

# アロカリス点滴静注 235 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**大鵬薬品工業株式会社**

**アロカリス点滴静注 235 mg**

**第1部（モジュール1）：申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報**

**1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯**

**大鵬薬品工業株式会社**

## 目次

目次.....	2
略号一覧.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 CINV の疫学と治療法.....	5
1.5.2.1 CINV の臨床的／病態生理学的側面.....	5
1.5.2.2 CINV の現状と本剤の開発意義.....	6
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 品質に関する経緯.....	8
1.5.3.2 非臨床開発の経緯.....	8
1.5.3.3 臨床開発の経緯.....	11
1.5.4 進行中及び計画中の臨床試験.....	17
1.5.4.1 進行中の臨床試験.....	17
1.5.4.2 計画中の臨床試験.....	17
1.5.5 参考文献.....	17

## 図一覧

図 1.5.3-1 品質及び非臨床試験の開発経緯図.....	7
図 1.5.3.3.1-1 開発の経緯図（海外）.....	12
図 1.5.3.3.2-1 開発の経緯図（国内）.....	14

## 略号一覧

略号	内容
5-HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamine <sub>3</sub>
AC/EC	Doxorubicin + cyclophosphamide / epirubicin + cyclophosphamide : ドキソルビシン + シクロホスファミド / エピルビシン + シクロホスファミド
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク質
CDDP	Cisplatin : シスプラチン
CI	Confidence interval : 信頼区間
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting : 化学療法誘発性悪心・嘔吐
CR	Complete response : 嘔吐完全抑制 (嘔吐性事象なし, 制吐処置なし)
CYP	Cytochrome P450 : シトクロム P450
DEX	Dexamethasone : デキサメタゾン
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FDC	Fixed dose combination : 用量固定配合剤
GRA	Granisetron : グラニセトロン塩酸塩
HEC	Highly emetogenic chemotherapy : 高度催吐性抗悪性腫瘍薬
hNK <sub>1</sub>	Human nk <sub>1</sub> : ヒトニューロキニン 1
hNK <sub>3</sub>	Human nk <sub>3</sub> : ヒトニューロキニン 3
IC <sub>50</sub>	Half maximal (50%) inhibitory concentration : 50%阻害濃度
M1	Metabolite M1; Desmethyl derivative of NETU : 代謝物 M1 ; NETU の脱メチル体
M2	Metabolite M2; N-oxide derivative of NETU : 代謝物 M2 ; NETU の N-オキシド体
M3	Metabolite M3; Hydroxymethyl derivative of NETU : 代謝物 M3 ; NETU のヒドロキシメチル体
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤毒素排出タンパク質
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy : 中等度催吐性抗悪性腫瘍薬
NETU	Netupitant : ネットピタント
NETU-PALO FDC	Netupitant/palonosetron fix dose combination : NETU-PALO 用量固定配合剤
NK <sub>1</sub>	Neurokinin 1 : ニューロキニン 1
NK <sub>3</sub>	Neurokinin 3 : ニューロキニン 3
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
OECD	Organisation for economic co-operation and development : 経済協力開発機構
PALO	Palonosetron hydrochloride : パロノセトロン塩酸塩
P-gp	P-glycoprotein : P-糖タンパク質
Pro-NETU	Fosnetupitant chloride hydrochloride : ホスネットピタント塩化物塩酸塩 Pro-NETU の用量はすべてフリー体ホスネットピタント量を記載した。

Pro-NETU-PALO FDC	Fosnetupitant/palonosetron fix dose combination : Pro-NETU-PALO 用量固定配合剤
QOL	Quality of life : 生活の質
RH	Relative humidity : 相対湿度
SBL	Scratching, biting and licking : 侵害受容反応
UGT	UDP-glucuronosyltransferase : UDP-グルクロン酸転移酵素



に対して成人で年間延べ約 44 万人が NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬による制吐療法を受けていると推測される<sup>10</sup>。本邦で実施された 1910 名を対象とした CINV に関する観察研究結果では HEC 投与患者の 70%以上、MEC 投与患者の約 30%に NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬を含めた 3 剤併用療法が施行されたことが報告されている<sup>11</sup>。これらの報告を踏まえると、本邦の臨床現場で実施されている制吐療法は、おおむね国内ガイドラインに沿って行われているものと推測される。

### 1.5.2.2 CINV の現状と本剤の開発意義

本邦の CINV に関するガイドラインにおいて、HEC 投与に伴う CINV 予防には、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及びデキサメタゾン (DEX) の 3 剤併用療法が推奨されており、MEC 投与患者に対しては、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び DEX 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> 受容体拮抗薬が追加投与されている。

現在、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬として本邦で使用可能な注射剤は、ホスアプレピタントメグルミン (プロイメンド<sup>®</sup>、注射剤、凍結乾燥製剤) (以下、ホスアプレピタント) のみであるが、ホスアプレピタントの使用に際し、抗悪性腫瘍薬投与に伴う注射部位反応の発現頻度増加が報告されている<sup>12-16</sup>。また、ホスアプレピタントは添付文書上の使用上の注意で抗悪性腫瘍薬の投与 1 時間前から投与を開始しなければならない<sup>1</sup>。そのため、臨床現場でしばしば生じるスケジュール変更に対応できない可能性や患者を長時間拘束する可能性がある。更に、ホスアプレピタントは、3 剤併用療法下で最も使用されている 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の PALO と混合した場合の配合変化が報告されており<sup>17</sup>、医療機関が公表している化学療法レジメンによると、両薬剤は混合して投与せず、異なるタイミングで投与されることが多い。

今般の外來化学療法を主体とする医療環境では、患者及び医療従事者にとって利便性が高く、良好な安全性とともに十分な制吐効果が得られる薬剤の開発が期待されている。本剤には、上述した臨床的課題を克服できる可能性があり、開発意義があると考えた。

### 1.5.3 開発の経緯

本剤の品質及び非臨床試験の開発経緯を図 1.5.3-1 に示した。

区分	主要試験	実施時期*
品質	品質に関する試験	[Redacted]
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
動態	分析法	
	血中動態	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	薬物相互作用	
毒性	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	生殖発生毒性試験	
	その他の毒性試験	

\*試験開始日が不明のものは、報告書の作成日を使用した。

\*\*実施時期が複数に分かれる場合は、最初の試験開始日から最終の試験終了日とした。

図 1.5.3-1 品質及び非臨床試験の開発経緯図

### 1.5.3.1 品質に関する経緯

原薬の製造方法、規格及び試験方法、並びに安定性は、██████████で実施、検討された。

製剤（アロカリス点滴静注 235 mg）の処方、製法、規格及び試験方法、並びに安定性は、██████████及び大鵬薬品工業株式会社で実施、検討された。

原薬は、長期保存試験 [5°C 及び 25°C/60% Relative humidity (RH)], 加速試験 (40°C/75% RH) 及び光安定性試験成績に基づき、遮光下、2°C~8°C で██████████箇月間安定であることが確認された。

本剤は、長期保存試験 (5°C) 12 箇月及び加速試験 (25°C/60% RH) 条件下 12 箇月保存において、安定であった。また、苛酷試験の結果、熱及び光に対して不安定であった。

本剤の有効期間は、長期保存試験 (5°C) 12 箇月及び加速試験 (25°C/60% RH) 下 12 箇月まで安定であったことから、長期保存期間 (5°C) 12 箇月に 6 箇月を加えた期間 (18 箇月) を外挿可能と判断し、本剤の貯法及び有効期間を、「貯法 2°C~8°C, 遮光, 密封容器, 有効期間 18 箇月」とした。なお、現在、長期保存試験を継続している。

### 1.5.3.2 非臨床開発の経緯

本剤は、非臨床試験において、活性本体である NETU へ速やかに代謝され、シスプラチン (CDDP) 誘発の急性及び遅発性嘔吐を抑制することが確認された。また、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験結果から、臨床使用において問題となる所見は認められなかった。

以下に、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験結果を概説した。

#### 1.5.3.2.1 薬理試験

薬理試験として、本剤のヒト NK 受容体に対する結合親和性を検討した。本剤は、*in vitro* 試験でヒトニューロキニン 1 (hNK<sub>1</sub>) 受容体に対して高い親和性を示したが、ヒトニューロキニン 3 (hNK<sub>3</sub>) 受容体を含む他の受容体への親和性はほとんど示さなかった。本剤の活性本体である NETU も hNK<sub>1</sub> 受容体に対して高い親和性を示したが、モルモットニューロキニン 3 (NK<sub>3</sub>) 受容体を含む他の受容体への親和性はほとんど示さなかった。NETU の主要代謝物である NETU の脱メチル体 (M1)、NETU の N-オキシド体 (M2) 及び NETU のヒドロキシメチル体 (M3) の hNK<sub>1</sub> 受容体に対する結合親和性は、NETU とほぼ同等であった。

本剤及び NETU は、hNK<sub>1</sub> 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞におけるサブスタンス P 誘発カルシウム流入を阻害した。本剤及び NETU のサブスタンス P によるモルモット回腸収縮反応に対する抑制作用は、同程度であった<sup>18</sup>。本剤及び NETU の静脈内投与は、マウスにおけるサブスタンス P 誘発 Scratching, biting and licking (SBL) 反応を用量依存的に抑制した。本剤と NETU は SBL に対し、同程度の抑制作用を有するものの、本剤の NETU への速やかな変換を踏まえると、本剤の薬効はすべて NETU によるものと推測された。

NETU の腹腔内又は経口投与は、スナネズミにおける NK<sub>1</sub> 受容体作動薬 GR73632 誘発後肢タッピング反応を用量依存的に抑制した<sup>19</sup>。

フェレットを用いた薬剤 [CDDP, アポモルヒネ, モルヒネ, トコン及び硫酸銅] 誘発嘔吐試験において、NETU の単回経口投与及び 1 日 1 回 3 日間連日経口投与の急性及び遅発性嘔吐に対する抑制作用が確認された。また、NETU (1 mg/kg, 経口), PALO (0.1 mg/kg, 経口) 及び DEX (1 mg/kg, 腹腔内) の 3 剤併用投与は、CDDP 誘発嘔吐反応を有意に抑制し、その抑制率は NETU 及び DEX の 2 剤併用投与及び PALO 及び DEX の 2 剤併用投与よりも高かった。

副次的薬理試験では、本剤の NK<sub>1</sub> 以外の受容体及びイオンチャンネルに対する阻害活性を検討した。本剤は、hNK<sub>1</sub> 受容体以外の hNK<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び作動薬リガンド、ヒト 5-hydroxytryptamine 6 受容体作動薬、Ca<sup>2+</sup>チャンネル（ジルチアゼム部位）拮抗薬、及び Ca<sup>2+</sup>チャンネル（ベラパミル部位）拮抗薬に対し結合阻害活性を示したが、hNK<sub>1</sub> 受容体と比較して、阻害活性は 1000 倍以上弱かった。NETU は、hNK<sub>1</sub> 受容体以外のヒトニューロキニン 2 受容体及びモルモット NK<sub>3</sub> 受容体に対し阻害活性を示したが、hNK<sub>1</sub> 受容体と比較して、阻害活性は 1000 倍以上弱かった。更に、NETU は 60 種類の受容体及びイオンチャンネルに対し、阻害活性を示さなかった。

安全性薬理試験では、本剤の中樞神経系、呼吸器系、心血管系、消化器系及び腎・泌尿器系に対する作用を検討した。本剤の催痙攣及び抗痙攣作用を含む中樞神経系機能への影響は認められず、呼吸器系機能への影響も認められなかった。心血管系機能について、イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与試験で、心電図における異常は認められなかった。消化管運動の低下が臨床用量を超える用量で認められたが、げっ歯類の胃腸管消化管運動の役割を担う平滑筋に発現している NK<sub>1</sub> 受容体に本剤が影響した可能性が示唆された。腎・泌尿器系機能について、尿量の一過性変化を伴う電解質排泄への影響が認められたが、毒性学的意義に乏しい変化と判断した。

#### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラット、イヌ及びサルの中動態の検討結果より、いずれの種においてもホスネツピタントから NETU への変換は速やかであることが示唆された。

ホスネツピタント及び NETU のヒト血漿タンパクに対する非結合型分率はそれぞれ 6.5%及び 0.33%であった。NETU の血漿タンパク結合にヒトと動物で大きな種差はなかった。NETU のヒト血漿タンパク結合にはアルブミン及び α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク質が関与していた。

ラットに <sup>14</sup>C で放射能標識した本剤 ([<sup>14</sup>C]-Pro-NETU) を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布を検討した結果、多くの組織で血液より高い放射能曝露を示した。各組織からの消失の時間推移は血液からの消失とほぼ類似し、消失半減期は 56~90 時間と長かった。また、有色ラットでの検討から、本剤関連成分のメラニンへの結合が示唆された。本剤をラットに単回静脈内投与したときのホスネツピタントの脳濃度は、血漿中濃度と比較して極めて低く、一方、NETU の脳濃度は、血漿中濃度よりもやや低く推移した。妊娠ラットに [<sup>14</sup>C]-Pro-NETU を単回静脈内投与した結果、本剤関連成分が胎児に移行することが確認された。

ヒト、イヌ又はラットの肝ミクロソームで、ホスネツピタントから NETU の変換が確認され、その変換に大きな種差はないことが示唆された。また、ヒト肝、腎、肺及び小腸 S9 のすべてで、ホスネツピタントから NETU の変換が確認され、この変換はシトクロム P450 (CYP) 非依存性の酵素的な加水分解であることが示唆された。ヒト、イヌ又はラット肝細胞を用いてホスネツピタントの代謝物プロファイリングを検討した結果、すべての種で、NETU に加え、主に NETU の代謝物 M1、M2 及び M3 が認められた。また、代謝物の定性的なプロファイルに種差は認められないことが示唆された。

ヒトにおいて NETU の代謝に関与する主代謝酵素は CYP3A であることが明らかとなり、CYP2C9 及び 2D6 も一部、関与することが示唆された。

ラットに [<sup>14</sup>C]-Pro-NETU を単回静脈内投与した結果、投与後 168 時間までに投与した放射能の 92.7%が回収された。そのうち 81.8%が糞中に、0.9%が尿中に排泄され、糞中への排泄が主で

あることが示された。イヌにおいても同様の結果であった。哺育中雌性ラットに $[^{14}\text{C}]$ -Pro-NETUを単回静脈内投与した結果、本剤関連成分の乳汁中への移行が確認された。

ホスネツピタントの各ヒト CYP 分子種に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、27.9  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。NETU は CYP3A に選択的なテストステロン及びミダゾラムの水酸化を競合的に阻害し、阻害定数はそれぞれ 1.1 及び 2.2  $\mu\text{mol/L}$  であった。CYP3A の基質であるニフェジピン及びシンバスタチンの代謝に対する NETU の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 12.0 及び 10.5  $\mu\text{mol/L}$  であった。これらの結果から、NETU が臨床で CYP3A を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は否定できないと考察された。一方、NETU の CYP3A 及び 2C9 に対する時間依存的阻害の検討から、臨床でこれらの阻害が起こる可能性は低いと考えられた。CYP3A が代謝に関与する抗悪性腫瘍薬ビンクリスチン、シクロホスファミド及びドセタキセルの代謝に対する NETU の IC<sub>50</sub> はそれぞれ > 100, 57.3 及び 3.7  $\mu\text{mol/L}$  であり、ドセタキセルが臨床で薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。各 UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種に対する阻害について、ホスネツピタントは UGT2B7 及び 2B15 を、NETU は UGT2B7 を主に阻害したが、これらの臨床濃度を考慮すると、臨床上問題となる UGT を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。ホスネツピタント及び NETU に各 CYP 分子種に対する誘導能はないことが示唆された。

ホスネツピタントは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 に対する基質であり、NETU は検討したトランスポーターのいずれに対しても基質ではなかった。ホスネツピタントは P-糖タンパク質 (P-gp)、多剤毒素排出タンパク質 (MATE) 1, OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害したが、ホスネツピタントの臨床濃度から、臨床でこれらのトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。NETU は P-gp を 5  $\mu\text{mol/L}$  で有意に阻害し、また乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 6.0, 8.1 及び 22.3  $\mu\text{mol/L}$  であった。OCT1 及び OCT2 に関しては、NETU の臨床濃度を考慮すると、臨床でこれらを介した NETU の薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

### 1.5.3.2.3 毒性試験

毒性試験では、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、細菌、ヒトリンパ球及びラットを用いた遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ヒト血液等を用いた血漿中及び全血中の安定性試験、ヒト全血を用いた溶血性試験、ラット及びウサギを用いた局所忍容性試験、ウシ角膜及びウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験、モルモットを用いた遅延性皮膚感作性試験、アナフィラキシー試験及び光毒性試験を実施した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で発現した主な毒性変化は、ラットにおける軽度な肝細胞の小葉中心性肥大であった。この変化に関連する細胞質の好酸性の増加が認められ、肝臓重量の増加と相関していた。しかしながら、これらの変化は、病理組織学的な壊死及び炎症を伴っていなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験においても本剤は遺伝毒性を示さないことが確認された。

生殖発生毒性試験において、本剤はラットの受胎能に影響を及ぼさなかったが、ラット及びウサギの両種の胚・胎児発生への影響がみられ、ラットの出生前後の発生及び母体への影響も確認された。

ヒト全血を用いた溶血性試験において、溶血は観察されず、ラットを用いた反復投与による局所忍容性試験でも本剤の良好な忍容性が確認された。ウサギを用いた静脈内、動脈内及び傍静脈投与による忍容性試験では、傍静脈投与において軽度の所見がみられたものの良好な忍容性が確認された。ウシ角膜を用いた眼刺激性試験、ウサギを用いた急性皮膚刺激性試験のいずれにおいても本剤は刺激性を示さなかった。モルモットを用いた遅延性皮膚感作性試験において本剤は遅発性皮膚感作性を示さなかった。

モルモットを用いた能動的及び受動的アナフィラキシー試験で抗原性は認められなかった。

光毒性試験において、Photo-irritancy factor は 2.50, Mean Photo Effect は 0.288 であったことから、経済協力開発機構（OECD）ガイドラインの基準に基づき、本剤は光毒性物質に分類された<sup>20</sup>。

### 1.5.3.3 臨床開発の経緯

#### 1.5.3.3.1 海外の臨床開発の概要

海外における臨床開発の経緯をエラー! 参照元が見つかりません。に示した。



注射剤である本剤に先駆けて、NETU（経口剤）の開発が、NETU-PALO FDC を ████████ とし て進められた。

NETU は、主に (1) HEC (CDDP) 投与患者を対象とした海外第 2 相用量設定試験（海外 NETU-07-07 試験：参考試験）、(2) MEC 投与患者を対象とした海外第 3 相試験（海外 NETU-08-18 試験：参考試験）、並びに (3) HEC 及び MEC 投与患者を対象とした海外第 3 相安全性試験（海外 NETU-10-29 試験：参考試験）の臨床試験成績に基づき、NETU-PALO FDC (AKYNZEO<sup>®</sup> capsules) (NETU 300 mg 及び PALO 0.5 mg) として「the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy」の適応で 2014 年 10 月に FDA による承認を取得し、「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy」、 「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy」の適応で 2015 年 5 月に EMA による承認を取得した。

本剤は、NETU-PALO FDC の Line Extension として、Pro-NETU-PALO FDC を ████████ とした 開発が行われ、(1) 健康成人を対象とした海外第 1 相試験（海外 PNET-12-23 試験：参考試験）、 (2) 健康成人を対象に本剤と DEX の薬物相互作用を評価する臨床薬理試験（海外 PNET-13-63 試験：参考試験）、(3) PALO 注射剤の 30 分間点滴静脈内投与と 30 秒間静脈内投与を比較する 海外第 3 相試験（海外 PALO-15-17 試験）、(4) HEC (CDDP 等) 投与患者を対象に安全性を検討 する海外第 3 相試験（海外 NEPA-15-18 試験：参考試験）、(5) 癌患者を対象とした薬物動態試験（ 海外 NEPA-15-19 試験：参考試験）の臨床試験成績に基づき、Pro-NETU-PALO FDC (AKYNZEO<sup>®</sup> for Injection) (Pro-NETU 235 mg 及び PALO 0.25 mg) として「the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy」の適応で 2018 年 4 月に FDA による承認を取得し、「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy」、 「Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy」の適応で 2020 年 3 月に EMA による承認を取得した。第 3b 相試験として、ドキ ソルビシン + シクロホスファミド/エピルビシン + シクロホスファミド (AC/EC) 投与女性患 者を対象に安全性を検討する海外 NEPA-17-05 試験（参考試験）が実施された。

#### 1.5.3.3.2 国内の臨床開発の概要

国内における臨床開発の経緯を図 1.5.3.3.2-1 開発の経緯図（国内）に示した。

被験薬 開発相	試験の目的	試験番号 添付番号	試験 区分	治験期間*
Pro-NETU 1	Pro-NETUの安全性の検討	10057010 第5.3.3.1.1項	評価	
NETU 2	NETUの用量設定試験	10052020 第5.3.5.1.4項	参考	
-	-	-	-	
Pro-NETU 2	Pro-NETUの用量設定試験	10057020 第5.3.5.1.1項	評価	2016年9月～
-	-	-	-	
Pro-NETU 3	標準治療群に対するPro-NETUの非劣性検証試験（単回投与パート）及び繰り返し投与による安全性試験（繰り返し投与パート）	10057030 第5.3.5.1.2項	評価	2019年2月～
Pro-NETU 3	Pro-NETUの安全性試験	10057040 第5.3.5.1.3項	評価	2019年4月～
Pro-NETU 1	Pro-NETUとGRAの薬物相互作用の検討	10057050 第5.3.3.4.1項	評価	

