> | Elimination half life                                                                                                                                  | 消失半減期                                     |
| t <sub>max</sub> | Time to reach maximum concentration                                                                                                                    | 最高濃度到達時間                                  |

|               |                                             |                            |
|---------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| UGT           | Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素        |
| UV/VIS        | Ultraviolet-visible spectrum                | 紫外可視吸収スペクトル                |
| 機構            | —                                           | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構         |
| 急性期           | —                                           | 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～24 時間   |
| 全期間           | —                                           | 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間  |
| 遅発期           | —                                           | 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24～120 時間 |
| 日局            | —                                           | 日本薬局方                      |
| 副作用           | —                                           | 治験薬と因果関係の否定できない有害事象        |
| ホスアプレピ<br>タント | —                                           | ホスアプレピタントメグルミン             |
| 本剤            | —                                           | アロカリス点滴静注 235 mg           |
| 本薬            | —                                           | ホスネツピタント塩化物塩酸塩             |