\*開始日は最初の被験者の同意取得日又は登録日，終了日は最後の被験者の最終観察日又は完了日とした。

図 1.5.3.3.2-1 開発の経緯図（国内）

本剤の開発に先駆けて、

相談（受付番号：）での

を踏まえ、

した。

している。

本邦における本剤の臨床開発は、健康成人男性を対象とした第1相試験（国内10057010試験：評価試験）から開始した。国内10057010試験終了後、本邦における本剤の第3相試験の用量を検討するために、HEC（CDDP）投与患者を対象に本剤（81 mg 及び 235 mg）のプラセボに対する優越性を確認する国内第2相試験（国内10057020試験：評価試験）を実施した。相談（受付番号：）における、HEC（CDDP）投与患者を対象に、PALO 及び DEX 併用下で本剤とホスアプレピタントの有効性及び安全性を比較する国内第3相試験（国内10057030試験：評価試験）を実施し、本剤の臨床開発計画で主要な試験と位置付けた。また、ことから、と考え、国内安全性確認試験（国内10057040試験：評価試験）を国内10057030試験と実施した。更に、癌患者を対象とした本剤の国内臨床試験では、併用する5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬としてPALOを選択してきたが、と考え、本剤とGRAの薬物相互作用及び併用時の安全性を確認する健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（国内10057050試験：評価試験）を実施した。

なお、海外では、本剤の薬物動態プロファイルを明らかにするための健康成人並びに患者を対象とした検討（海外PNET-12-23試験、海外NEPA-15-19試験：参考試験）、NETU経口投与後のマスバランスの検討（海外NETU-09-21試験：参考試験）及び反復経口投与による蓄積性の検討（海外NP16601試験：参考試験）、特別な患者集団（肝機能障害患者）を対象としたNETU経口投与後の薬物動態の検討（海外NETU-10-10試験：参考試験）、CYP3A基質薬（海外NP16599試験：参考試験）、CYP3Aが代謝に関与する抗悪性腫瘍薬（海外NETU-10-09試験：参考試験）及び経口避妊薬（海外NETU-10-08試験：参考試験）、並びにP-gp基質薬（海外NETU-07-01試験：参考試験）の薬物動態に及ぼすNETUの影響について検討された。また、CYP3A阻害薬及び誘導薬（海外NETU-10-11試験：参考試験）がNETUの薬物動態に及ぼす影響の検討、本剤又はNETUと併用される他の標準的な制吐療法剤（海外NETU-06-27試験、海外PNET-13-63試験、海外NEPA-14-39試験：参考試験）との薬物相互作用の検討が実施された。更に、本剤の至適用量又は有効血漿中濃度を推定するための薬物動態／薬力学検討として、NETU経口投与時の血漿中濃度とアポモルヒネ誘発嘔吐時における制吐効果（海外NP16602試験：参考試験）及びヒト脳内NK<sub>1</sub>受容体占有率との関連性（海外NETU-06-08試験：参考試験）が検討された。また、Thorough QT試験（海外NETU-07-20試験：参考試験）において、NETU経口投与後の血漿中濃度と12誘導心電図結果との関連性が検討された。

上述した試験結果のうち、国内試験の結果の概略を以下に示す。

### 国内 10057010 試験

日本人健康成人男性を対象に、海外 PNET-12-23 試験で忍容性が確認された本剤の用量（118 mg, 235 mg 及び 353 mg）について、安全性及び薬物動態を評価した結果、本剤を 30 分かけて単回点滴静脈内投与した際の忍容性はすべての用量で良好であり、注射部位反応も認められず、本剤は点滴静脈内投与後、活性本体 NETU に速やかに変換されることが示唆された。また、投与終了時（投与開始後 30 分）には活性本体 NETU は最高血中濃度に達したことから、本剤は投与開始時間に特別な規定を設けなくても、抗悪性腫瘍薬投与直前までに投与が終了すれば一定の制吐作用が期待できると考えられた。

### 国内 10057020 試験

HEC（CDDP）投与患者を対象に、PALO 及び DEX との併用下、本剤（81 mg 及び 235 mg）を単回点滴静脈内投与した結果、全期間（抗悪性腫瘍薬投与開始後 0～120 時間）嘔吐完全抑制 [Complete response（CR：嘔吐性事象なし、制吐処置なし）] 率（主要評価項目）について、本剤 235 mg のプラセボに対する優越性が確認され、注射部位反応に関連した副作用の発現頻度も極めて低く、良好な安全性も確認された。したがって、今後実施する第 3 相試験の検討用量として、海外と同じ用量となる本剤 235 mg を選択した。

### 国内 10057030 試験

HEC（CDDP）投与患者を対象に、PALO 及び DEX 併用下で本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与（HEC 投与の 60 分前から 30 分間かけて投与）した結果、主要評価項目である調整した（Mantel-Haenszel 流に割付調整因子である年齢区分及び性別で層別化）全期間 CR 率は、Pro-NETU 群で 75.2%、ホスアプレピタント群で 71.0%であった。調整した全期間 CR 率の群間差 [95%信頼区間（CI）] は 4.1%（-2.1% - 10.3%）であり、群間差の 95% CI の下限値が非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、Pro-NETU 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。遅発期悪心を含めたその他の有効性評価項目は、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の寄与が大きい遅発期及び全期間において、ホスアプレピタント群と比較し、Pro-NETU 群で高い傾向が認められた。また、本剤を繰り返し投与しても有効性は減弱することなく維持されていると考えた。本剤を単回点滴静脈内投与したときの安全性は良好であり、注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合は、ホスアプレピタント群と比べ Pro-NETU 群で有意に低く、その他の安全性プロファイルは両群で類似していた。また、本剤を繰り返し点滴静脈内投与したときの安全性も良好であり、注射部位反応に関連した有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった。

### 国内 10057040 試験

HEC（AC/EC）投与患者を対象に、PALO 及び DEX 併用下で本剤 235 mg を単回点滴静脈内投与（HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて投与）した結果、本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低いことが示唆され、良好な安全性が確認された。



- despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:4472-4478.
- 6 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン (第2版). 東京: 金原出版; 2015. P. 1-115.
  - 7 MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016.  
[https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_v.1.2.1.pdf](https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.2.1.pdf). Updated Mar 2016. Accessed 07 Sep 2018.
  - 8 NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. 2018 ; Ver.3.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). Updated 11 Jun 2018. Accessed 07 Sep 2018.
  - 9 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:3240-3261.
  - 10 第4回 NDB オープンデータ.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221\\_00003.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html). Updated Aug 2019. Accessed 29 Jan 2021.
  - 11 Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015;20:855-865.
  - 12 小野薬品工業株式会社. プロイメント®点滴静注用 150 mg 一市販直後調査の結果報告 (2012年10月) - . 2012年. p. 1-7.
  - 13 Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1067-1073.
  - 14 Fujii T, Nishimura N, Urayama KY, Kanai H, Ishimaru H, Kawano J, et al. Differential impact of fosaprepitant on infusion site adverse events between cisplatin- and anthracycline-based chemotherapy regimens. *Anticancer Res.* 2015; 35: 379-383.
  - 15 Hegerova LT, Leal AD, Grendahl DC, Seisler DK, Sorgatz KM, Anderson KJ, et al. An analysis of fosaprepitant-induced venous toxicity in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 55-59.
  - 16 Matsumoto K, Takahashi M, Sato K, Osaki A, Takano T, Naito Y et al. A double-blind, randomized, multicenter phase 3 study of palonosetron vs granisetron combined with dexamethasone and fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline and cyclophosphamide. *Cancer Med.* 2020;9:3319–3327.
  - 17 小野薬品工業株式会社. プロイメント®点滴静注用 150 mg 配合変化表. 2020年10月作成.
  - 18 Ruzza C, Rizzi A, Malfacini D, Molinari S, Giuliano C, Lovati E, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist netupitant. *Peptides.* 2015;69:26-32.
  - 19 Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist netupitant.

Peptides. 2012;37:86-97.

- 20 COUNCIL REGULATION (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 2008;L142:400-413.

**アロカリス点滴静注 235 mg**

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報**

**1.6 外国における使用状況等に関する資料**

**大鵬薬品工業株式会社**

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における使用状況

Pro-NETU (ホスネツピタント塩化物塩酸塩, 以下, 本剤) は, パロノセトロン塩酸塩 (PALO) との用量固定配合剤として開発され, 外国における製造販売は Helsinn Healthcare SA (スイス) が行っている。

注射剤に先駆けて, 本剤の活性本体であるネツピタント (NETU) (経口剤) と PALO 経口剤との用量固定配合剤を ████████ とした開発が進められ, AKYNZEO® capsules として, 化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する適応で, 2014 年に米国食品医薬品局 (FDA) から, 2015 年に欧州医薬品庁 (EMA) からそれぞれ承認を取得した。

その後, 本剤は AKYNZEO® capsules の Line Extension として, PALO 注射剤との用量固定配合剤の開発が進められ, 化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する適応で AKYNZEO® for injection として 2018 年 4 月 19 日に米国で初めて承認を取得し, 2020 年 11 月 12 日時点で, 米国, 欧州, イギリス及びオーストラリアの 4 以上の国又は地域で承認を取得している。なお, 承認された製剤 (注射剤) は凍結乾燥製剤であったが, 2020 年 5 月 27 日に新たな剤形となる液剤の承認を FDA から取得している。

本剤の外国における使用状況を表 1.6.1-1 に示した。また, 最新の米国・欧州の添付文書 (原文及びその和訳), 企業中核データシートとして企業中核安全性情報 (CCSI) を別添 1.6 に添付した。

表 1.6.1-1 外国における使用状況 (2021 年 11 月調査)

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量	効能・効果 (概略)	用法・用量 (概略)
米国 (AKYNZEO for injection, for intravenous use – lyophilized powder for reconstitution) 2018 年 4 月 19 日	1 バイアル中に, フリー体 ホスネツピタントとして 235 mg (ネツピタント 197.5 mg に相当) のホスネ ツピタント塩化物塩酸塩 及びパロノセトロンとし て 0.25 mg のパロノセトロ ン塩酸塩を含有	成人に対する高度催吐性 抗悪性腫瘍薬投与の初回 及び反復投与に伴う急性 及び遅発性の悪心・嘔吐の 予防薬としてデキサメタ ゾンと併用する	化学療法を開始する約 30 分前から 30 分かけて点滴 静脈内投与する
米国 (AKYNZEO injection, for intravenous use – solution) 2020 年 5 月 27 日			
欧州 (AKYNZEO 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion) 2020 年 3 月 16 日	1 バイアル中に, フリー体 ホスネツピタントとして 235 mg (ネツピタント 197.5 mg に相当) のホスネ ツピタント塩化物塩酸塩 及びパロノセトロンとし て 0.25 mg のパロノセトロ ン塩酸塩を含有	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人に対する高度催吐性 抗悪性腫瘍薬 (シスプラ チンを含む) 投与に伴う 急性及び遅発性の悪心 及び嘔吐の予防</li> <li>成人に対する中等度催吐 性抗悪性腫瘍薬投与に 伴う急性及び遅発性の 悪心及び嘔吐の予防</li> </ul>	各化学療法サイクルの開 始約 30 分前から, 30 分か けて点滴静注する
イギリス (Akyzneo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion) 2021 年 1 月 1 日	1 バイアル中に, フリー体 ホスネツピタントとして 235 mg (ネツピタント 197.5 mg に相当) のホスネ ツピタント塩化物塩酸塩 及びパロノセトロンとし て 0.25 mg のパロノセトロ ン塩酸塩を含有	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人に対する高度催吐性 抗悪性腫瘍薬 (シスプラ チンを含む) 投与に伴う 急性及び遅発性の悪心 及び嘔吐の予防</li> <li>成人に対する中等度催吐 性抗悪性腫瘍薬投与に 伴う急性及び遅発性の 悪心及び嘔吐の予防</li> </ul>	各化学療法サイクルの開 始約 30 分前から, 30 分か けて点滴静注する

**別添 1.6-1 米国の添付文書**  
**(AKYNZEO<sup>®</sup>)**

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AKYNZEO® safely and effectively. See full prescribing information for AKYNZEO®.

**AKYNZEO® (netupitant and palonosetron) capsules, for oral use**

Initial U.S. Approval: 2014

**AKYNZEO® (fosnetupitant and palonosetron) for injection, for intravenous use**

**AKYNZEO® (fosnetupitant and palonosetron) injection, for intravenous use**

Initial U.S. Approval: 2018

### INDICATIONS AND USAGE

- AKYNZEO capsules is indicated in combination with dexamethasone in adults for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy.
- AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection are indicated in combination with dexamethasone in adults for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy.

#### Limitations of Use

- AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection have not been studied for the prevention of nausea and vomiting associated with anthracycline plus cyclophosphamide chemotherapy.
- AKYNZEO is a combination of palonosetron, a serotonin-3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist, and netupitant or fosnetupitant, substance P/neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists: palonosetron prevents nausea and vomiting during the acute phase and netupitant/fosnetupitant prevents nausea and vomiting during both the acute and delayed phase after cancer chemotherapy. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### AKYNZEO capsules

- The recommended dosage is one AKYNZEO capsule administered approximately 1 hour prior to the start of chemotherapy, with or without food. (2.1)

#### AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection

- The recommended dosage is one AKYNZEO vial diluted and administered as 30-minute infusion starting approximately 30 minutes prior to the start of chemotherapy. (2.1)
- See full prescribing information for information on preparation, administration and incompatibilities. (2.2, 2.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Capsules:** 300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron (3)
- For Injection:** 235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron as a lyophilized

powder in single-dose vial for reconstitution (3)

- Injection:** 235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron solution in single dose 20 mL vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 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. (5.1)
- Serotonin syndrome has been reported with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists alone but particularly with concomitant use of serotonergic drugs. If such symptoms occur, discontinue AKYNZEO and initiate supportive treatment. If concomitant use of AKYNZEO with other serotonergic drugs is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome. (5.2, 7.3)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥3%) for AKYNZEO capsules are headache, asthenia, dyspepsia, fatigue, constipation and erythema (6.1)

The safety profile of AKYNZEO for injection was generally similar to that seen with AKYNZEO capsules (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact HELSINN at 1-844-357-4668 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 Substrates:** Inhibition of CYP3A4 by netupitant can result in increased plasma concentrations of the concomitant drug for 6 days after single dosage administration of AKYNZEO; avoid concomitant CYP3A4 substrates for one week, if feasible. If not avoidable, consider dose reduction of the CYP3A4 substrate. (7.1)
- CYP3A4 Inducers (e.g., rifampin):** Decreased plasma concentrations of netupitant; avoid use. (7.2)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy:** May cause fetal harm. (8.1)
- Hepatic Impairment:** Avoid use in patients with severe hepatic impairment. (8.6)
- Renal Impairment:** Avoid use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 06/2021

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosage
2.2	Preparation and Administration of AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection
2.3	Incompatibility of AKYNZEO for Injection and AKYNZEO Injection
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypersensitivity
5.2	Serotonin Syndrome
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Effects of AKYNZEO on Other Drugs
7.2	Effects of Other Drugs on AKYNZEO
7.3	Serotonergic Drugs
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy

8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Hepatic Impairment
8.7	Renal Impairment
10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## **FULL PRESCRIBING INFORMATION**

### **1 INDICATIONS AND USAGE**

- AKYNZEO capsules is indicated in combination with dexamethasone in adults for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy. AKYNZEO capsules is a combination of palonosetron and netupitant: palonosetron prevents nausea and vomiting during the acute phase and netupitant prevents nausea and vomiting during both the acute and delayed phase after cancer chemotherapy.
- AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection are indicated in combination with dexamethasone in adults for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy. AKYNZEO for injection is a combination of palonosetron and fosnetupitant, a prodrug of netupitant: palonosetron prevents nausea and vomiting during the acute phase and fosnetupitant prevents nausea and vomiting during both the acute and delayed phase after cancer chemotherapy.

#### Limitations of Use

AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection have not been studied for the prevention of nausea and vomiting associated with anthracycline plus cyclophosphamide chemotherapy.

### **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

#### **2.1 Recommended Dosage**

The recommended dosages of AKYNZEO and dexamethasone in adults for the prevention of nausea and vomiting associated with administration of emetogenic chemotherapy are shown in Table 1.

AKYNZEO capsules can be taken with or without food.

**Table 1: Antiemetic Treatment Regimen**

Treatment Regimen	Day 1		Days 2 to 4
<b>Highly Emetogenic Chemotherapy, including Cisplatin-Based Chemotherapy</b>			
<b>AKYNZEO capsules</b>	1 capsule of AKYNZEO	1 hour before chemotherapy	Dexamethasone 8 mg once a day
	Dexamethasone 12 mg	30 minutes before chemotherapy	
<b>AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection</b>	1 vial of AKYNZEO	Infuse over 30 minutes starting 30 minutes before chemotherapy <i>[see Dosage and Administration (2.2)]</i>	Dexamethasone 8 mg once a day
	Dexamethasone 12 mg	30 minutes before chemotherapy	
<b>Anthracyclines and Cyclophosphamide-Based Chemotherapy and Chemotherapy Not Considered Highly Emetogenic</b>			
<b>AKYNZEO capsules</b>	1 capsule of AKYNZEO	1 hour before chemotherapy	None
	Dexamethasone 12 mg	30 minutes before chemotherapy	

## 2.2 Preparation and Administration of AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection

AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection are for use as an intravenous infusion after dilution. AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection contain no antimicrobial preservatives, are intended for single use only and are compatible with intravenous dexamethasone sodium phosphate which can be added to the AKYNZEO solution or infused simultaneously.

### Preparation

See [Table 2](#) for preparation instructions of AKYNZEO for injection

**Table 2: Preparation of AKYNZEO for Injection**

Step 1	Aseptically inject 20 mL 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into the vial. Ensure the solvent is added to the vial along the vial wall and not jetted in order to prevent foaming. Swirl the vial gently.
Step 2	Aseptically prepare an infusion vial or bag filled with 30 mL of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
Step 3	Aseptically withdraw the entire volume of solution from the AKYNZEO vial and transfer it into the infusion vial or bag containing 30 mL of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to yield a total volume of 50 mL.
Step 4	Gently invert the vial or bag until complete dissolution.
Step 5	Before administration, inspect the final diluted solution for particulate matter and discoloration. Discard the vial or bag if particulates and/or discoloration are observed.

### Storage

The total time from reconstitution to the start of the infusion, with or without intravenous dexamethasone sodium phosphate, should not exceed 24 hours. Store the reconstituted solution and the final diluted solution at room temperature.

See [Table 3](#) for preparation instructions of AKYZNEO injection.

**Table 3: Preparation of AKYNZEO Injection**

Step 1	Before administration, inspect the solution for particulate matter and discoloration. Discard the vial if particulates and/or discoloration are observed.
Step 2	Aseptically prepare an infusion vial or bag filled with 30 mL of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
Step 3	Aseptically withdraw the entire volume of solution from the AKYNZEO vial (20 mL) and transfer it into the infusion vial or bag containing 30 mL of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to yield a total volume of 50 mL.
Step 4	Gently invert the vial or bag until complete dissolution.
Step 5	Before administration, inspect the final diluted solution for particulate matter and discoloration. Discard the vial or bag if particulates and/or discoloration are observed.

### Storage

The total time from dilution to the start of the infusion, with or without intravenous dexamethasone sodium phosphate, should not exceed 24 hours. Store the final diluted solution at room temperature.

### Administration

Administer over 30 minutes as an intravenous infusion.

At the end of the infusion, flush the infusion line with the same carrier solution to ensure complete drug administration.

### **2.3 Incompatibility of AKYNZEO for Injection and AKYNZEO Injection**

AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection are incompatible with any solution containing divalent cations (e.g., calcium, magnesium), including Lactated Ringer's Injection and Hartmann's Solution.

Limited data are available on the compatibility of AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection with other intravenous substances, additives or other medications with the exception of intravenous dexamethasone sodium phosphate [*see Dosage and Administration (2.2)*], and they should not be added to the AKYNZEO solution or infused simultaneously. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different drugs, flush the line before and after infusion of AKYNZEO solution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

- Capsules: 300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron in a hard gelatin capsule with white body and caramel cap with "HE1" printed on the body.
- For Injection: 235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron white to off-white lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution.
- Injection: 235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron per 20 mL as a clear solution in single-dose vial.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in patients treated with palonosetron, one of the components of AKYNZEO, with or without known hypersensitivity to other 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists.

### 5.2 Serotonin Syndrome

The development of serotonin syndrome has been reported with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. Most reports have been associated with concomitant use of serotonergic drugs (e.g., selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors, mirtazapine, fentanyl, lithium, tramadol, and intravenous methylene blue). Some of the reported cases were fatal. Serotonin syndrome occurring with overdose of another 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist alone has also been reported. The majority of reports of serotonin syndrome related to 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist use occurred in a post-anesthesia care unit or an infusion center.

Symptoms associated with serotonin syndrome may include the following combination of signs and symptoms: mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, and hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, and incoordination), seizures, with or without gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome, especially with concomitant use of AKYNZEO and other serotonergic drugs. If symptoms of serotonin syndrome occur, discontinue AKYNZEO and initiate supportive treatment. Patients should be informed of the increased risk of serotonin syndrome, especially if AKYNZEO is used concomitantly with other serotonergic drugs [*see Drug Interactions (7.3)*].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are found elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

AKYNZEO Capsules

The overall safety of AKYNZEO capsules was evaluated in 1538 cancer patients and healthy subjects in clinical trials. The data described below reflect exposure to AKYNZEO in 1169 cancer patients, receiving at least one cycle of cancer chemotherapy in 3 active-controlled trials [see *Clinical Studies (14.1)*], including 782 exposed to AKYNZEO for at least 4 cycles and 321 exposed for at least 6 cycles, up to a maximum of 12 cycles of chemotherapy. The median age was 55, 79% were female, 83% were White, 13% were Asian, and 4% were Hispanic. All patients received a single oral dose of AKYNZEO 1 hour prior to the start of each chemotherapy cycle. In all studies, dexamethasone was co-administered with AKYNZEO [see *Clinical Studies (14.1)*, [Table 15](#) and [Table 17](#)].

*Cisplatin Based Highly Emetogenic Chemotherapy*

In a single-cycle study of patients receiving cisplatin based highly emetogenic chemotherapy, 136 patients were treated with AKYNZEO. [Table 4: Adverse Reactions Occurring in  \$\geq 3\%\$  of Cancer Patients Receiving AKYNZEO Capsules and Cisplatin Based Highly Emetogenic Chemotherapy \(Cycle 1\)](#) shows adverse reactions reported at an incidence of at least 3% and for which the AKYNZEO rate exceeded palonosetron alone.

**Table 4: Adverse Reactions Occurring in  $\geq 3\%$  of Cancer Patients Receiving AKYNZEO Capsules and Cisplatin Based Highly Emetogenic Chemotherapy (Cycle 1)**

Adverse Reactions	AKYNZEO Capsules netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg (N=136)	Palonosetron 0.5 mg (N=136)
Dyspepsia	4%	2%
Fatigue	4%	2%
Constipation	3%	1%
Erythema	3%	2%

*Anthracyclines and Cyclophosphamide Based Chemotherapy*

In a study of patients receiving anthracycline and cyclophosphamide based chemotherapy, 725 patients were treated with AKYNZEO capsules during Cycle 1, and 635 of these patients continued for up to 8 cycles in a multiple-cycle extension. [Table 5](#) shows adverse reactions reported at an incidence of at least 3% and for which the AKYNZEO capsules rate exceeded palonosetron alone during Cycle 1. The adverse reaction profile in subsequent cycles was similar to that observed in Cycle 1.

**Table 5: Adverse Reactions Occurring in  $\geq 3\%$  of Cancer Patients Receiving AKYNZEO Capsules and Anthracyclines and Cyclophosphamide Based Chemotherapy (Cycle 1)**

Adverse Reactions	AKYNZEO Capsules netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg (N=725)	Palonosetron 0.5 mg (N=725)
Headache	9%	7%
Asthenia	8%	7%
Fatigue	7%	5%

In addition to the adverse reactions shown above, there were reports of concomitant elevations of transaminases greater than 3 times the upper limit of normal and total bilirubin in both arms of the two trials that compared AKYNZEO capsules to oral palonosetron, and the frequency of these elevations was comparable between treatment groups. See [Table 6](#).

**Table 6: Liver Function Laboratory Abnormalities**

Laboratory Changes	AKYNZEO Capsules netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg (N=861)	Palonosetron 0.5 mg (N=861)
AST > 3 x ULN and/or ALT > 3 x ULN with Total Bilirubin > ULN	3 (0.3%)	5 (0.6%)
AST > 10 x ULN and/or ALT > 10 x ULN with Total Bilirubin > ULN	–	2 (0.2%)
AST > 3 x ULN and/or ALT > 3 x ULN with Total Bilirubin ≥ 2 x ULN	1 (0.1%)	1 (0.1%)

ULN = upper limit of normal

In a multi-cycle safety study of 412 patients, the safety profile of AKYNZEO capsules (n = 308) was comparable to aprepitant and palonosetron (n = 104) in patients undergoing initial and repeat cycles (median 5 cycles, range of 1-14 cycles) of chemotherapy, including carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, and doxorubicin regimens. There were no reports of concomitant elevations of transaminases greater than 3 times the upper limit of normal and total bilirubin in this study in either arm.

In a randomized, clinical non-inferiority study, that compared oral palonosetron 0.5 mg to intravenous palonosetron 0.25 mg in cancer patients scheduled to receive highly emetogenic cisplatin (greater than or equal to 70 mg/m<sup>2</sup>) based chemotherapy, there were two patients (0.5%; 2/369) in the intravenous palonosetron arm who had concomitant elevations of transaminases and total bilirubin. Neither experienced transaminase elevations greater than 10 times the upper limit of normal.

#### AKYNZEO for Injection

The safety of AKYNZEO for injection was evaluated in 203 patients in an active-controlled multi-cycle (median 4 cycles, range of 1-4 cycles) safety clinical study in patients receiving HEC regimens, not including anthracycline plus cyclophosphamide, (e.g., cisplatin, cyclophosphamide, carmustine, dacarbazine and mechlorethamine) compared to 201 patients receiving AKYNZEO capsules (NCT02517021). The median age was 60 years, 46% were female, 99.5 % were White, 0.3% were Asian, and 0.3% were Hispanic. All patients received a single dose of AKYNZEO for injection 30 minutes prior to the start of each chemotherapy cycle; dexamethasone was co-administered with AKYNZEO. The safety profile of AKYNZEO for injection was generally similar to that seen with AKYNZEO capsules.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Effects of AKYNZEO on Other Drugs**

#### Interaction with CYP3A4 Substrates

Netupitant is a moderate inhibitor of CYP3A4.

AKYNZEO should be used with caution in patients receiving concomitant medications that are primarily metabolized through CYP3A4. A single oral dose of netupitant 300 mg significantly

inhibits CYP3A4 for 6 days. Avoid concomitant use of drugs that are CYP3A4 substrates for one week, if feasible. If not avoidable, consider dose reduction of CYP3A4 substrates.

#### *Dexamethasone*

A single oral dose of netupitant 300 mg or a single fosnetupitant infusion of 235 mg increased the systemic exposure of concomitant dexamethasone more than 2-fold on Days 2 and 4. Administer a reduced dose of dexamethasone with AKYNZEO [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### *Midazolam*

When administered with netupitant, the systemic exposure to midazolam was significantly increased. Consider the potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolized via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) when administering these drugs with AKYNZEO [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### *Chemotherapeutic Agents*

The systemic exposure of chemotherapy agents metabolized by CYP3A4 can increase when administered with AKYNZEO. Chemotherapy agents that are known to be metabolized by CYP3A4 include docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine, and vincristine [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Caution and monitoring for chemotherapeutic related adverse reactions are advised in patients receiving chemotherapy agents metabolized primarily by CYP3A4.

#### Oral Contraceptives

There is no clinically significant effect of AKYNZEO on the efficacy of oral contraceptives containing levonorgestrel and ethinyl estradiol [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### Warfarin

Although it was predicted that co-administration of intravenous AKYNZEO with warfarin would not substantially increase the systemic exposure to S-warfarin (CYP2C9 substrate), the active enantiomer, the effects of AKYNZEO for injection and AKYNZEO capsules on INR and prothrombin time have not been studied. Monitor INR and adjust the dosage of warfarin, as needed with concomitant use of AKYNZEO, to maintain the target INR range.

### **7.2 Effects of Other Drugs on AKYNZEO**

Netupitant is mainly metabolized by CYP3A4.

Palonosetron is mainly metabolized by CYP2D6 and to a lesser extent by CYP3A4 and CYP1A2.

#### CYP3A4 Inducers

Avoid concomitant use of AKYNZEO in patients who are chronically using a strong CYP3A4 inducer such as rifampin. A strong CYP3A inducer can decrease the efficacy of AKYNZEO by substantially reducing plasma concentrations of the netupitant component [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### CYP3A4 Inhibitors

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 (12.3)*].

### 7.3 Serotonergic Drugs

Serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic instability, and neuromuscular symptoms) has been described following the concomitant use of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and other serotonergic drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). If symptoms occur, discontinue AKYNZEO and initiate supportive treatment [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Limited available data with AKYNZEO use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies with netupitant, no effects on embryo-fetal development were observed following daily oral administration in pregnant rats during the period of organogenesis at doses up to 3.7 times the human AUC (area under the plasma concentration-time curve) at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy. However, a dose-dependent increase in adverse effects on embryo-fetal development was observed following daily oral administration of netupitant in pregnant rabbits during the period of organogenesis with doses at least 0.2 times the human AUC at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy. Daily oral administration of netupitant in rats up to 3.7 times the human AUC at the recommended dose during organogenesis through lactation produced no adverse effects in the offspring (*see Data*).

In animal reproduction studies with fosnetupitant, delayed ossification of pubis occurred after intravenous administration in rats during the period of organogenesis at a dose 3 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy. In pregnant rabbits, an increase in resorptions was observed with daily intravenous administration of fosnetupitant during the period of organogenesis at doses up to 9 times the human AUC for fosnetupitant and 0.4 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy. Daily intravenous administration of fosnetupitant (3 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) in rats during organogenesis through lactation produced lower bodyweight in offspring at birth through maturation, and delayed physical development (*see Data*).

In animal reproduction studies with palonosetron, no effects on embryo-fetal development were observed following oral administration during the period of organogenesis at doses up to 921 and 1841 times the recommended oral dose in rats and rabbits, respectively (*see Data*).

Based on animal data from netupitant studies, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

#### Data

## *Animal Data*

### Netupitant

Daily oral administration of up to 30 mg/kg netupitant in rats (3.7 times the human AUC at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis produced no effects on embryo-fetal development. However, an increased incidence of external and skeletal abnormalities in rabbit fetuses was observed following daily oral administration of netupitant in rabbits at 10 mg/kg/day and higher (0.2 times the human AUC at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis. These abnormalities included positional abnormalities in the limbs and paws, and fused sternbrae. Reduction in fetal rabbit weight occurred at 30 mg/kg/day. Maternal toxicity in rabbits (i.e., loss of bodyweight during the treatment period) was also observed at 30 mg/kg/day. Daily oral administration of up to 30 mg/kg netupitant (3.7 times the human AUC at the recommended dose) in rats during organogenesis through lactation produced no adverse effects in the offspring.

### Fosnetupitant

Daily intravenous administration of 39 mg/kg/day fosnetupitant in rats (3 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis produced delayed ossification of pubis. No effects on embryo-fetal development were observed with daily administration of up to 13 mg/kg fosnetupitant in rats (2 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy). Due to the limited systemic exposure to fosnetupitant in pregnant rats, it is not possible to provide an AUC-based comparison of fosnetupitant exposure in rats and humans. An increase in resorptions was observed with daily intravenous administration of fosnetupitant at 6 mg/kg/day and higher in rabbits (9 times the human AUC for fosnetupitant and 0.4 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis. No effects were observed in rabbits at 3 mg/kg/day (5.4 times the human AUC for fosnetupitant and 0.4 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy). Daily intravenous administration of 39 mg/kg fosnetupitant in rats (3 times the AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during organogenesis through lactation produced lower bodyweight in offspring at birth through maturation, and delayed physical development (pinna detachment, eye opening, and preputial separation). These effects were associated with maternal toxicity (reduced weight gain and food consumption). No effects occurred in offspring or dams at 13 mg/kg/day (2 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy).

### Palonosetron

In animal reproduction studies with palonosetron, no effects on embryo-fetal development were observed in pregnant rats given oral doses up to 60 mg/kg/day (921 times the recommended oral dose based on body surface area) or pregnant rabbits given oral doses up to 60 mg/kg/day (1841 times the recommended oral dose based on body surface area) during the period of organogenesis.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of netupitant (or fosnetupitant) or palonosetron in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AKYNZEO and any potential adverse effect on the breastfed child from AKYNZEO or from the underlying maternal condition.

#### **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of AKYNZEO in patients below the age of 18 years have not been established.

#### **8.5 Geriatric Use**

Of the 1169 adult cancer patients treated with AKYNZEO capsules in clinical studies, 18% were aged 65 and over, while 2% were aged 75 years and over. The nature and frequency of adverse reactions were similar in elderly and younger patients. Exploratory analyses of the impact of age on efficacy were performed in the two trials that compared AKYNZEO to palonosetron [*see Clinical Studies (14)*]. In Study 1 in patients treated with cisplatin chemotherapy, among the patients less than age 65 years, 115 were treated with AKYNZEO and 116 were treated with palonosetron alone. Among the patients 65 years or older, 20 were treated with AKYNZEO and 20 were treated with palonosetron alone. The difference in Complete Response (CR) rates between AKYNZEO and palonosetron alone was similar between the two age groups in both the acute and delayed phases. In Study 2 in patients treated with anthracyclines plus cyclophosphamide chemotherapy, among the patients less than age 65 years, 608 were treated with AKYNZEO and 602 were treated with palonosetron alone. Among the patients 65 years or older, 116 were treated with AKYNZEO and 123 were treated with palonosetron alone. The difference in CR rates between AKYNZEO and palonosetron alone (4% in <65 years and 2% in  $\geq 65$  years) was similar between the two age groups in the acute phase. In the delayed phase, the difference in CR rates between AKYNZEO and palonosetron alone (9% in <65 years and 1% in  $\geq 65$  years) was numerically higher in patients <65 years. This difference between age groups in the delayed phase of Study 2 may be explained, in part, by higher CR in the delayed phase associated with palonosetron alone in the older age group (81%) relative to the younger patients treated with palonosetron alone (67%).

Of the 239 adult cancer patients treated with AKYNZEO for injection in clinical studies, 36% were aged 65 and over, while 4% were aged 75 years and over. The nature and frequency of adverse reactions were similar in elderly and younger patients.

In general, use caution when dosing elderly patients as they have a greater frequency of decreased hepatic, renal or cardiac function and concomitant disease or other drug therapy.

#### **8.6 Hepatic Impairment**

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 [*see Overdosage (10), Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### **8.7 Renal Impairment**

No dosage adjustment for AKYNZEO is necessary in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance of 30 to 60 mL/min). The pharmacokinetics and safety of

netupitant have not been studied in patients with severe renal impairment. Severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) did not substantially affect pharmacokinetics of palonosetron. The pharmacokinetics for netupitant and palonosetron were not studied in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. Avoid use of AKYNZEO in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 10 OVERDOSAGE

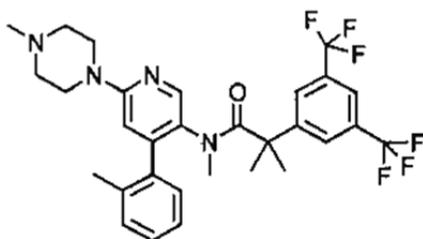
In the event of overdose, AKYNZEO should be discontinued and general supportive treatment and monitoring should be provided. Because of the antiemetic activity of AKYNZEO, drug-induced emesis may not be effective. Dialysis studies have not been performed; due to the large volume of distribution, dialysis is unlikely to be an effective treatment for AKYNZEO overdose.

A total of 33 adult cancer patients were administered oral palonosetron at a dose of 90 mcg/kg (approximately 12 times the recommended dose in AKYNZEO capsules), as part of a dose ranging study and had a similar incidence of adverse reactions compared to lower doses. A single dose of 600 mg (2 times the recommended dose in AKYNZEO capsules) of oral netupitant was administered to 49 healthy subjects and a similar incidence of adverse reactions was observed when compared to lower doses of netupitant in cancer patients and healthy subjects.

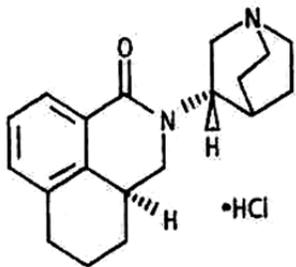
## 11 DESCRIPTION

AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron) capsules are an oral combination product of netupitant, a substance P/neurokinin 1 (NK-1) receptor antagonist, and palonosetron hydrochloride, a serotonin-3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist. Both netupitant and palonosetron hydrochloride are anti-nausea and anti-emetic agents.

Netupitant is chemically described: 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N, 2 dimethyl-N-[4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl] propanamide. The empirical formula is C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O, with a molecular weight of 578.61. Netupitant exists as a single isomer and has the following structural formula:



Palonosetron hydrochloride is chemically described: (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride. The empirical formula is C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.HCl, with a molecular weight of 332.87. Palonosetron hydrochloride exists as a single isomer and has the following structural formula:



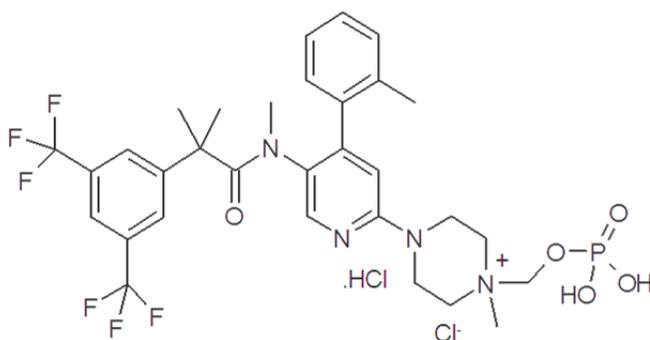
Netupitant is white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in toluene and acetone, soluble in isopropanol and ethanol, and very slightly soluble in water.

Palonosetron hydrochloride is a white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in water, soluble in propylene glycol, and slightly soluble in ethanol and 2-propanol.

Each AKYNZEO capsule is composed of one white-caramel hard gelatin capsule which contains three tablets each containing 100 mg netupitant and one gelatin capsule containing 0.5 mg palonosetron (equivalent to 0.56 mg palonosetron hydrochloride). The inactive ingredients are butylated hydroxyanisole (BHA), croscarmellose sodium, gelatin, glycerin, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, mono- and di-glycerides of capryl/capric acid, polyglyceryl dioleate, povidone K-30, purified water, red iron oxide, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, sorbitol, sucrose fatty acid esters, titanium dioxide and yellow iron oxide. It may contain traces of medium-chain triglycerides, lecithin, and denatured ethanol.

AKYNZEO (235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron) for injection is a combination product of fosnetupitant, a prodrug of netupitant, which is a substance P/neurokinin 1 (NK-1) receptor antagonist, and palonosetron hydrochloride, a serotonin-3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist.

Fosnetupitant chloride hydrochloride is chemically described as 2-(3,5-bis-trifluoromethylphenyl)-N-methyl-N-[6-(4-methyl-4-O-methylene-phosphatepiperazinium-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide chloride hydrochloride. The empirical formula is C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P•Cl•HCl, with a molecular weight of 761.53. Fosnetupitant chloride hydrochloride exists as a single isomer and has the following structural formula:



Fosnetupitant chloride hydrochloride is white to off-white to yellowish solid or powder. Its solubility is pH dependent: at acidic pH (pH 2), its solubility is 1.4 mg/mL; at basic pH (pH 10), its solubility is 11.5 mg/mL.

Palonosetron hydrochloride is described above in this section.

AKYNZEO for injection is available for intravenous infusion supplied as a sterile lyophilized powder. Each vial of AKYNZEO for injection contains 235 mg of fosnetupitant (equivalent to

260 mg fosnetupitant chloride hydrochloride) and 0.25 mg of palonosetron (equivalent to 0.28 mg of palonosetron hydrochloride). The inactive ingredients are edetate disodium (6.4 mg), mannitol (760 mg), sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment).

AKYNZEO injection is available for intravenous infusion supplied as a sterile solution in a single-dose vial. Each vial of AKYNZEO injection contains 235 mg of fosnetupitant (equivalent to 260 mg fosnetupitant chloride hydrochloride) and 0.25 mg of palonosetron (equivalent to 0.28 mg of palonosetron hydrochloride). The inactive ingredients are edetate disodium (3.2 mg), mannitol (760 mg), water for injection, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Netupitant is a selective antagonist of human substance P/neurokinin 1 (NK-1) receptors.

Palonosetron is a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist with a strong binding affinity for this receptor and little or no affinity for other receptors. Cancer chemotherapy may be associated with a high incidence of nausea and vomiting, particularly when certain agents, such as cisplatin, are used. 5-HT<sub>3</sub> receptors are located on the nerve terminals of the vagus in the periphery and centrally in the chemoreceptor trigger zone of the area postrema. Chemotherapeutic agents produce nausea and vomiting by stimulating the release of serotonin from the enterochromaffin cells of the small intestine. Serotonin then activates 5-HT<sub>3</sub> receptors located on vagal afferents to initiate the vomiting reflex. The development of acute emesis is known to depend on serotonin and its 5-HT<sub>3</sub> receptors have been demonstrated to selectively stimulate the emetic response.

Delayed emesis has been largely associated with the activation of tachykinin family neurokinin 1 (NK-1) receptors (broadly distributed in the central and peripheral nervous systems) by substance P. As shown in *in vitro* and *in vivo* studies, netupitant inhibits substance P mediated responses.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### NK-1 Receptor Occupancy

The receptor occupancy of netupitant was measured in a human Positron Emission Tomography (PET) study. Netupitant was shown to cross the blood brain barrier with a NK-1 receptor occupancy of 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, and 76.0% in striatum at 6, 24, 48, 72, and 96 hours, respectively, after oral administration of 300 mg netupitant.

#### Cardiac Electrophysiology

An AKYNZEO oral dose of 600 mg netupitant (2 times the recommended dose) and 1.5 mg palonosetron (3 times the recommended dose) did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

The recommended dose of AKYNZEO for injection (235 mg fosnetupitant and 0.25 mg palonosetron) did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Netupitant and Palonosetron

### Absorption

Upon single oral administration of AKYNZEO capsules to healthy subjects and patients, netupitant and palonosetron were measurable within 1 hour after administration and reached the maximum concentration ( $C_{max}$ ) in approximately 4 to 5 hours (Table 7).

**Table 7: Systemic Exposure ( $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$ ) of Netupitant and Palonosetron After a Single Oral Dose of AKYNZEO in Healthy Subjects and Cancer Patients**

Parameter	Population	Mean ( CV% <sup>2</sup> )	
		Netupitant	Palonosetron
$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	Healthy Subjects	14,402 (51)	56.7 (33)
	Patients	17,365 (39)	58.3 (50)
$C_{max}$ (ng/mL)	Healthy Subjects	434 (56)	1.53 (25)
	Patients	496 (49)	0.95 (35)
$t_{max}$ (h) <sup>1</sup>	Healthy Subjects	5 (2 to 12)	5 (1 to 12)
	Patients	4 (2 to 8)	5 (1 to 12)

<sup>1</sup> median (min-max); <sup>2</sup>CV: coefficient of variation;  $AUC_{inf}$ : area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $t_{max}$ : time to maximum concentration.

Following oral administration, the absolute bioavailability of palonosetron was approximately 97%.

When AKYNZEO capsules were administered under fed conditions, the systemic exposure to netupitant and palonosetron was similar to the exposure under fasting conditions.

In cancer patients who received a single dose of AKYNZEO capsules 1 hour prior to chemotherapy (docetaxel, etoposide, or cyclophosphamide), the  $C_{max}$  and the area under the concentration-time curve from time zero to infinity ( $AUC_{inf}$ ) of netupitant and its metabolites were similar to those in healthy subjects. The mean  $C_{max}$  and  $AUC_{inf}$  of palonosetron in cancer patients were similar to those in healthy subjects.

No changes in pharmacokinetics of netupitant and palonosetron were observed when 450 mg oral netupitant and 0.75 mg oral palonosetron were given alone or co-administered (1.5 times the recommended dose of AKYNZEO capsules).

#### Dose Proportionality

##### Netupitant:

There was a greater than dose-proportional increase in the systemic exposure (108-fold  $AUC_{inf}$  increase for a 30-fold dose increase) when the oral netupitant dose was increased from 10 mg (approximately 3% the recommended dose in AKYNZEO capsules) to 300 mg of netupitant and a dose-proportional increase in the systemic exposure when the netupitant dose was increased from 300 mg to 450 mg of netupitant (1.5 times the recommended dose in AKYNZEO capsules).

##### Palonosetron:

After single oral doses of palonosetron ranging from 0.25 to 6.8 mg (0.5 to 13.6 times the recommended dose in AKYNZEO capsules) using a buffered solution, the mean  $C_{max}$  and  $AUC_{inf}$  were dose proportional in healthy subjects.

Following single intravenous doses of AKYNZEO for injection in patients or fosnetupitant in healthy subjects,  $C_{max}$  of netupitant and palonosetron were achieved at the end of the 30-minute infusion (Table 8).

**Table 8: Systemic Exposure (AUC<sub>0-120</sub> and C<sub>max</sub>) of Netupitant and Palonosetron After a Single Intravenous Dose of AKYNZEO for Injection in Cancer Patients or a Single Intravenous Dose of Fosnetupitant in Healthy Subjects**

Parameter	Population	Mean (CV% <sup>2</sup> )	
		Netupitant	Palonosetron
AUC <sub>0-120</sub> (ng·h/mL)	Healthy Subjects	12,012 (19)	--
	Patients	8,922 (22)	28 (28)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Healthy Subjects	841 (21)	--
	Patients	590 (28)	0.8 (35)
t <sub>max</sub> (h) <sup>1</sup>	Healthy Subjects	0.5 (0.5 to 0.4)	--
	Patients	0.6 (0.5 to 4)	0.6 (0.5 to 6)

<sup>1</sup> median (min-max); <sup>2</sup>CV: coefficient of variation; AUC<sub>0-120</sub>: AUC from time 0 to 120 hours from start of infusion

#### Distribution

After single oral administration of AKYNZEO capsules, netupitant and palonosetron were widely distributed throughout the body (Table 9).

**Table 9: Volume of Distribution (V<sub>z</sub>/F) in Healthy Subjects and Cancer Patients After a Single Oral Dose of AKYNZEO and In Vitro Protein Binding**

Parameter	Population	Mean (CV% <sup>c</sup> )	
		Netupitant	Palonosetron
V <sub>z</sub> /F (L)	Healthy Subjects	3314 (53)	586 (33)
	Patients	1982 (46)	663 (24)
Plasma Protein Binding	<i>In vitro</i> studies	Netupitant: > 99.5% <sup>a</sup> Major Metabolites: > 97% <sup>b</sup>	62%

<sup>a</sup> Concentration range: 10 to 1300 ng/mL; <sup>b</sup> Concentration range: 100 to 200 ng/mL; <sup>c</sup>CV: coefficient of variation

After administration of single dose of AKYNZEO for injection in patients, the mean ± SD of volume of distribution (V<sub>z</sub>) of netupitant and palonosetron were 2627 ± 990 L and 594 ± 239 L, respectively, consistent with previous estimates after single oral administration of AKYNZEO capsules in healthy subjects and cancer patients (Table 9).

#### Elimination – Netupitant

After a single dose of AKYNZEO capsules, netupitant is eliminated from the body in a multi-exponential fashion and the mean ± SD of apparent elimination half-life was of 96 ± 59 hours in healthy subjects and 80 ± 29 hours in cancer patients. The mean ± SD of estimated systemic clearance (CL/F) was 26.3 ± 12.5 L/h in healthy subjects and 20.3 ± 9.2 L/h in patients.

In patients, following intravenous infusion of AKYNZEO for injection, the mean ± SD total body clearance (CL) and terminal half-life (t<sub>1/2</sub>) of netupitant were 14.1 ± 5.3 L/h and 144 ± 73 hours, respectively.

#### Metabolism

Once absorbed, netupitant is extensively metabolized to form three major metabolites: desmethyl derivative, M1; N-oxide derivative, M2; and OH-methyl derivative, M3. Metabolism is mediated primarily by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2D6. Metabolites M1, M2 and M3 were shown to bind to the substance P/neurokinin 1 (NK-1) receptor.

The mean  $AUC_{inf}$  for metabolites M1, M2 and M3 was 29%, 14% and 33% of netupitant, respectively. The median  $t_{max}$  for metabolite M2 was 5 hours and was about 17 to 32 hours for metabolites M1 and M3, respectively.

#### Excretion

After a single oral administration of [ $^{14}C$ ]-netupitant, approximately half the administered radioactivity was recovered from urine and feces within 120 hours of dosing. The total of 3.95% and 70.7% of the radioactive dose was recovered in the urine and feces collected over 336 hours, respectively, and the mean fraction of an oral dose of netupitant excreted unchanged in urine is less than 1% suggesting renal clearance is not a significant elimination route for the netupitant-related entities. About 86.5% and 4.7% of administered radioactivity was estimated to be excreted via the feces and urine within 30 days post-dose.

#### Elimination - Palonosetron

Following oral administration of AKYNZEO capsules in healthy subjects and cancer patients, the mean ( $\pm$  SD) of half-life of palonosetron was  $44 \pm 15$  hours and  $50 \pm 16$  hours, respectively, whereas the mean  $\pm$  SD of total body clearance (CL/F) was  $9.6 \pm 2.7$  L/h and  $10.0 \pm 3.4$  L/h, respectively.

After a single intravenous palonosetron dose of 10 mcg/kg (approximately 3 times the recommended dose in AKYNZEO for injection), the mean  $\pm$  SD of total body clearance (CL) of palonosetron in healthy subjects was  $12.1 \pm 3.7$  L/h, and renal clearance ( $CL_R$ ) was  $5.1 \pm 2.1$  L/h.

In patients, following intravenous infusion of AKYNZEO for injection, the mean  $\pm$  SD total body clearance (CL) and terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) of palonosetron were  $7.6 \pm 2.6$  L/h and  $58 \pm 27$  h, respectively.

#### Metabolism

Palonosetron is eliminated by multiple routes with approximately 50% metabolized to form two primary metabolites: N-oxide-palonosetron and 6-S-hydroxy-palonosetron. These metabolites each have less than 1% of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist activity of palonosetron. *In vitro* metabolism studies have suggested that CYP2D6 and to a lesser extent CYP3A4 and CYP1A2 are involved in the metabolism of palonosetron. However, clinical pharmacokinetic parameters such as  $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ , CL,  $CL_R$ ,  $V_z$  and  $t_{1/2}$  are not significantly different between poor and extensive metabolizers of CYP2D6 substrates.

#### Excretion

Following administration of a single oral 0.75 mg dose of [ $^{14}C$ ]-palonosetron (1.5 times the recommended dose in AKYNZEO capsules) to six healthy subjects, 85% to 93% of the total radioactivity was excreted in urine, and 5% to 8% was eliminated in feces. The amount of unchanged palonosetron excreted in the urine represented approximately 40% of the administered dose.

#### Fosnetupitant

##### Absorption

Following single intravenous doses of AKYNZEO for injection in patients (235 mg fosnetupitant and 0.25 mg palonosetron infused in 30 minutes) or fosnetupitant in healthy subjects (235 mg fosnetupitant infused in 30 minutes), maximum concentrations of fosnetupitant were achieved at the end of the 30-minute infusion (Table 10).

**Table 10: Systemic Exposure of Fosnetupitant After a Single Intravenous Dose of Fosnetupitant in Healthy Subjects or AKYNZEO for Injection in Cancer Patients**

Parameter	Population	Mean (CV% <sup>2</sup> )
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Healthy Subjects	6431 (14)
	Patients	3478 (45)
t <sub>max</sub> <sup>1</sup> (h)	Healthy Subjects	0.5 (0.25 to 0.5)
	Patients	0.5 (0.5 to 0.6)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	Healthy Subjects	2938 (12)
	Patients	1401 (46)

<sup>1</sup>median (min-max); <sup>2</sup>CV: coefficient of variation; AUC<sub>inf</sub>: AUC from time 0 to infinity

In cross-study comparisons, the mean C<sub>max</sub> and AUC<sub>inf</sub> of fosnetupitant were lower in patients than in healthy subjects. Similarly, AUC<sub>0-120</sub> and C<sub>max</sub> of netupitant in patients were 26% and 30% lower than in healthy subjects, respectively (Table 8). The differences in systemic exposures to netupitant are clinically insignificant.

In healthy subjects, there was a dose-proportional increase in the systemic exposure when the dose of fosnetupitant was increased from 17.6 mg (7.5% of recommended dose in AKYNZEO for injection) to 353 mg (150% of recommended dose in AKYNZEO for injection and AKYNZEO injection).

#### *Distribution*

The mean ± SD volume of distribution (V<sub>z</sub>) of fosnetupitant in healthy subjects and in patients was 124 ± 76 L and 296 ± 535 L, respectively. The human plasma protein binding of fosnetupitant was 92% at 1 micromolar and 95% at 10 micromolar.

#### *Elimination*

After intravenous administration of AKYNZEO for injection, fosnetupitant plasma concentrations declined in a biexponential manner. Thirty minutes after the end of the infusion, the mean plasma concentration of fosnetupitant was less than 1% of C<sub>max</sub>.

The mean ± SD of terminal elimination half-life and systemic plasma clearance (CL) of fosnetupitant were respectively 0.75 ± 0.40 hours and 249 ± 270 L/h in cancer patients after a single IV dose of AKYNZEO. They were 0.96 ± 0.55 hours (mean ± SD) and 90 ± 13 L/h in healthy subjects after a single intravenous dose of fosnetupitant.

#### *Metabolism*

Fosnetupitant is converted *in vivo* to netupitant by metabolic hydrolysis. In patients receiving AKYNZEO intravenously, netupitant exposure was 17-fold fosnetupitant exposure, as determined by their AUC<sub>inf</sub> ratio. Netupitant metabolites M1, M2 and M3 were generated from the released netupitant. In patients, metabolite M1, M2 and M3 exposures were 32%, 21% and 28% of netupitant exposure. The median t<sub>max</sub> for M1, M2, and M3 were 12, 2 and 12 hours, respectively.

#### Specific Populations

##### *Geriatric Patients*

In cancer patients receiving AKYNZEO capsules, population pharmacokinetic analysis indicated that age (within the range of 29 to 75 years) did not influence the pharmacokinetics of netupitant or palonosetron. In healthy elderly subjects (greater than 65 years of age) the mean  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  was 25% and 36% higher, respectively, for netupitant, and 37% and 10% higher, respectively, for palonosetron compared to those in healthy younger adults (22 to 45 years of age). The increase in the systemic exposure to netupitant in the elderly subjects is not considered to be clinically significant.

#### *Male and Female Patients*

In a pooled analysis of data following AKYNZEO capsules, the  $C_{max}$  for netupitant was 35% higher in females than in males while the  $AUC_{inf}$  was similar between males and females. In female subjects, the mean  $AUC_{inf}$  for palonosetron was 35% higher and the mean  $C_{max}$  was 26% higher than in male subjects. Sex did not affect the pharmacokinetics of fosnetupitant, netupitant, netupitant metabolites and palonosetron after a single intravenous dose of AKYNZEO in patients. In healthy subjects, no effect of sex was observed on the pharmacokinetics of fosnetupitant, netupitant and its metabolites after a single intravenous dose of fosnetupitant alone. The mean  $\pm$  SD of netupitant  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  in patients were  $15672 \pm 5496$  ng·h/mL and  $567 \pm 174$  ng/mL, respectively in males and  $15518 \pm 4814$  ng·h/mL and  $609 \pm 161$  ng/mL, respectively in females.

#### *Patients with Renal Impairment*

Population pharmacokinetic analysis showed that mild and moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 60 mL/min) did not significantly affect the pharmacokinetics of netupitant in cancer patients. Netupitant has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min).

Mild to moderate renal impairment does not significantly affect palonosetron pharmacokinetic parameters. In a study with intravenous palonosetron, total systemic exposure to palonosetron increased by approximately 28% in patients with severe renal impairment relative to healthy subjects.

The pharmacokinetics of palonosetron and netupitant have not been studied in subjects with end-stage renal disease (creatinine clearance < 15 mL/min not on dialysis) [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

#### *Patients with Hepatic Impairment*

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of netupitant and palonosetron were studied following administration of a single oral dose of AKYNZEO to patients with mild (Child-Pugh score 5 to 6), moderate (Child-Pugh score 7 to 9), or severe (Child-Pugh score >9) hepatic impairment.

In patients with mild or moderate hepatic impairment, the mean  $AUC_{inf}$  of netupitant was 67% and 86% higher, respectively, than in healthy subjects and the mean  $C_{max}$  for netupitant was about 40% and 41% higher, respectively, than in healthy subjects.

In patients with mild or moderate hepatic impairment, the mean  $AUC_{inf}$  of palonosetron was 33% and 62% higher, respectively, than in healthy subjects and the mean  $C_{max}$  for palonosetron was about 14% higher and unchanged, respectively, than in healthy subjects.

The pharmacokinetics of netupitant and palonosetron were available from only two patients with severe hepatic impairment. As such the data are too limited to draw a conclusion [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

## Drug Interaction Studies

### Effect of Netupitant/Fosnetupitant and/or Palonosetron on Other Drugs

#### CYP3A4

*In vitro* studies have shown that netupitant and its metabolite M1 are inhibitors of CYP3A4. An *in vivo* study has confirmed that netupitant is a moderate inhibitor of CYP3A4.

#### Dexamethasone

In healthy subjects, the oral administration of a single AKYNZEO capsule with the CYP3A4 substrate dexamethasone (12 mg on day 1 followed by once-a-day administrations of 8 mg on days 2, 3, 4, 6, 8 and 10), increased the plasma concentrations of dexamethasone for 6 days (Table 11).

**Table 11: Effect of a Single Dose of Oral AKYNZEO (Day 1) on the Systemic Exposure of a Co-administered CYP3A4 Substrate (Dexamethasone) in Healthy Subjects**

% Change for Dexamethasone							
Day 1		Day 4		Day 6		Day 8	
C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
2%↓	58%↑	54%↑	139%↑	29%↑	49%↑	7%↑	20%↑

\*the interacting drug (dexamethasone 12 mg) was administered on day 1 with AKYNZEO and alone (8 mg) on days 2, 3, 4, 6, 8 and 10; AUC<sub>0-t</sub>: AUC from time zero to time t of last measurable concentration after dexamethasone administration on Days 1, 4, 6 and 8

↑ = Increased; ↓ = Decreased

In healthy subjects, co-administration of a single intravenous fosnetupitant dose (235 mg) with a 20 mg oral dexamethasone on day 1 followed by twice-a-day administrations of 8 mg dexamethasone on days 2, 3, and 4, increased dexamethasone exposure 2.4-fold on day 4 (Table 12).

**Table 12: Effect of a Single 235 mg Dose of Intravenous Fosnetupitant (Day 1) on the Systemic Exposure of a Co-administered CYP3A4 Substrate (Dexamethasone) in Healthy Subjects**

% Change for Dexamethasone			
Day 1		Day 4	
C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-24</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>84-108</sub>
3%↓	50%↑	70%↑	142%↑

\*the interacting drug (dexamethasone 20 mg) was administered on day 1 with AKYNZEO and alone (8 mg bid) on Days 2,3,4; AUC<sub>0-24</sub>: AUC from time 0 to 24h after dexamethasone administration on Day 1; AUC<sub>84-108</sub>: AUC from time 84h to 108h after dexamethasone administration on Day 4

↑ = Increased; ↓ = Decreased

Considering the limited fosnetupitant exposure in human plasma and its conversion to netupitant within 30 minutes after completion of infusion, the effects are ascribed to netupitant [see Drug Interactions (7.1)].

#### Midazolam

When co-administered with netupitant 300 mg the mean  $C_{max}$  and  $AUC_{inf}$  of midazolam after single dose oral administration of 7.5 mg midazolam was 36% and 126% higher, respectively [see *Drug Interactions (7.1)*].

Chemotherapeutic Agents (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide)

Systemic exposure to intravenously administered chemotherapeutic agents that are metabolized by CYP3A4 was higher when AKYNZEO capsules was co-administered in cancer patients than when palonosetron alone was co-administered (see [Table 13](#)).

**Table 13: Effect of a Single Dose of Oral AKYNZEO on the Systemic Exposure of Co-administered Chemotherapy Agents Metabolized by CYP3A4 in Patients with Cancer**

Co-administered Chemotherapeutic Agent <sup>a</sup>	Change in Systemic Exposures of Chemotherapeutic Agents when Co-administered with AKYNZEO Capsules Compared to Co-administration with Palonosetron	
	AUC <sub>0-t</sub> <sup>b</sup>	C <sub>max</sub>
Docetaxel 75 to 100 mg/m <sup>2</sup>	35%↑	49%↑
Etoposide 35 to 100 mg/m <sup>2</sup>	28%↑	10%↑
Cyclophosphamide 500 to 1000 mg/m <sup>2</sup>	20%↑	27%↑

<sup>a</sup> Following a single oral dose of AKYNZEO compared to co-administered with palonosetron alone

<sup>b</sup>AUC<sub>0-t</sub>: AUC from time zero to time t of last measurable concentration

↑ = Increased; ↓ = Decreased

The mean AUC<sub>inf</sub> of palonosetron was about 65% higher when AKYNZEO capsules was co-administered with docetaxel than with etoposide or cyclophosphamide, while the mean AUC<sub>inf</sub> of netupitant was similar among groups that received docetaxel, etoposide, or cyclophosphamide [see Drug Interactions (7.1)].

#### Erythromycin

When 500 mg erythromycin was co-administered with netupitant 300 mg, the systemic exposure of erythromycin was highly variable and the mean C<sub>max</sub> and AUC<sub>inf</sub> of erythromycin were increased by 92% and 56%, respectively. The change in exposure is not clinically significant.

#### Oral Contraceptives

A single dose of AKYNZEO capsules, when given with a single oral dose of 60 mcg ethinyl estradiol and 300 mcg levonorgestrel, showed no effect on C<sub>max</sub> and increased the AUC<sub>0-t</sub> of levonorgestrel by 46%. The C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> of ethinyl estradiol increased by 5% and 16% respectively. The change in exposure is not clinically significant [see Drug Interactions (7.1)].

#### Other CYP P450 enzymes

Based on the *in vitro* studies, netupitant, and its metabolites are unlikely to have *in vivo* drug-drug interaction via inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at the clinical dose of oral AKYNZEO.

Netupitant and its metabolites, M1, M2 and M3, are not inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

In *in vitro* studies, palonosetron did not inhibit CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4/5 or induce CYP1A2, CYP2D6 or CYP3A4/5. CYP2C19 was not investigated.

#### Transporters – P-gp and BCRP

Based on *in vitro* studies, netupitant is an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistant protein (BCRP) transporters. *In vitro* studies indicated that fosnetupitant is an inhibitor of P-gp. However, an *in vivo* interaction between AKYNZEO for injection and P-gp substrates is considered unlikely.

*In vitro*, palonosetron was an inhibitor of MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2 and OAT3 transporters. An *in vivo* interaction between AKYNZEO capsules or injection and transporter substrates is considered unlikely.

### Digoxin –P-gp Substrate

Co-administration of oral netupitant 450 mg (1.5 times the recommended dose in AKYNZEO capsules) did not significantly affect the systemic exposure (4% increase of AUC<sub>0-24</sub> at steady state) and urinary excretion (2% increase) of oral digoxin, a substrate of P-gp, at steady-state. Concurrent administration of AKYNZEO capsules or AKYNZEO for injection with digoxin is not expected to affect the systemic exposure to digoxin.

### Other Transporters

*In vitro* studies indicate that netupitant and its three major metabolites are unlikely to have *in vivo* drug-drug interactions with human efflux transporters BSEP, MRP2, and human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 at the clinical dose of 300 mg.

*In vitro* studies indicated that fosnetupitant is an inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3 transporters. However, an *in vivo* interaction between AKYNZEO for injection and OATP1B1, OATP1B3, and P-gp substrates is considered unlikely.

*In vitro* studies indicated that fosnetupitant is not an inhibitor of MATE2-K transporter.

### Effects of Other Drugs on Netupitant/Fosnetupitant and/or Palonosetron

Based on *in vitro* studies, fosnetupitant is not a substrate of BCRP, BSEP, MDR1 and MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP2B1, OCT1 and OCT2.

Netupitant is not a substrate for P-gp. However, metabolite M2 is a substrate for P-gp.

Netupitant and palonosetron are CYP3A4 substrates. Co-administration of strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, or strong CYP3A4 inducers, such as rifampin, with a single oral administration of AKYNZEO capsules affects with clinical significance the exposure to netupitant but not to palonosetron (Table 14).

**Table 14: Change in Systemic Exposure to Netupitant and Palonosetron When a Single Dose of AKYNZEO is Co-Administered with Either a CYP3A4 Inhibitor or a CYP3A4 Inducer in Healthy Subjects**

Co-administered Drug	Netupitant <sup>b</sup>		Palonosetron <sup>b</sup>	
	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>
Strong CYP3A4 Inhibitor				
Ketoconazole 400 mg once daily for 12 days	140%↑	25%↑	10%↑	15%↑
Strong CYP3A4 Inducer				
Rifampin 600 mg once daily for 17 days	62% ↓	82% ↓	19% ↓	15% ↓

<sup>a</sup> Following a single oral dose of AKYNZEO; <sup>b</sup> Geometric Mean AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub>; ↑ = Increased; ↓ = Decreased

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### Netupitant

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential have not been performed with netupitant. Netupitant was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell mutation test, or the *in vivo* rat micronucleus test.

Daily oral administration of netupitant in rats at doses up to 30 mg/kg (1.9 times the human AUC in male rats and 3.7 times the human AUC in female rats at the recommended dose) had no effects on fertility or reproductive performance.

#### Fosnetupitant

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential have not been performed with fosnetupitant.

Fosnetupitant was not genotoxic in the Ames test and *in vivo* rat micronucleus test. In human lymphocytes, fosnetupitant did not induce structural chromosomal aberrations.

Daily intravenous administration of fosnetupitant in rats at doses up to 39 mg/kg (1.3 times the human AUC for fosnetupitant and 4.3 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) had no effects on fertility or reproductive performance.

#### Palonosetron

In a 104-week carcinogenicity study in CD-1 mice, animals were treated with oral doses of palonosetron at 10, 30, and 60 mg/kg/day. Treatment with palonosetron was not tumorigenic. The highest tested dose produced a systemic exposure to palonosetron (plasma AUC) of about 90 to 173 times the human exposure (AUC=49.7 ng•h/mL) at the recommended oral dose of 0.5 mg. In a 104-week carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, male and female rats were treated with oral doses of 15, 30, and 60 mg/kg/day and 15, 45, and 90 mg/kg/day, respectively. The highest doses produced a systemic exposure to palonosetron (plasma AUC) of 82 and 185 times the human exposure at the recommended dose. Treatment with palonosetron produced increased incidences of adrenal benign pheochromocytoma and combined benign and malignant pheochromocytoma, increased incidences of pancreatic Islet cell adenoma and combined adenoma and carcinoma and pituitary adenoma in male rats. In female rats, it produced hepatocellular adenoma and carcinoma and increased the incidences of thyroid C-cell adenoma and combined adenoma and carcinoma.

Palonosetron was not genotoxic in the Ames test, the Chinese hamster ovarian cell (CHO/HGPRT) forward mutation test, the *ex vivo* hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) test, or the mouse micronucleus test. It was, however, positive for clastogenic effects in the Chinese hamster ovarian (CHO) cell chromosomal aberration test. Palonosetron at oral doses up to 60 mg/kg/day (about 921 times the recommended oral dose based on body surface area) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### Study 1

In a multicenter, randomized, parallel, double-blind, controlled clinical trial of 694 patients, the efficacy and safety of a single dose of oral netupitant in combination with oral palonosetron was compared with a single oral dose of palonosetron in cancer patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin (median dose of 75 mg/m<sup>2</sup>). The efficacy of AKYNZEO was

assessed in 135 patients who received AKYNZEO capsules (300 mg netupitant and 0.5 mg palonosetron) and 136 patients who received oral palonosetron 0.5 mg.

Treatment regimens for the AKYNZEO and palonosetron arms are summarized in [Table 15](#).

**Table 15: Oral Antiemetic Treatment Regimen in Study 1**

Treatment Regimen	Day 1	Days 2 to 4
<b>AKYNZEO</b>	AKYNZEO capsules: 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethasone 12 mg	Dexamethasone 8 mg once a day
<b>Palonosetron</b>	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	Dexamethasone 8 mg twice a day

Of the 135 patients who received AKYNZEO, 43% were women, and all patients were White. The age ranged from 19 to 77 years, with a median age of 53 years.

During the study, 86% of the 135 treated patients in the AKYNZEO arm received a concomitant chemotherapeutic agent in addition to protocol-mandated cisplatin. The most common chemotherapeutic agents and the proportion of patients exposed were cyclophosphamide (34%), fluorouracil (24%), etoposide (21%), and doxorubicin (16%).

The key efficacy endpoints were complete response (CR) (defined as no emetic episode and no use of rescue medication) for the 25 to 120 hour interval (delayed phase), CR for the 0 to 24 hour interval (acute phase), and CR within 120 hours (overall phase) after the start of the chemotherapy administration.

A summary of the key results from this study is shown in [Table 16](#).

**Table 16: Proportion of Patients Responding by Treatment Group and Phase in Study 1**

	AKYNZEO Capsules 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron N=135	Palonosetron 0.5 mg N=136	p-value*
	%	%	
<b>COMPLETE RESPONSE</b>			
Delayed Phase <sup>†</sup>	90.4	80.1	0.032
Acute Phase <sup>‡</sup>	98.5	89.7	0.002
Overall Phase <sup>§</sup>	89.6	76.5	0.003

\*Adjusted p-values for multiple comparisons using Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by gender.

<sup>†</sup>Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

<sup>‡</sup>Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

<sup>§</sup>Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

#### Study 2 (NCT01339260)

In a multicenter, randomized, parallel, double-blind, active controlled, superiority trial, the efficacy and safety of a single oral dose of AKYNZEO was compared with a single oral dose of palonosetron 0.5 mg in cancer patients scheduled to receive the first cycle of an anthracycline and cyclophosphamide (AC) regimen for the treatment of a solid malignant tumor (Study 2). All patients received a single oral dose of dexamethasone. Treatment regimens for the AKYNZEO and palonosetron arms are summarized in [Table 17](#).

**Table 17: Oral Antiemetic Treatment Regimen in Study 2**

<b>Treatment Regimen</b>	<b>Day 1</b>	<b>Days 2 to 3</b>
<b>AKYNZEO</b>	AKYNZEO capsules: 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethasone 12 mg	No antiemetic treatment
<b>Palonosetron</b>	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	No antiemetic treatment

After completion of cycle 1, patients had the option to participate in a multiple-cycle extension, receiving the same treatment as assigned in cycle 1. There was no pre-specified limit of the number of repeat consecutive cycles for any patient.

A total of 1455 patients were randomized to the AKYNZEO arm or palonosetron arm. A total of 1450 patients (AKYNZEO n=725; palonosetron n=725) received study medication: of these, 1438 patients (99%) completed cycle 1 and 1286 patients (88%) continued treatment in the multiple-cycle extension. A total of 907 patients (62%) completed the multiple-cycle extension up to a maximum of eight treatment cycles.

Of the 725 patients who received AKYNZEO, 711 (98%) were women; 79% were White, 14% Asian, 6% Hispanic, and <1% were Black or Other. Age ranged from 22 to 79 years, with a median age of 54 years. A total of 724 patients (99.9%) were treated with cyclophosphamide. All patients were additionally treated with either doxorubicin (68%) or epirubicin (32%).

During the first cycle, 32% of the 725 patients treated with AKYNZEO received a concomitant chemotherapeutic agent in addition to protocol-mandated regimens, with the most common chemotherapeutic being fluorouracil (28%) and docetaxel (3%).

The primary efficacy endpoint was the CR rate in the delayed phase, 25 to 120 hours after the start of chemotherapy administration.

Major secondary efficacy endpoints included CR for the acute and overall phases. A summary of key results from Study 2 is shown in [Table 18](#).

**Table 18: Proportion of Patients Responding by Treatment Group and Phase – Cycle 1 in Study 2**

	<b>AKYNZEO Capsules 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron N=724</b>	<b>Palonosetron 0.5 mg N=725</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>p-value*</b>
<b>PRIMARY ENDPOINT</b>			
<b>COMPLETE RESPONSE</b>			
Delayed Phase <sup>†</sup>	76.9	69.5	0.001
<b>MAJOR SECONDARY ENDPOINTS</b>			
<b>COMPLETE RESPONSE</b>			
Acute Phase <sup>‡</sup>	88.4	85.0	0.047
Overall Phase <sup>§</sup>	74.3	66.6	0.001

\*p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by age class and region.

<sup>‡</sup>Acute phase: 0 to 24 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen.

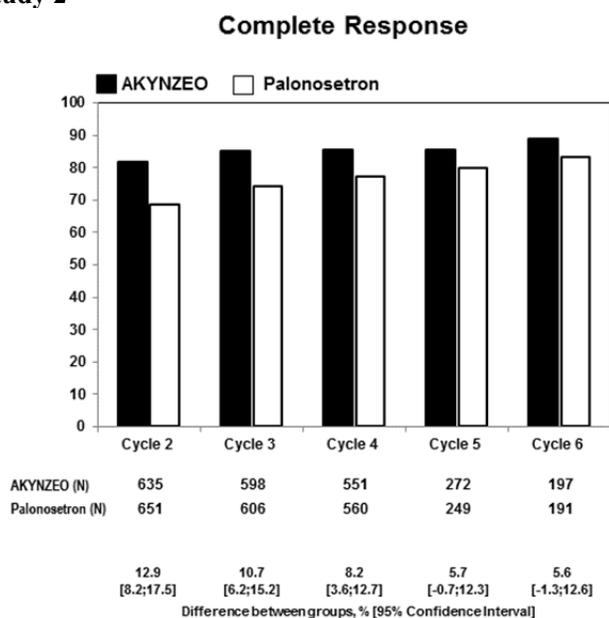
<sup>†</sup>Delayed phase: 25 to 120 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen.

<sup>§</sup>Overall: 0 to 120 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen.

### Multiple Cycles

Patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 7 additional cycles of chemotherapy. The proportion of patients with complete response in the delayed phase by treatment group at each cycle (cycles 2 to 6) is displayed in Figure 1. A limited number of patients received treatment beyond cycle 6. During all cycles the CR rate in the delayed phase was higher for AKYNZEO than for palonosetron. Antiemetic activity of AKYNZEO was maintained throughout repeat cycles for those patients continuing in each of the multiple cycles.

**Figure 1: Proportion of Patients with Complete Response in the Delayed Phase by Treatment Group and Cycle in Study 2**



Additional clinical trials (Study 3 and Study 4) were conducted to support the efficacy of AKYNZEO.

#### Study 3 (NCT01376297)

In a separate study, 309 patients undergoing initial and repeat cycles of chemotherapy (including carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, and doxorubicin regimens) received AKYNZEO; efficacy was maintained throughout all cycles.

#### Study 4 (NCT01363479)

In a multicenter, multinational, randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group, clinical non-inferiority study, the efficacy and safety of a single dose of oral palonosetron 0.5 mg was compared to intravenous palonosetron 0.25 mg in cancer patients scheduled to receive highly emetogenic cisplatin ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) based chemotherapy. The purpose of this study was to demonstrate that oral palonosetron 0.5 mg contributes to the efficacy of AKYNZEO during the acute phase (first 24 hours after cancer chemotherapy) in the setting of cisplatin based chemotherapy. A total of 739 patients (oral palonosetron n=370; intravenous palonosetron n=369) received study medication.

The primary efficacy endpoint was complete response (CR) (defined as no emetic episode and no use of rescue medication) within 24 hours (acute phase) after the start of cisplatin-based chemotherapy administration. In the oral palonosetron arm, 89.4% of patients achieved a CR in the acute phase compared to 86.2% of patients in the intravenous palonosetron arm, with a difference of 3.2% (99% CI: -2.7% to 9.2%). Non-inferiority of oral palonosetron versus intravenous palonosetron was demonstrated since the lower limit of the two-sided 99% CI for the difference in proportions of patients with CR was greater (i.e., closer to zero) than the pre-defined non-inferiority margin set at -15%.

#### Study 5 (NCT02557035)

In a multicenter, multinational, randomized, active controlled, double blind, double dummy, parallel group, clinical non-inferiority study, the efficacy and safety of a single dose of intravenous palonosetron 0.25 mg administered over 30 minutes (infusion) was compared to intravenous palonosetron 0.25 mg administered over 30 seconds (bolus) in cancer patients scheduled to receive a HEC chemotherapy regimen that included cisplatin administered as a single IV dose of 70 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 1500 mg/m<sup>2</sup>, carmustine (BCNU) >250mg/m<sup>2</sup>, dacarbazine (DTIC) and mechlorethamine (nitrogen mustard). The purpose of this study was to demonstrate that intravenous palonosetron 0.25 mg administered over 30 minutes was non-inferior to administration of intravenous palonosetron 0.25 mg administered over 30 seconds for prevention of nausea and vomiting during the acute phase (first 24 hours after cancer chemotherapy) in the HEC setting. A total of 425 patients (intravenous palonosetron infusion n=214; intravenous palonosetron bolus n=211) received study medication and HEC and completed the 0-24 h study period with no major protocol violations and were included in the Per Protocol Population.

The primary efficacy endpoint was complete response (CR defined as no emetic episode and no use of rescue medication) in the 24 hours (acute phase) after the start of the scheduled chemotherapy. In the intravenous palonosetron infusion group, 82.7% of patients achieved CR in the acute phase compared to 86.3% of patients in the intravenous palonosetron bolus group, with a difference of -3.4% (99% CI: - 12.0% to 5.2%). Non-inferiority of administration of intravenous palonosetron over 30 minutes compared to administration of intravenous

palonosetron over 30 seconds was demonstrated since the lower limit of the two-sided 99% CI for the difference in proportions of patients with CR was greater (i.e., closer to zero) than the pre-defined non inferiority margin set at -15%.

## **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

### Capsules

AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron) capsules: hard gelatin capsules with white body and caramel cap with “HE1” printed on the body. They are supplied as follows:

NDC # 69639-101-01: pack of one capsule in one blister

NDC # 69639-101-04: pack of four capsules (two capsules per blister strip).

### *Storage*

Store AKYNZEO capsules at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F); excursions permitted from 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F) [see USP Controlled Room Temperature].

### For Injection

AKYNZEO (235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron) for injection: sterile, white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

NDC # 69639-102-01: pack of one vial of lyophilized powder

### *Storage*

Store AKYNZEO for injection in carton, protected from light at 2° to 8°C (35.6 F to 46.4°F).

### Injection

AKYNZEO (235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron per 20 mL) injection: sterile, clear solution in a single-dose vial.

NDC # 69639-105-01: pack of one vial of solution

### *Storage*

Store AKYNZEO injection in carton, protected from light at 20°C-25°C (68°F-77°F).

## **17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Administration

Advise patients to take AKYNZEO capsules with or without food approximately 1 hour prior to the start of chemotherapy [see *Dosage and Administration (2.1)*].

### Hypersensitivity Reactions

Advise patients that hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur in patients receiving AKYNZEO. Advise patients to seek immediate medical attention if any signs or symptoms of a hypersensitivity reaction occur while taking AKYNZEO [See *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Serotonin Syndrome

Advise patients of the possibility of serotonin syndrome, especially with concomitant use of AKYNZEO and another serotonergic agent such as medications to treat depression and migraines. Advise patients to seek immediate medical attention if the following symptoms occur: changes in mental status, autonomic instability, neuromuscular symptoms, with or without gastrointestinal symptoms [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

### Pregnancy

Inform female patients of reproductive potential that AKYNZEO may cause fetal harm and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Manufactured by Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

Distributed by Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc., Iselin, NJ 08830, under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

AKYNZEO is a registered trademark of Helsinn Healthcare SA, Lugano, Switzerland

## 処方情報の要点

これらの要点には、AKYNZEO®を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。AKYNZEO®については、詳細な処方情報（全文）を参照のこと。

AKYNZEO®（ネツピタントとパロノセトロン配合剤）経口用カプセル 米国での初回承認年：2014年

AKYNZEO®（ホスネツピタントとパロノセトロン配合剤）注射用（静注用）

AKYNZEO®（ホスネツピタントとパロノセトロン配合剤）注射液（静注用）

米国での初回承認年：2018年

## -----最近の主な改訂-----

用法・用量 (2.2, 2.3) 12/2020

## -----効能・効果-----

- AKYNZEO カプセルは、成人に対するがん化学療法 [高度催吐性抗悪性腫瘍薬 (HEC) が含まれるが、これらに限定されない] の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防薬として、デキサメタゾンと併用する。
- 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、成人に対する高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防薬としてデキサメタゾンと併用する。

## 使用の制限

- 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、アントラサイクリン及びシクロホスファミド併用化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防効果はこれまでに検討されていない。
- AKYNZEO は、セロトニン-3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬のパロノセトロンとサブスタンス P/ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬のネツピタント又はホスネツピタントの配合剤である。パロノセトロンは、がん化学療法後の急性期の悪心・嘔吐を予防し、ネツピタント/ホスネツピタントはがん化学療法後の急性期及び遅発期の悪心・嘔吐を予防する (1)。

## -----用法・用量-----

### AKYNZEO カプセル

- 推奨用量は1カプセルであり、食事の有無にかかわらず化学療法を開始する約1時間前に服用する (2.1)。

### 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液

- 推奨用量は1バイアルをである。注射用 AKYNZEO については、これを溶解後希釈し、化学療法を開始する約30分前から30分かけて点滴静注内投与する。AKYNZEO 注射液については、これを希釈し化学療法を開始する約30分前から30分かけて点滴静注内投与する (2.1)。
- 調製、投与及び配合禁忌に関する情報については、詳細な処方情報（全文）を参照のこと (2.2, 2.3)。

## -----剤形及び含量-----

- AKYNZEO カプセル: ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg (3)
- 注射用 AKYNZEO: ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg の溶解用凍結乾燥粉末 (単回使用バイアルで供給) (3)
- AKYNZEO 注射液: ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg の溶液 20 mL (単回使用バイアルで供給) (3)

## -----禁忌-----

なし (4)

## -----警告及び使用上の注意-----

- 他の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬に対する過敏症の既往の有無にかかわらず、AKYNZEO の成分の一つであるパロノセトロン投与を受けた患者にアナフィラキシーなどの過敏症反応の発現が報告されている (5.1)。
- 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬単独の投与、特にセロトニン作動薬と併用投与することによるセロトニン症候群の発現が報告されている。このような症状が起こった場合、AKYNZEO の投与を中止し、支持療法を開始すること。AKYNZEO と他のセロトニン作動薬の併用が臨床的に必要な場合、セロトニン症候群のリスクが増大する可能性があることを患者に知らせること (5.2, 7.3)。

## -----副作用-----

AKYNZEO カプセルの主な副作用 (発現率 3%以上) は、頭痛、無力症、消化不良、疲労、便秘及び紅斑である (6.1)。注射用 AKYNZEO と AKYNZEO カプセルの安全性プロファイルは、おおむね類似していた (6.1)。

副作用が疑われる場合は、HELSINN (1-844-357-4668) 又は FDA (1-800-FDA-1088, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).) に連絡すること。

## -----薬物相互作用-----

- CYP3A4 基質: ネツピタントによる CYP3A4 の阻害は、AKYNZEO の単回投与後 6 日間にわたり併用薬の血漿中濃度の増加を引き起こしうる。したがって、可能であれば、(AKYNZEO の単回投与後) 1 週間は、CYP3A4 基質の併用を避けること。これを避けられない場合、CYP3A4 基質の減量を検討すること (7.1)。
- CYP3A4 誘導薬 (リファンピリンなど): ネツピタントの血漿中濃度が低下した。したがって併用を避けること (7.2)。

## -----特別な患者集団への投与-----

- 妊娠: 胎児に害を及ぼすおそれがある (8.1)。
- 肝機能障害: 重度の肝機能障害を有する患者への使用を避けること (8.6)。
- 腎機能障害: 重度の腎機能障害を有する患者又は末期腎疾患患者への使用を避けること (8.7)。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済の患者向け情報は、17 を参照のこと。

改訂年月：2021年6月

詳細な処方情報（全文）：目次\*

<a href="#">1. 効能・効果</a>	<a href="#">8.1 妊娠</a>
<a href="#">2. 用法・用量</a>	<a href="#">8.2 授乳</a>
<a href="#">2.1 推奨用量</a>	<a href="#">8.4 小児への投与</a>
<a href="#">2.2 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液の調製及び投与</a>	<a href="#">8.5 高齢者への投与</a>
<a href="#">2.3 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液の配合禁忌</a>	<a href="#">8.6 肝機能障害を有する患者</a>
<a href="#">3. 剤形及び含量</a>	<a href="#">8.7 腎機能障害を有する患者</a>
<a href="#">4. 禁忌</a>	<a href="#">10. 過量投与</a>
<a href="#">5. 警告及び使用上の注意</a>	<a href="#">11. 組成・性状</a>
<a href="#">5.1 過敏症</a>	<a href="#">12. 臨床薬理</a>
<a href="#">5.2 セロトニン症候群</a>	<a href="#">12.1 作用機序</a>
<a href="#">6. 副作用</a>	<a href="#">12.2 薬力学</a>
<a href="#">6.1 臨床試験における使用経験</a>	<a href="#">12.3 薬物動態</a>
<a href="#">7. 薬物相互作用</a>	<a href="#">13. 非臨床毒性</a>
<a href="#">7.1 AKYNZEO が他の薬物に及ぼす影響</a>	<a href="#">13.1 がん原性，変異原性，生殖発生毒性</a>
<a href="#">7.2 他の薬物が AKYNZEO に及ぼす影響</a>	<a href="#">14. 臨床試験</a>
<a href="#">7.3 セロトニン作動薬</a>	<a href="#">16. 包装／貯法及び取扱い</a>
<a href="#">8. 特別な患者集団への投与</a>	<a href="#">17. 患者カウンセリング情報</a>

\*詳細な処方情報（全文）から省略した項目や下位項目については記載していない。

## 詳細な処方情報（全文）

### 1. 効能・効果

- ・ AKYNZEO カプセルは、成人に対するがん化学療法（高度催吐性抗悪性腫瘍薬が含まれるが、これらに限定されない）の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防薬として、デキサメタゾンとの併用を適応とする。AKYNZEO カプセルは、パロノセトロンとネツピタントの配合剤である：パロノセトロンはがん化学療法後の急性期の悪心・嘔吐を予防し、ネツピタントはがん化学療法後の急性期及び遅発期の悪心・嘔吐を予防する。
- ・ 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、成人に対する高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与の初回及び反復投与に伴う急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防薬としてデキサメタゾンと併用する。注射用 AKYNZEO は、パロノセトロンとホスネツピタント（ネツピタントのプロドラッグ）の配合剤である：パロノセトロンはがん化学療法後の急性期の悪心・嘔吐を予防し、ホスネツピタントはがん化学療法後の急性期及び遅発期の悪心・嘔吐を予防する。

#### 使用の制限

注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、アントラサイクリン及びシクロホスファミド併用化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防効果はこれまでに検討されていない。

### 2. 用法・用量

#### 2.1 推奨用量

成人に対する催吐性抗悪性腫瘍薬に伴う悪心・嘔吐の予防薬としての AKYNZEO 及びデキサメタゾンの推奨用量を表 1 に示す。

AKYNZEO カプセルは、食事の有無にかかわらず服用することができる。

表 1： 制吐薬の投与レジメン

投与レジメン	Day 1		Day 2～Day 4
高度催吐性抗悪性腫瘍薬（シスプラチンをベースとした化学療法など）			
AKYNZEO カプセル	AKYNZEO カプセル 1 カプセル	化学療法開始の 1 時間前	デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回
	デキサメタゾン 12 mg	化学療法開始の 30 分前	
注射用 AKYNZEO 及 び AKYNZEO 注射液	AKYNZEO 1 バイアル	化学療法開始の 30 分前から 30 分かけて 点滴静注[用法・用量 (2.2) 参照]	デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回
	デキサメタゾン 12 mg	化学療法開始の 30 分前	
アントラサイクリン及びシクロホスファミドをベースとした化学療法及び高度催吐性以外の化学療法			
AKYNZEO カプセル	AKYNZEO カプセル 1 カプセル	化学療法開始の 1 時間前	なし
	デキサメタゾン 12 mg	化学療法開始の 30 分前	

## 2.2 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液の調製及び投与

注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、希釈後に点滴静注としての使用を目的とする。注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、抗菌保存剤を含有せず、単回使用のみを目的としており、静注デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムと混合することができる。すなわち、静注デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを AKYNZEO 溶液に添加、又は同時に点滴静注することができる。

### 調製

注射用 AKYNZEO の調製に関する指示については表 2 を参照のこと。

表 2： 注射用 AKYNZEO の調製

ステップ 1	米国薬局方 5%ブドウ糖注射液又は米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液 20 mL を、バイアルに無菌的に注入する。起泡を避けるため、溶液は噴出させずにバイアルの内壁に沿わせて注入すること。バイアルを緩やかに回転させながら内容物を溶解する。
ステップ 2	米国薬局方 5%ブドウ糖注射液又は米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液 30 mL を充填した点滴バイアル又は点滴バッグを無菌的に準備する。
ステップ 3	溶液全量を AKYNZEO バイアルから無菌的に吸引し、米国薬局方 5%ブドウ糖注射液又は米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液 30 mL を含む点滴バイアル又は点滴バッグに混注し、計 50 mL の注射用 AKYNZEO 調製液を得る。
ステップ 4	完全に溶解するまで、点滴バイアル又は点滴バッグを緩やかに転倒混合する。
ステップ 5	投与前に、最終希釈溶液に粒子状物質や変色がないことを確認する。点滴バイアル又は点滴バッグに粒子状物質及び／又は変色がみられた場合には、これを廃棄すること。

### 貯法

静注デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの添加の有無にかかわらず、注射用 AKYNZEO を溶解してから点滴静注を開始するまでの時間は、合計で 24 時間を超えてはならない。溶解した溶液及び最終希釈溶液は室温で保存すること。

AKYNZEO 注射液の調製に関する指示については表 3 を参照のこと。

表 3： AKYNZEO 注射液の調製

ステップ 1	投与前に、溶液に粒子状物質や変色がないことを確認する。点滴バイアルに粒子状物質及び／又は変色がみられた場合には、これを廃棄すること。
ステップ 2	米国薬局方 5%ブドウ糖注射液又は米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液 30 mL を充填した点滴バイアル又は点滴バッグを無菌的に準備する。
ステップ 3	溶液全量 (20 mL) を AKYNZEO バイアルから無菌的に吸引し、米国薬局方 5%ブドウ糖注射液又は米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液 30 mL を含む点滴バイアル又は点滴バッグに混注し、計 50 mL の注射用 AKYNZEO 調製液を得る。
ステップ 4	完全に溶解するまで、点滴バイアル又は点滴バッグを緩やかに転倒混和する。
ステップ 5	投与前に、最終希釈溶液に粒子状物質や変色がないことを確認する。点滴バイアル又は点滴バッグに粒子状物質及び／又は変色がみられた場合には、これを廃棄すること。

### 貯法

静注デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの添加の有無にかかわらず、AKYNZEO 注射液を希釈してから点滴静注を開始するまでの時間は、合計で 24 時間を超えてはならない。最終希釈溶液は室温で保存すること。

### 投与

点滴静注として 30 分かけて投与する。

点滴静注終了時、確実に薬剤を完全に投与できるように同じキャリア液で静注ラインを洗浄する。

### 2.3 注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液の配合禁忌

注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液は、二価陽イオン (例：カルシウム、マグネシウム) を含むいかなる溶液 (乳酸リンゲル液、ハルトマン輸液など) とも混合できない。

静注デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム[用法・用量 (2.2) 参照]を除き、注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液と他の静注薬、添加剤又はその他の薬剤との適合性に関して入手できるデータは限られており、これらを AKYNZEO 溶液に添加、又は同時に点滴静注してはならない。いくつかの異なる薬物を連続的に点滴静注するために同じ静脈ラインを用いる場合、AKYNZEO 溶液の点滴静注の前後に、静脈ラインを米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液で洗浄すること。

## 3. 剤形及び含量

- ・ AKYNZEO カプセル：ボディに「HE1」と印刷された白色 (ボディ) /カラメル色 (キャップ) の硬ゼラチンカプセルに、ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg を含有。
- ・ 注射用 AKYNZEO：ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg の白～灰白色の溶解用凍結乾燥粉末 (単回使用バイアルで供給)
- ・ AKYNZEO 注射液：ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg を含有する澄明な溶液 20 mL (単回使用バイアルで供給)。

## 4. 禁忌

なし。

## 5. 警告及び使用上の注意

### 5.1 過敏症

他の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬に対する過敏症の既往の有無にかかわらず、AKYNZEO の成分の一つであるパロノセトロン<sup>®</sup>の投与を受けた患者にアナフィラキシーなどの過敏症反応の発現が報告されている。

### 5.2 セロトニン症候群

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬によるセロトニン症候群の発現が報告されている。ほとんどの報告は、セロトニン作動薬 [選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、モノアミン酸化酵素阻害薬、ミルタザピン、フェンタニル、リチウム、トラマドール及びメチレンブルー静注液など] の併用と関連している。報告された症例の一部は死亡に至った。別の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬単剤の過量投与により発現したセロトニン症候群も報告されている。5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の使用に関連するセロトニン症候群の報告の大半は、麻酔後の回復室又は化学療法センターで発生した。

セロトニン症候群に関連する症状としては、胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢など) の有無にかかわらず、精神状態の変化 (激越、幻覚、せん妄、昏睡など)、自律神経不安定 (頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高体温症など)、神経筋症状 (振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害など)、痙攣発作の徴候と症状の組み合わせが挙げられる。特に AKYNZEO と他のセロトニン作動薬との併用する際に、患者をよく観察すること。セロトニン症候群の症状が起こった場合、AKYNZEO の投与を中止し、支持療法を開始すること。特に AKYNZEO を他のセロトニン作動薬と併用する場合、セロトニン症候群のリスクが増大することを患者に説明すること [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

## 6. 副作用

以下の臨床的に重大な副作用が、添付文書の別の項にも記載されている。

- ・ 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- ・ セロトニン症候群 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]

### 6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は多様な条件で実施されるため、ある薬剤を検討する臨床試験で観察された副作用の発現率は、他の薬剤を検討する臨床試験での副作用の発現率と直接比較することはできず、実際の副作用の発現率を反映したものではない。

#### AKYNZEO カプセル

臨床試験で、癌患者及び健康成人 1538 名を対象に AKYNZEO カプセルの全般的な安全性を評価した。以下に記載するデータは、3 件の実薬対照試験においてがん化学療法を少なくとも 1 サイクル受けた癌患者 1169 名への AKYNZEO の投与を反映している [臨床試験 (14.1) 参照]。この 1169 名には、最大で 12 サイクルまでの化学療法のうち、少なくとも 4 サイクルの AKYNZEO の投与を受けた 782 名、少なくとも 6 サイクルの AKYNZEO の投与を受けた 321 名が含まれる。年齢中央値は 55 歳であり、患者の 79% が女性、83% が白人、13% がアジア人、4% がヒスパニックであった。すべての患者が化学療法の各サイクル開始の 1 時間前に AKYNZEO の単回経口投与を受

けた。すべての試験でデキサメタゾンを AKYNZEO と併用した[臨床試験 (14.1), 表15 及び表17 参照]。

#### シスプラチンをベースとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬

シスプラチンをベースとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与を受けた患者を対象とした一件の単回投与試験では、136 名が AKYNZEO の投与を受けた。発現率 3%以上、かつ、パロノセトロン単独投与による発現率を上回った AKYNZEO の副作用を表 4 に示す。

表 4： AKYNZEO カプセルの投与とシスプラチンをベースとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与（サイクル 1）を受けた癌患者に発現率 3%以上で発現した副作用

副作用	AKYNZEO カプセル (ネツピタント 300 mg/ パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) (N=136)	パロノセトロン 0.5 mg (N=136)
消化不良	4%	2%
疲労	4%	2%
便秘	3%	1%
紅斑	3%	2%

#### アントラサイクリン及びシクロホスファミドをベースとした化学療法

アントラサイクリン及びシクロホスファミドをベースとした化学療法を受けた患者を対象とした 1 件の試験では、725 名がサイクル 1 に AKYNZEO カプセルの投与を受け、このうち 635 名が引き続き、反復投与で最大 8 サイクルまで AKYNZEO カプセルの投与を受けた。サイクル 1 で発現率 3%以上、かつ、パロノセトロン単独投与による発現率を上回った AKYNZEO カプセルの副作用を表 5 に示す。サイクル 2 以降で観察された副作用のプロファイルは、サイクル 1 で観察されたものと類似していた。

表 5： AKYNZEO カプセルの投与とアントラサイクリン及びシクロホスファミドをベースとした化学療法（サイクル 1）を受けた癌患者に発現率 3%以上で発現した副作用

副作用	AKYNZEO カプセル (ネツピタント 300 mg/ パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) (N=725)	パロノセトロン 0.5 mg (N=725)
頭痛	9%	7%
無力症	8%	7%
疲労	7%	5%

前述の副作用に加えて、AKYNZEO カプセル群とパロノセトロン経口投与群を比較した 2 件の臨床試験では、両群で施設基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ増加、及び総ビリルビン増加が同時に発現した。トランスアミナーゼと総ビリルビンが同時に上昇する頻度は両群間で同程度であった（表 6 参照）。

表 6： 肝機能検査異常

検査値の変化	AKYNZEO カプセル (ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) (N=861)	パロノセトロン 0.5 mg (N=861)
AST > 3 x ULN 及び/又は ALT > 3 x ULN かつ 総ビリルビン > ULN	3 (0.3%)	5 (0.6%)
AST > 10 x ULN 及び/又は ALT > 10 x ULN かつ 総ビリルビン > ULN	-	2 (0.2%)
AST > 3 x ULN 及び/又は ALT > 3 x ULN かつ 総ビリルビン ≥ 2 x ULN	1 (0.1%)	1 (0.1%)

ULN = 施設基準値上限

化学療法（カルボプラチン，シスプラチン，オキサリプラチン及びドキシソルビシンを用いたレジメンを含む）の初回及び反復投与（中央値：5 サイクル，範囲：1～14 サイクル）を受けた患者 412 名が参加した 1 件の反復投与安全性試験では，AKYNZEO カプセル群（308 名）の安全性プロファイルは，アプレピタント・パロノセトロン併用群（104 名）の安全性プロファイルと同様であった．本試験ではいずれの投与群でも施設基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ増加，及び総ビリルビン増加の同時発現は報告されなかった．

シスプラチン（70 mg/m<sup>2</sup> 以上）をベースとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与を受ける予定の癌患者を対象にパロノセトロン 0.5 mg の経口投与とパロノセトロン 0.25 mg の静脈内投与を比較した 1 件のランダム化，非劣性臨床試験では，パロノセトロンの静脈内投与群の 2 名（0.5%，2/369 名）に，トランスアミナーゼ増加及び総ビリルビン増加が同時に認められた．いずれの投与群でも，施設基準値上限の 10 倍を超えるトランスアミナーゼ増加は認められなかった．

#### 注射用 AKYNZEO

アントラサイクリン及びシクロホスファミド併用を除く HEC レジメン（例：シスプラチン，シクロホスファミド，カルムスチン，ダカルバジン及びメクロレタミンを用いたレジメン）を受ける患者を対象とした 1 件の実薬対照，複数サイクル（中央値：4 サイクル，範囲：1～4 サイクル）安全性臨床試験（NCT02517021 試験）で，注射用 AKYNZEO（203 名）と AKYNZEO カプセル（201 名）の安全性を比較評価した．年齢中央値は 60 歳であり，患者の 46%が女性，99.5%が白人，0.3%がアジア人，0.3%がヒスパニックであった．すべての患者が，化学療法の各サイクル開始の 30 分前に注射用 AKYNZEO の単回投与を受けた．この際に，デキサメタゾンを AKYNZEO と併用投与した．注射用 AKYNZEO の安全性プロファイルは，AKYNZEO カプセルの安全性プロファイルとおおむね類似していた．

## 7. 薬物相互作用

### 7.1 AKYNZEO が他の薬物に及ぼす影響

#### CYP3A4 基質との相互作用

ネツピタントは CYP3A4 の中程度の阻害薬である．

主として CYP3A4 により代謝される併用薬を投与されている患者には，AKYNZEO を慎重に使用すること．ネツピタント 300 mg の単回経口投与により，投与後 6 日間にわたり，CYP3A4 は有

意に阻害される。可能であれば、投与後1週間は、CYP3A4基質である薬物の併用を避けること。これを避けられない場合、CYP3A4基質の減量を検討すること。

#### デキサメタゾン

ネツピタント 300 mg の単回経口投与又はホスネツピタント 235 mg の単回静脈内投与により、Day 2 及び Day 4 で、併用したデキサメタゾンの全身曝露量は2倍超増加した。AKYNZEO と併用する際は、デキサメタゾンを減量すること[用法・用量 (2.1), 臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### ミダゾラム

ネツピタントと併用したところ、ミダゾラムの全身曝露量は有意に増加した。AKYNZEO と併用する場合、ミダゾラムや、CYP3A4により代謝される他のベンゾジアゼピン系薬（アルプラゾラム、トリアゾラム）の血漿中濃度増加の可能性を考慮すること[臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 化学療法薬

CYP3A4により代謝される化学療法薬の全身曝露量は、AKYNZEO と併用する場合に増加する可能性がある。CYP3A4により代謝されることが知られている化学療法薬としては、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、シクロホスファミド、イホスファミド、イマチニブ、ビノレルビン、ビンブラスチン及びビンクリスチンが挙げられる[臨床薬理 (12.3) 参照]。主としてCYP3A4により代謝される化学療法薬の投与を受けている患者に対しては、化学療法関連の副作用に注意して観察することが勧められる。

#### 経口避妊薬

AKYNZEO は、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む経口避妊薬の有効性に臨床的に有意な影響を及ぼさない[臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### ワルファリン

AKYNZEO の静脈内投与とワルファリン投与との併用により、活性エナンチオマーである S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の全身曝露量は大きくは増加しないと予測されたが、注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO カプセルが INR 及びプロトロンビン時間に及ぼす影響はこれまでに検討されていない。AKYNZEO と併用する際には INR をモニタリングし、INR の目標範囲を維持するために必要に応じて、ワルファリンの用量を調節すること。

## **7.2 他の薬物が AKYNZEO に及ぼす影響**

ネツピタントは、主として CYP3A4 により代謝される。

パロノセトロンは、主として CYP2D6 により代謝され、程度は低いですが CYP3A4 及び CYP1A2 により代謝される。

#### CYP3A4 誘導薬

長期にわたり強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピンなど）を使用している患者には、AKYNZEO の併用を避けること。強力な CYP3A4 誘導薬は、ネツピタント成分の血漿中濃度を大幅に低下させることにより、AKYNZEO の有効性を低下させる可能性がある[臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### CYP3A4 阻害薬

AKYNZEO を強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）と併用すると、AKYNZEO のネツピタント成分の全身曝露量が増加する可能性がある。しかし、AKYNZEO の単回投与に対し用量を調節する必要はない[臨床薬理 (12.3) 参照]。

### 7.3 セロトニン作動薬

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬と他のセロトニン作動薬 [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) など] を併用したときに、セロトニン症候群 (精神状態の変化, 自律神経不安定及び神経筋症状など) が発現することが報告されている。症状が起こった場合, AKYNZEO の投与を中止し, 支持療法を開始すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

## 8. 特別な患者集団への投与

### 8.1 妊娠

#### リスクの要約

妊婦への AKYNZEO の投与に関して入手可能なデータは限られているため, 薬物を投与することで発育に悪影響をもたらすリスク情報を提供するにはデータとして不十分である。 Netzpiタントに関する生殖発生毒性試験では, 妊娠ラットにおける胎児の器官形成期に Netzpiタントを連日経口投与したとき, 化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量での AUC (血漿中濃度-時間曲線下面積) の最大 3.7 倍に相当する用量で, 胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。しかし, 妊娠ウサギにおける胎児の器官形成期に Netzpiタントを連日経口投与したとき, 化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量での AUC の 0.2 倍以上に相当する用量で, 胚・胎児発生に関する副作用の発現率が用量依存性に増加した。妊娠ラットにおける胎児の器官形成期から授乳期に Netzpiタントを連日経口投与したとき, ヒト推奨用量での AUC の最大 3.7 倍に相当する用量で, 出生児に有害作用は発現しなかった (データ参照)。

ホス Netzpiタントに関する生殖発生毒性試験では, 妊娠ラットにおける胎児の器官形成期にホス Netzpiタントを静脈内投与したとき, 化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量での Netzpiタントの AUC の 3 倍に相当する用量で恥骨の骨化遅延が認められた。妊娠ウサギの胎児の器官形成期にホス Netzpiタントを反復静脈内投与したとき, 化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホス Netzpiタントの AUC の最大 9 倍に相当する用量, 及び, Netzpiタントの AUC の 0.4 倍に相当する用量で, 吸収胚数の増加が認められた。胎児の器官形成期から授乳期にあるラットに, ホス Netzpiタント (化学療法の各サイクルで単回投与される推奨用量での Netzpiタントの AUC の 3 倍に相当する用量) を連日静脈内投与したとき, 出生児に生時から成熟期までの低体重及び身体発達の遅延が認められた (データ参照)。

パロノセトロンに関する生殖発生毒性試験では, 胎児の器官形成期にあるラット及びウサギにおけるヒトでの推奨用量のそれぞれ最大 921 倍及び 1841 倍の用量まで経口投与したとき, 胚・胎児発生に対する影響は認められなかった (データ参照)。

Netzpiタントに関する試験から得られた動物データに基づき, 胎児に対する潜在的リスクについて妊婦に助言すること。

当該集団において推定される重大な先天異常及び自然流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には, 先天異常, 妊娠喪失又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では, 臨床的に認識されている妊娠において推定される重大な先天異常及び自然流産の背景リスクはそれぞれ 2%~4%及び 15%~20%である。

## データ

### 動物データ

#### ネツピタント

妊娠ラットの胎児の器官形成期に、ネツピタントを 30 mg/kg の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量での AUC の 3.7 倍に相当する用量）まで連日経口投与したところ、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。しかし、妊娠ウサギの胎児の器官形成期にネツピタントを 10 mg/kg/day 以上の用量（化学療法の各サイクルに単回投与されるヒト推奨用量での AUC の 0.2 倍に相当する用量）で連日経口投与したところ、ウサギの胎児に外部異常及び骨格異常の発生の増加が認められた。これらの異常には四肢の位置的異常及び胸骨分節癒合も認められた。30 mg/kg/day の用量で、ウサギ胎児の体重減少が認められた。また、同用量で母体への毒性（投与期間中の体重減少）も認められた。胎児の器官形成期から授乳期にあるラットにネツピタントを 30 mg/kg の用量（ヒト推奨用量での AUC の 3.7 倍に相当する用量）まで連日経口投与したところ、出生児に有害作用は発現しなかった。

#### ホスネツピタント

妊娠ラットの胎児の器官形成期に、ホスネツピタントを 39 mg/kg/day の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 3 倍に相当する用量）で連日静脈内投与したところ、恥骨の骨化遅延が認められた。ラットにホスネツピタントを最大 13 mg/kg の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 2 倍に相当する用量）まで連日投与したところ、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。妊娠ラットにおけるホスネツピタントの全身曝露量データは限られているため、ラット及びヒトでのホスネツピタントの曝露量を AUC に基づいて比較することはできない。妊娠ウサギの胎児の器官形成期にホスネツピタントを 6 mg/kg/day（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホスネツピタントの AUC の 9 倍、及びネツピタントの AUC の 0.4 倍に相当する用量）以上の用量で連日静脈内投与したとき、吸収胚数の増加が認められた。ウサギにホスネツピタントを 3 mg/kg/day の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホスネツピタントの AUC の 5.4 倍及びネツピタントの AUC の 0.4 倍に相当する用量）で投与したところ、影響は認められなかった。胎児の器官形成期から授乳期にあるラットに、ホスネツピタントを 39 mg/kg の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 3 倍に相当する用量）で連日静脈内投与したところ、出生児に生時から成熟期までの低体重及び身体発達（耳介解離、開眼及び包皮分離）の遅延が認められた。これらは母体への毒性（体重増加の減少及び摂餌量の減少）と関連した。13 mg/kg/day の用量（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 2 倍に相当する用量）で投与したところ、出生児又は母体に影響は認められなかった。

#### パロノセトロン

パロノセトロンに関する生殖発生毒性試験では、妊娠ラットの胎児の器官形成期に最大 60 mg/kg/day の用量（体表面積に基づく推奨経口用量の 921 倍）まで経口投与、又は妊娠ウサギの胎児の器官形成期に最大 60 mg/kg/day の用量（体表面積に基づく推奨経口用量の 1841 倍）まで経口投与したところ、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

## 8.2 授乳

### リスクの要約

ヒト乳汁中のネツピタント（又はホスネツピタント）若しくはパロノセトロン存在、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関するデータはない。母親の AKYNZEO の臨床的必要性及び AKYNZEO 又は母体の基礎疾患による母乳栄養児への有害作用の可能性とともに、授乳の発育及び健康上の利益を検討すること。

## 8.4 小児への投与

18 歳未満の患者における AKYNZEO の安全性及び有効性は、確立されていない。

## 8.5 高齢者への投与

臨床試験で AKYNZEO カプセルの投与を受けた成人癌患者 1169 名の 18% が 65 歳以上であり、2% が 75 歳以上であった。副作用の性質及び頻度は、高齢患者と若年患者とで類似していた。AKYNZEO とパロノセトロンを比較する 2 件の臨床試験で、年齢が有効性に及ぼす影響の探索的解析を行った[臨床試験 (14) 参照]。シスプラチンによる化学療法を受けた患者を対象とした試験 1 では、65 歳未満の患者のうち 115 名が AKYNZEO の投与を受け、116 名がパロノセトロン単独の投与を受けた。65 歳以上の患者のうち 20 名が AKYNZEO の投与を受け、20 名がパロノセトロン単独の投与を受けた。急性期及び遅発期の嘔吐完全抑制 (CR) 率の AKYNZEO 群とパロノセトロン単独群との差は、2 つの年齢層間で同程度であった。アントラサイクリン及びシクロホスファミド併用化学療法を受けた患者を対象とした試験 2 では、65 歳未満の患者のうち 608 名が AKYNZEO の投与を受け、602 名がパロノセトロン単独の投与を受けた。65 歳以上の患者のうち 116 名が AKYNZEO の投与を受け、123 名がパロノセトロン単独の投与を受けた。急性期 CR 率の AKYNZEO 群とパロノセトロン単独群との差 (65 歳未満では 4%、65 歳以上では 2%) は、2 つの年齢層間で同程度であった。遅発期 CR 率の AKYNZEO 群とパロノセトロン単独群との差 (65 歳未満では 9%、65 歳以上では 1%) は、65 歳未満の患者において数値的に高かった。試験 2 の遅発期における年齢層間の差は、パロノセトロン単独投与群での遅発期 CR 率が、パロノセトロン単独群の若年患者 (67%) と比較してパロノセトロン単独群の高年齢層 (81%) で高かったことが部分的に影響していると考えられた。

臨床試験で注射用 AKYNZEO の投与を受けた成人癌患者 239 名の 36% が 65 歳以上であり、4% が 75 歳以上であった。副作用の性質及び頻度は、高齢患者と若年患者で類似していた。

高齢患者は肝、腎又は心機能が低下していることが多く、合併症があったり他の薬物療法を受けていたりすることが多いため、一般に、高齢患者には慎重に投与すること。

## 8.6 肝機能障害を有する患者

軽度から中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコアが 5~8) を有する患者に対し、AKYNZEO の用量調節は不要である。重度の肝機能障害 (Child-Pugh スコアが 9 超) を有する患者では AKYNZEO に関するデータは限られている。重度の肝機能障害を有する患者には AKYNZEO の使用を避けること[過量投与 (10)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 8.7 腎機能障害を有する患者

軽度から中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 30~60 mL/min) を有する患者に対し、AKYNZEO の用量調節は不要である。重度の腎機能障害を有する患者を対象に、ネツピタントの薬物動態及び安全性は検討されていない。重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス

が 30 mL/min 未満) は、パロノセトロン<sup>®</sup>の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。血液透析を要する末期腎疾患の患者を対象に、ネツピタント及びパロノセトロン<sup>®</sup>の薬物動態は検討されなかった。重度の腎機能障害を有する患者又は末期腎疾患の患者には AKYNZEO の使用を避けること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 10. 過量投与

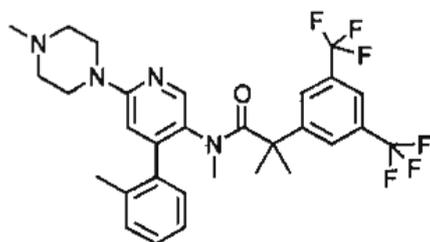
過量投与が生じた場合は、AKYNZEO の投与を中止し、全身支持療法を開始し患者を観察すること。AKYNZEO は制吐活性を有するため、薬剤により AKYNZEO を吐き出させることは効果的ではない可能性がある。透析試験はこれまでに実施されていない。分布容積が大きいいため、透析が AKYNZEO の過量投与に対する効果的な治療である可能性は低い。

成人癌患者計 33 名に、用量設定試験の一環としてパロノセトロンを 90 µg/kg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の約 12 倍) の用量で経口投与した結果、副作用の発現率はパロノセトロンを低用量で経口投与した場合と同程度であった。健康成人 49 名にネツピタントを 600 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の 2 倍) の用量で単回経口投与した。その結果、副作用の発現率は、癌患者及び健康成人にネツピタントを低用量で単回経口投与した場合と同程度であった。

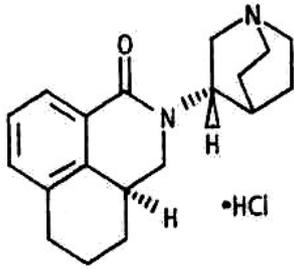
## 11. 組成・性状

AKYNZEO (ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) カプセルは、サブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体拮抗薬ネツピタントとセロトニン-3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬パロノセトロン塩酸塩の経口配合剤である。ネツピタントとパロノセトロン塩酸塩はともに、抗悪心薬であり制吐薬である。

ネツピタントの化学名は、2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N, 2-dimethyl-N-[4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl] propanamide である。化学式は C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O であり、分子量は 578.61 である。ネツピタントは、単一異性体として存在し、以下に示す構造式を持つ：



パロノセトロン塩酸塩の化学名は、(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride である。化学式は C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.HCl であり、分子量は 332.87 である。パロノセトロン塩酸塩は、単一異性体として存在し、以下に示す構造式を持つ：



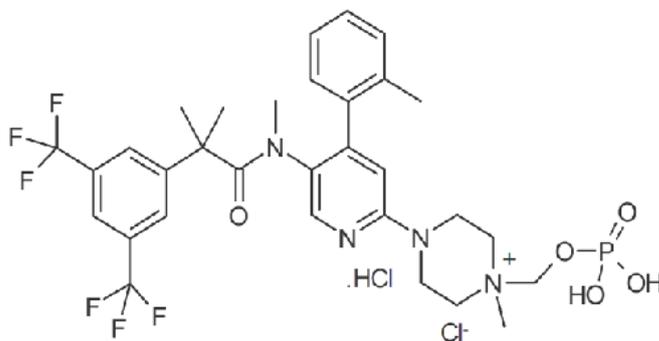
ネツピタントは、白～灰白色の結晶性粉末である。ネツピタントは、トルエン及びアセトンに溶けやすく、イソプロパノール及びエタノールにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

パロノセトロン塩酸塩は、白～灰白色の結晶性粉末である。パロノセトロン塩酸塩は、水に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、エタノール及び2-プロパノールに溶けにくい。

AKYNZEO カプセルは、白色／カaramel色の硬ゼラチンカプセルである。各カプセルには、ネツピタント 100 mg を含有する錠剤 3 錠とパロノセトロン 0.5 mg (パロノセトロン塩酸塩 0.56 mg に相当) を含有するゼラチンカプセル 1 カプセルが含まれる。添加剤は、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、クロスカルメロースナトリウム、ゼラチン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、カプリル酸／カプリン酸モノ及びジグリセリド、ジオレイン酸ポリグリセリル、ポビドン K-30、精製水、赤色酸化鉄、二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、ソルビトール、ショ糖脂肪酸エステル、二酸化チタン及び黄色酸化鉄である。微量の中鎖トリグリセリド、レシチン及び変性エタノールが含まれることがある。

注射用 AKYNZEO (ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg 配合剤) は、サブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体拮抗薬ネツピタントのプロドラッグであるホスネツピタントとセロトニン-3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬パロノセトロン塩酸塩の配合剤である。

ネツピタント塩化物塩酸塩の化学名は、2-(3,5-bis-trifluoromethylphenyl)-N-methyl-N-[6-(4-methyl-4-O-methylene-phosphatopiperazinium-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide chloride hydrochloride である。化学式は C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P•Cl•HCl であり、分子量は 761.53 である。ホスネツピタント塩化物塩酸塩は、単一異性体として存在し、以下に示す構造式を持つ：



ホスネツピタント塩化物塩酸塩は、白～灰白色～黄色の固形物又は粉末である。その溶解性は pH に依存する。溶解度は、酸性 pH (pH 2) では 1.4 mg/mL であり、塩基性 pH (pH 10) では 11.5 mg/mL である。

パロノセトロン塩酸塩については、本項で前述した。

注射用 AKYNZEO は、無菌の凍結乾燥粉末として供給される点滴静注に使用可能な製剤である。注射用 AKYNZEO の 1 バイアル中に、ホスネツピタント 235 mg (ホスネツピタント塩化物塩酸塩 260 mg に相当) 及びパロノセトロン 0.25 mg (パロノセトロン塩酸塩 0.28 mg に相当) を含有する。添加剤は、エデト酸ナトリウム (6.4 mg)、マンニトール (760 mg) の他、水酸化ナトリウム及び／又は塩酸 (pH 調整用) である。

AKYNZEO 注射液は、単回使用バイアルで滅菌溶液として供給される点滴静注に使用可能な製剤である。AKYNZEO 注射液の 1 バイアル中に、ホスネツピタント 235 mg (ホスネツピタント塩化物塩酸塩 260 mg に相当) 及びパロノセトロン 0.25 mg (パロノセトロン塩酸塩 0.28 mg に相当) を含有する。添加剤は、エデト酸ナトリウム (3.2 mg)、マンニトール (760 mg)、注射用水の他、水酸化ナトリウム及び／又は塩酸 (pH 調整用) である。

## 12. 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ネツピタントは、ヒトサブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体の選択的拮抗薬である。

パロノセトロンは、5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して強力な結合親和性を有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であり、他の受容体に対する親和性はほとんどないか、全くない。がん化学療法は、特にシスプラチンなどの特定の薬剤を用いる場合、悪心・嘔吐を高頻度で誘発する可能性がある。5-HT<sub>3</sub> 受容体は、末梢の迷走神経の神経終末に、そして主として最後野の化学受容体トリガーゾーンに存在する。化学療法薬は、小腸の腸クロム親和細胞からのセロトニンの放出を刺激することにより、悪心・嘔吐を引き起こす。その後、セロトニンが求心性迷走神経の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を活性化させて、嘔吐性反射を惹起させる。急性嘔吐の発現はセロトニンに依存することが知られており、セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体は嘔吐性反応を選択的に刺激することが示されている。

遅発性嘔吐は、主として、サブスタンス P によるタキキニンファミリーのニューロキニン 1 (NK-1) 受容体 (中枢及び末梢神経系に広く分布) の活性化に関連している。In vitro 及び in vivo 試験で示されているように、ネツピタントはサブスタンス P を介した反応を阻害する。

### 12.2 薬力学

#### NK-1 受容体占有率

ヒトのポジトロン断層撮影法 (PET) 検査により、ネツピタントの受容体占有率を測定した。ネツピタント 300 mg の経口投与後 6, 24, 48, 72 及び 96 時間の線条体における NK-1 受容体占有率はそれぞれ、92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0% 及び 76.0% であったことから、ネツピタントは血液脳関門を通過することが明らかになった。

#### 心臓電気生理学

ネツピタント 600 mg (推奨用量の 2 倍) とパロノセトロン 1.5 mg (推奨用量の 3 倍) を配合した AKYNZEO を経口投与したところ、臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。

推奨用量の注射用 AKYNZEO (ホスネツピタント 235 mg とパロノセトロン 0.25 mg の配合剤) を投与したところ、臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。

## 12.3 薬物動態

### ネツピタント及びパロノセトロン

#### 吸収

AKYNZEO カプセルを健康成人及び患者に単回経口投与したところ、ネツピタント及びパロノセトロンは投与後 1 時間以内に(血漿中で)測定可能となり、約 4~5 時間で最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に到達した(表 7)。

表 7: AKYNZEO を健康成人及び癌患者に単回経口投与後のネツピタント及びパロノセトロンの全身曝露量 ( $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$ )

パラメータ	対象集団	平均値 (CV% <sup>2</sup> )	
		ネツピタント	パロノセトロン
$AUC_{inf}$ (ng•h/mL)	健康成人	14402 (51)	56.7 (33)
	患者	17365 (39)	58.3 (50)
$C_{max}$ (ng/mL)	健康成人	434 (56)	1.53 (25)
	患者	496 (49)	0.95 (35)
$t_{max}$ (h) <sup>1</sup>	健康成人	5 (2 to 12)	5 (1 to 12)
	患者	4 (2 to 8)	5 (1 to 12)

<sup>1</sup> 中央値 (最小値-最大値), <sup>2</sup> CV: 変動係数,  $AUC_{inf}$ : 投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積,  $t_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間

経口投与後のパロノセトロンの絶対的バイオアベイラビリティは約 97%であった。

AKYNZEO カプセルを食後に投与したときと空腹時に投与したときのネツピタント及びパロノセトロンの全身曝露量は同程度であった。

化学療法 (ドセタキセル, エトポシド又はシクロホスファミド) の投与開始 1 時間前に、AKYNZEO カプセルの単回投与を受けた癌患者と健康成人でのネツピタント及びその代謝物の  $C_{max}$  及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ ) は同程度であった。癌患者と健康成人におけるパロノセトロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の平均値は同程度であった。

ネツピタント 450 mg 及びパロノセトロン 0.75 mg (AKYNZEO カプセルに含まれる推奨用量のそれぞれ 1.5 倍) を単独又は併用して経口投与したところ、ネツピタント及びパロノセトロンの薬物動態に差は認められなかった。

#### 用量比例性

##### ネツピタント:

ネツピタントの経口用量を 10 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の約 3%) から 300 mg に増量したところ、全身曝露量の用量比例性を上回る増加 (30 倍の増量に対し、 $AUC_{inf}$  が 108 倍に増加) が認められた。また、ネツピタントの用量を 300 mg から 450 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の 1.5 倍) に増量したところ、全身曝露量の用量比例性の増加が認められた。

##### パロノセトロン:

健康成人に緩衝液を用いてパロノセトロンを 0.25~6.8 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の 0.5~13.6 倍) の用量範囲で単回経口投与した後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の平均値は、用量比例性を示した。

患者に注射用 AKYNZEO を、又は健康成人にホスネツピタントを単回静脈内投与したところ、30 分間の点滴静注の終了時にネツピタント及びパロノセトロンは  $C_{max}$  に到達した (表 8)。

表 8： 癌患者に注射用 AKYNZEO を単回静脈内投与，又は健康成人にホスネツピタントを単回静脈内投与した後のネツピタント及びパロノセトロン<sup>1</sup>の全身曝露量 (AUC<sub>0-120</sub> 及び C<sub>max</sub>)

パラメータ	対象集団	平均値 (CV% <sup>2</sup> )	
		ネツピタント	パロノセトロン
AUC <sub>0-120</sub> (ng•h/mL)	健康成人	12,012 (19)	--
	患者	8,922 (22)	28 (28)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	841 (21)	--
	患者	590 (28)	0.8 (35)
t <sub>max</sub> (h) <sup>1</sup>	健康成人	0.5 (0.5~0.4)	--
	患者	0.6 (0.5~4)	0.6 (0.5 to 6)

<sup>1</sup> 中央値 (最小値-最大値), <sup>2</sup> CV: 変動係数, AUC<sub>0-120</sub>: 投与 0 時間から 120 時間までの AUC

### 分布

AKYNZEO カプセルを単回経口投与後，ネツピタント及びパロノセトロンは全身に広く分布した (表 9)。

表 9： 健康成人及び癌患者に AKYNZEO を単回経口投与した後の分布容積 (V<sub>z</sub>/F) 及び *in vitro* 蛋白結合率

パラメータ	対象集団	平均値 (CV% <sup>c</sup> )	
		ネツピタント	パロノセトロン
V <sub>z</sub> /F (L)	健康成人	3314 (53)	586 (33)
	患者	1982 (46)	663 (24)
血漿蛋白結合率	<i>In vitro</i> 試験	ネツピタント: 99.5%超 <sup>a</sup> 主な代謝物: 97%超 <sup>b</sup>	62%

<sup>a</sup> 濃度範囲: 10~1300 ng/mL, <sup>b</sup> 濃度範囲: 100~200 ng/mL, <sup>c</sup> CV: 変動係数

患者に注射用 AKYNZEO を単回投与後のネツピタント及びパロノセトロン<sup>1</sup>の分布容積 (V<sub>z</sub>) の平均値 ± SD はそれぞれ 2627 ± 990 L 及び 594 ± 239 L であり，健康成人及び癌患者に AKYNZEO カプセルを単回経口投与後の過去の推定値と一致した (表 9)。

### 消失 - ネツピタント

AKYNZEO カプセルを単回投与後，ネツピタントは多次指数関数的に体外へ排出され，見かけの消失半減期の平均値 ± SD は，健康成人では 96 ± 59 時間，癌患者では 80 ± 29 時間であった。推定全身クリアランス (CL/F) の平均値 ± SD は，健康成人では 26.3 ± 12.5 L/h，患者では 20.3 ± 9.2 L/h であった。

患者に注射用 AKYNZEO を点滴静注したときのネツピタントの全身クリアランス (CL) 及び消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) の平均値 ± SD はそれぞれ，14.1 ± 5.3 L/h 及び 144 ± 73 時間であった。

### 代謝

ネツピタントは吸収されると広範に代謝され，次の 3 つの主な代謝物が形成される：NETU の脱メチル体 (M1)，NETU の N-オキシド体 (M2) 及び NETU のヒドロキシメチル体 (M3)。ネツピタントの代謝には，主に CYP3A4 が関与し，CYP2C9 及び CYP2D6 も一部関与する。代謝物 M1, M2 及び M3 は，サブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体に結合することが示された。

代謝物 M1, M2 及び M3 の AUC<sub>inf</sub> の平均値はそれぞれ，ネツピタントの AUC<sub>inf</sub> の平均値の 29%，14%及び 33%であった。t<sub>max</sub> の中央値は，代謝物 M2 については 5 時間，M1 及び M3 については約 17~32 時間であった。

### 排泄

[<sup>14</sup>C]-ネツピタントの単回経口投与後、投与した放射能の約半分が、投与から 120 時間以内に尿及び便から回収された。投与した放射能の計 3.95%及び 70.7%がそれぞれ、尿及び便から 336 時間をかけて回収され、収集された。ネツピタントの経口投与後に未変化体として尿中に排泄される割合の平均値は、投与量の 1%未満であり、腎クリアランスがネツピタント関連物質の重要な排泄経路ではないことが示唆される。投与後 30 日以内に、投与した放射能の約 86.5%及び 4.7%が便及び尿中に排泄されると推定された。

#### 消失 – パロノセトロン

健康成人及び癌患者に AKYNZEO カプセルを経口投与したときのパロノセトロンの半減期の平均値 ±SD はそれぞれ、44 ± 15 時間及び 50 ± 16 時間であり、全身クリアランス (CL/F) の平均値 ±SD はそれぞれ、9.6 ± 2.7 L/h 及び 10.0 ± 3.4 L/h であった。

健康成人にパロノセトロンを 10 µg/kg (注射用 AKYNZEO 中の同成分の推奨用量の約 3 倍) の用量で単回静脈内投与後のパロノセトロンの全身クリアランス (CL) の平均値 ±SD は 12.1 ± 3.7 L/h であり、腎クリアランス (CL<sub>R</sub>) は 5.1 ± 2.1 L/h であった。

患者に注射用 AKYNZEO を点滴静注したときのパロノセトロンの全身クリアランス (CL) 及び消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) の平均値 ±SD はそれぞれ、7.6 ± 2.6 L/h 及び 58 ± 27 h であった。

### 代謝

パロノセトロンは、複数の経路により排泄される。約 50%が代謝され 2 つの主な代謝物 (N-オキシド-パロノセトロン及び 6-S-ヒドロキシパロノセトロン) が形成される。この 2 種の代謝物それぞれが有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗活性は、パロノセトロンが有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗活性の 1%未満である。In vitro 代謝試験から、パロノセトロンの代謝には CYP2D6 が主に関与し、CYP3A4 及び CYP1A2 が一部関与していることが示唆されている。しかし、臨床薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, CL, CL<sub>R</sub>, V<sub>z</sub> 及び t<sub>1/2</sub> など) には、CYP2D6 基質の Poor Metabolizer と Extensive Metabolizer の間で有意差は認められない。

### 排泄

健康成人 6 名に [<sup>14</sup>C]-パロノセトロン 0.75 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の 1.5 倍) を単回経口投与したところ、投与した総放射能の 85%~93%は尿中に排泄され、5%~8%は便中に排泄された。未変化体として尿中に排泄されたパロノセトロンの量は、投与量の約 40%であった。

#### ホスネツピタント

##### 吸収

患者に注射用 AKYNZEO を単回静脈内投与 (ホスネツピタント 235 mg 及びパロノセトロン 0.25 mg を 30 分間かけて点滴静注)、又は健康成人にホスネツピタントを単回静脈内投与 (ホスネツピタント 235 mg を 30 分間かけて点滴静注) したところ、ホスネツピタントは、30 分間の点滴静注の終了時に最高血漿中濃度に到達した (表 10)。

表 10: 健康成人にホスネツピタントを単回静脈内投与, 又は癌患者に注射用 AKYNZEO を単回静脈内投与した後のホスネツピタントの全身曝露量

パラメータ	対象集団	平均値 (CV% <sup>2</sup> )
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	6431 (14)
	患者	3478 (45)
t <sub>max</sub> <sup>1</sup> (h)	健康成人	0.5 (0.25 to 0.5)
	患者	0.5 (0.5 to 0.6)
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	健康成人	2938 (12)
	患者	1401 (46)

<sup>1</sup> 中央値 (最小値-最大値), <sup>2</sup> CV: 変動係数, AUC<sub>inf</sub>: 投与 0 時間から無限大時間までの AUC

試験横断的に比較したところ, ホスネツピタントの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の平均値は, 健康成人よりも患者で低かった. 同様に, ネットピタントの AUC<sub>0-120</sub> 及び C<sub>max</sub> も, 健康成人よりも患者でそれぞれ, 26%及び 30%低かった (表 8). ネットピタントの全身曝露量の差は臨床的に有意ではないと考えた.

健康成人にホスネツピタントを 17.6 mg (注射用 AKYNZEO 中の同成分の推奨用量の 7.5%) から 353 mg (注射用 AKYNZEO 及び AKYNZEO 注射液中の同成分の推奨用量の 150%) まで増量して投与したところ, 全身曝露量の用量比例性の増加が認められた.

#### 分布

健康成人及び患者でのホスネツピタントの分布容積 (V<sub>z</sub>) の平均値 ± SD はそれぞれ, 124 ± 76 L 及び 296 ± 535 L であった. ホスネツピタントのヒト血漿蛋白結合率は, 1 µM の濃度では 92%, 10 µM の濃度では 95%であった.

#### 消失

注射用 AKYNZEO を静脈内投与後のホスネツピタント血漿中濃度は, 双指数関数的に低下した. 点滴静注終了から 30 分後のホスネツピタントの血漿中濃度の平均値は, C<sub>max</sub> の 1%未満であった.

癌患者に AKYNZEO を単回静脈内投与後のホスネツピタントの消失半減期及び全身血漿クリアランス (CL) の平均値 ± SD はそれぞれ, 0.75 ± 0.40 時間及び 249 ± 270 L/h であった. 健康成人にホスネツピタントを単回静脈内投与後のホスネツピタントの消失半減期及び全身血漿クリアランス (CL) の平均値 ± SD はそれぞれ, 0.96 ± 0.55 時間及び 90 ± 13 L/h であった.

#### 代謝

ホスネツピタントは, *in vivo* で代謝 (加水分解) によりネットピタントに変換される.

AKYNZEO の静脈内投与を受けた患者のネットピタントの曝露量は, ホスネツピタントの曝露量の 17 倍 (AUC<sub>inf</sub> 比により測定) であった. ネットピタントの代謝物 M1, M2 及び M3 が, 遊離しているネットピタントから形成された. 患者における代謝物 M1, M2 及び M3 の曝露量はそれぞれ, ネットピタントの曝露量の 32%, 21%及び 28%であった. M1, M2 及び M3 の t<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ, 12, 2 及び 12 時間であった.

#### 特別な患者集団

##### 高齢患者

AKYNZEO カプセルの投与を受けた癌患者での母集団薬物動態解析結果から, 年齢 (29~75 歳の範囲内) はネットピタント又はパロノセトロン<sup>®</sup>の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された. 健康若年成人 (22~45 歳) と比較して健康高齢成人 (65 歳超) での AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の平均値は, ネットピタントについてはそれぞれ 25%及び 36%高く, パロノセトロンについてはそれぞれ 37%及

び10%高かった。健康高齢成人でのネツピタントの全身曝露量の増加は、臨床的に有意ではないと考えられた。

#### 男性及び女性患者

AKYNZEO カプセル投与に関する併合解析では、ネツピタントの  $C_{max}$  は男性よりも女性で35%高く、一方、 $AUC_{inf}$  は男女間で同程度であった。パロノセトロンは  $AUC_{inf}$  の平均値は、男性と比較して女性で35%高く、 $C_{max}$  の平均値は26%高かった。患者にAKYNZEOを単回静脈内投与した後のホスネツピタント、ネツピタント、ネツピタント代謝物及びパロノセトロンの薬物動態に、性別による影響は認められなかった。健康成人にホスネツピタントを単独で単回静脈内投与した後のホスネツピタント、ネツピタント及びその代謝物の薬物動態に、性別による影響は認められなかった。患者におけるネツピタントの  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の平均値  $\pm$  SD は、男性ではそれぞれ  $15672 \pm 5496$  ng $\cdot$ h/mL 及び  $567 \pm 174$  ng/mL、女性ではそれぞれ  $15518 \pm 4814$  ng $\cdot$ h/mL 及び  $609 \pm 161$  ng/mL であった。

#### 腎機能障害を有する患者

母集団薬物動態解析から、軽度及び中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30～60 mL/min）の癌患者ではネツピタントの薬物動態に有意に影響を及ぼさないことが明らかになった。ネツピタントは、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満）患者に対して検討されていない。

軽度から中等度の腎機能障害がパロノセトロンの薬物動態パラメータに有意に影響を及ぼすことはない。パロノセトロンの静脈内投与を検討した1件の試験で、重度の腎機能障害患者では健康成人と比較してパロノセトロンの総全身曝露量が約28%増加した。

パロノセトロン及びネツピタントは、末期腎疾患（クレアチニンクリアランスが15 mL/min未満であり、透析を受けていない）患者に対して、薬物動態を検討していない[特別な患者集団への投与 (8.7) 参照]。

#### 肝機能障害を有する患者

軽度（Child-Pugh スコアが5～6）、中等度（Child-Pugh スコアが7～9）又は重度（Child-Pugh スコアが9超）の肝機能障害を有する患者にAKYNZEOを単回経口投与して、肝機能障害がネツピタント及びパロノセトロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では、健康成人と比較してネツピタントの  $AUC_{inf}$  の平均値はそれぞれ67%及び86%高く、ネツピタントの  $C_{max}$  の平均値はそれぞれ約40%及び41%高かった。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では、健康成人と比較してパロノセトロンの  $AUC_{inf}$  の平均値はそれぞれ33%及び62%高く、パロノセトロンの  $C_{max}$  の平均値はそれぞれ約14%高い及び変化しなかった。

重度の肝機能障害患者でのネツピタント及びパロノセトロンの薬物動態データは、2名しか得られておらず、データが非常に限られているため、重度の肝機能障害患者については、結論が得られていない[特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。

#### 薬物相互作用試験

ネツピタント／ホスネツピタント及び／又はパロノセトロンが他の薬物に及ぼす影響

## CYP3A4

*In vitro* 試験から、ネツピタント及びその代謝物 M1 が CYP3A4 の阻害薬であることが示されている。1 件の *in vivo* 試験から、ネツピタントが CYP3A4 の中程度の阻害薬であることが確認されている。

### デキサメタゾン

健康成人に、AKYNZEO カプセルの単回経口投与と CYP3A4 基質であるデキサメタゾン (Day 1 に 12 mg を投与し、その後は Day 2, 3, 4, 6, 8 及び 10 に 8 mg を 1 日 1 回投与) を併用したところ、AKYNZEO カプセルの単回経口投後 6 日間にわたり、デキサメタゾンの血漿中濃度の増加が認められた (表 11)。

表 11: 健康成人での AKYNZEO の単回経口投与 (Day 1) が併用した CYP3A4 基質 (デキサメタゾン) の全身曝露量に及ぼす影響

デキサメタゾンの曝露量の変化率 (%)							
Day 1		Day 4		Day 6		Day 8	
C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
2%↓	58%↑	54%↑	139%↑	29%↑	49%↑	7%↑	20%↑

\*相互作用を有する薬物 (デキサメタゾン 12 mg) を Day 1 に AKYNZEO と併用投与し、Day 2, 3, 4, 6, 8 及び 10 に単独 (8 mg) で投与した。AUC<sub>0-t</sub>: Day 1, 4, 6 及び 8 にデキサメタゾンを投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  
↑ = 増加, ↓ = 低下

健康成人に、ホスネツピタント (235 mg) の単回静脈内投与、及びデキサメタゾンの経口投与 (Day 1 に 20 mg を投与し、Day 2, 3 及び 4 に 8 mg を 1 日 2 回投与) を併用したところ、Day 4 にデキサメタゾンの曝露量が 2.4 倍に増加した (表 12)。

表 12: 健康成人でのホスネツピタント 235 mg の単回静脈内投与 (Day 1) が併用した CYP3A4 基質 (デキサメタゾン) の全身曝露量に及ぼす影響

デキサメタゾンの曝露量の変化率 (%)			
Day 1		Day 4	
C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-24</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>84-108</sub>
3%↓	50%↑	70%↑	142%↑

\*相互作用を有する薬物 (デキサメタゾン 12 mg) を Day 1 に AKYNZEO と併用投与し、Day 2, 3, 4, 6, 8 及び 10 に単独 (8 mg) で投与した。AUC<sub>0-t</sub>: Day 1, 4, 6 及び 8 にデキサメタゾンを投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  
↑ = 増加, ↓ = 低下

点滴静注の終了後 30 分以内のホスネツピタントのヒト血漿中の曝露量が限られており、ホスネツピタントがネツピタントに変換されていることを考慮すれば、CYP3A4 基質 (デキサメタゾン) の全身曝露量に及ぼす影響は、ネツピタントによるものとみなされる [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

### ミダゾラム

ネツピタント 300 mg の併用下で、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した後のミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の平均値はそれぞれ、36%及び126%高かった[薬物相互作用 (7.1) 参照].

### 化学療法薬 (ドセタキセル, エトポシド, シクロホスファミド)

癌患者に静脈内投与された CYP3A4 により代謝される化学療法薬の全身曝露量は、パロノセトロン単独の併用時よりも、AKYNZEO カプセルの併用時において高かった (表 13 参照).

表 13: 癌患者での AKYNZEO の単回経口投与が併用した CYP3A4 により代謝される化学療法薬の全身曝露量に及ぼす影響

併用した化学療法薬 <sup>a</sup>	パロノセトロン併用時に対する AKYNZEO カプセル併用時の化学療法薬の全身曝露量の変化	
	$AUC_{0-t}$ <sup>b</sup>	$C_{max}$
ドセタキセル (75~100 mg/m <sup>2</sup> )	35%↑	49%↑
エトポシド (35~100 mg/m <sup>2</sup> )	28%↑	10%↑
シクロホスファミド (500~1000 mg/m <sup>2</sup> )	20%↑	27%↑

<sup>a</sup> パロノセトロン単独の単回経口併用時と AKYNZEO の単回経口併用時での比較

<sup>b</sup>  $AUC_{0-t}$ : 投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

↑ = 増加, ↓ = 低下

パロノセトロンの  $AUC_{inf}$  の平均値は、AKYNZEO カプセルをエトポシド又はシクロホスファミドと併用した場合と比べて、AKYNZEO カプセルをドセタキセルと併用した場合に約 65%高かった. 一方、ネツピタントの  $AUC_{inf}$  の平均値は、AKYNZEO カプセルをドセタキセル、エトポシド又はシクロホスファミドと併用した場合で同程度であった[薬物相互作用 (7.1) 参照].

### エリスロマイシン

エリスロマイシン 500 mg をネツピタント 300 mg と併用した場合、エリスロマイシンの全身曝露量は大きく変動し、エリスロマイシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の平均値はそれぞれ 92%及び 56%増加した. 曝露量に臨床的に有意な変化は認められなかった.

### 経口避妊薬

AKYNZEO カプセルの単回投与を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 の単回経口投与と併用した場合、レボノルゲストレルの  $C_{max}$  に影響はなく、 $AUC_{0-t}$  は 46%増加した. エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 5%及び 16%増加した. 曝露量に臨床的に有意な変化は認められなかった[薬物相互作用 (7.1) 参照].

### その他の CYP P450 酵素

*In vitro* 試験から、AKYNZEO の経口臨床用量で、ネツピタント及びその代謝物は CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害することで *in vivo* 薬物-薬物相互作用を示す可能性は低い.

ネツピタント並びにその代謝物である M1, M2 及び M3 は、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 の誘導薬ではない.

*In vitro* 試験では、パロノセトロンは CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害せず、又は CYP1A2, CYP2D6 若しくは CYP3A4/5 を誘導しなかった。CYP2C19 は検討されなかった。

#### トランスポーター – P-gp 及び BCRP

*In vitro* 試験から、ネツピタントは、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) トランスポーターの阻害薬である。*In vitro* 試験から、ホスネツピタントは P-gp の阻害薬であることが示された。しかし、注射用 AKYNZEO と P-gp 基質との *in vivo* 相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

*In vitro* で、パロノセトロンは、トランスポーターである MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2 及び OAT3 の阻害薬であった。AKYNZEO カプセル又は注射用 AKYNZEO とトランスポーター基質との *in vivo* 相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

#### ジゴキシリン-P-gp 基質

ネツピタント 450 mg (AKYNZEO カプセル中の同成分の推奨用量の 1.5 倍) の経口併用投与は、ジゴキシリン (P-gp の基質) 経口投与時の定常状態における全身曝露量 (定常状態における AUC<sub>0-24</sub> は 4% 増加) 及び尿中排泄量 (2% 増加) に有意な影響を及ぼさなかった。AKYNZEO カプセル又は注射用 AKYNZEO とジゴキシリンの同時投与は、ジゴキシリンの全身曝露量に影響を及ぼさないと予想される。

#### その他のトランスポーター

*In vitro* 試験から、ネツピタント及びその 3 つの主な代謝物は 300 mg の臨床用量で、ヒト排出トランスポーターである BSEP 及び MRP2、並びにヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 及び OCT2 に対し、*in vivo* 薬物-薬物相互作用を有する可能性は低いことが示されている。

*In vitro* 試験から、ホスネツピタントはトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬であることが示された。しかし、注射用 AKYNZEO と OATP1B1, OATP1B3 及び P-gp 基質と *in vivo* 相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

*In vitro* 試験から、ホスネツピタントはトランスポーターである MATE2-K の阻害薬ではないことが示された。

#### その他の薬物がネツピタント/ホスネツピタント及び/又はパロノセトロンに及ぼす影響

*In vitro* 試験から、ホスネツピタントは BCRP, BSEP, MDR1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP2B1, OCT1 及び OCT2 の基質ではないことが示された。

ネツピタントは P-gp 基質ではない。しかし、代謝物 M2 は P-gp 基質である。

ネツピタント及びパロノセトロンは CYP3A4 基質である。強力な CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾールなど)、又は強力な CYP3A4 誘導薬 (リファンピンなど) と AKYNZEO カプセルの単回経口投与との併用は、ネツピタントの曝露量に臨床的に有意に影響を及ぼすが、パロノセトロン曝露量には影響しない (表 14)。

表 14: 健康成人における AKYNZEO 単回投与と CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 誘導薬併用時のネツピタント及びパロノセトロン曝露量の変化

併用薬	ネツピタント <sup>b</sup>		パロノセトロン <sup>b</sup>	
	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>
強力な CYP3A4 阻害薬				

ケトコナゾール 400 mg の 1 日 1 回, 12 日間投与	140%↑	25%↑	10%↑	15%↑
強力な CYP3A4 誘導薬				
リファンピン 600 mg の 1 日 1 回, 17 日間投与	62%↓	82%↓	19%↓	15%↓

<sup>a</sup> AKYZNEO の単回経口投与時, <sup>b</sup> AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均値, ↑ = 増加, ↓ = 低下

## 13. 非臨床毒性

### 13.1 がん原性, 変異原性, 生殖発生毒性

#### ネツピタント

動物を用いてネツピタントの発がん性を評価する長期試験は実施されていない。Ames 試験, マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験又はラットを用いた *in vivo* 小核試験では, ネツピタントは遺伝毒性を示さなかった。

ラットにネツピタントを最大 30 mg/kg (雄ラットではヒトに推奨用量で投与したときの AUC の 1.9 倍, 雌ラットでは同 3.7 倍に相当する用量) まで連日経口投与したところ, 受胎能又は生殖能に対する影響は認められなかった。

#### ホスネツピタント

動物を用いてホスネツピタントの発がん性を評価する長期試験は実施されていない。

Ames 試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験では, ホスネツピタントは遺伝毒性を示さなかった。ヒトリンパ球において, ホスネツピタントは染色体の構造的異常を誘導しなかった。

ラットにホスネツピタントを最大 39 mg/kg の用量 (化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホスネツピタントの AUC の 1.3 倍, ネツピタントの AUC の 4.3 倍相当する用量) まで連日静脈内投与したところ, 受胎能又は生殖能に対する影響は認められなかった。

#### パロノセトロン

D-1 マウスを用いた 104 週間のがん原性試験では, パロノセトロンを 10, 30, 60 mg/kg/day の各用量で経口投与した。パロノセトロンの投与による腫瘍形成は認められなかった。最高用量においてパロノセトロンの全身曝露量 (血漿 AUC) は, ヒト推奨経口用量 (0.5 mg) で投与したときの曝露量 (AUC = 49.7 ng•h/mL) の約 90~173 倍に達した。Sprague-Dawley ラットを用いた 104 週間のがん原性試験では, ラットの雄と雌にそれぞれ 15, 30, 60 mg/kg/day 及び 15, 45, 90 mg/kg/day の用量で経口投与した。最高用量においてパロノセトロンの全身曝露量 (血漿 AUC) はそれぞれ, ヒト推奨用量で投与したときの曝露量の 82 倍及び 185 倍であった。パロノセトロンの投与で, 雄のラットに副腎の良性褐色細胞腫の発生増加や良性・悪性褐色細胞腫の併発, 膵島細胞腺腫の発生増加や腺腫と癌腫の併発, 下垂体腺腫が認められた。雌のラットにパロノセトロンを投与したところ, 肝細胞性腺腫及び癌腫が生じ, 甲状腺 C 細胞腺腫, 腺腫・癌腫併発が増加した。

Ames 試験, チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO/HGPRT) を用いた前進突然変異試験, *ex vivo* 肝細胞不定期 DNA 合成 (UDS) 試験又はマウスを用いた小核試験のいずれにおいても, パロノセトロンは遺伝毒性を示さなかった。しかし, チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験では, パロノセトロンは染色体異常誘発作用を示した。雌雄ラットにパロノセトロンを 60 mg/kg/day の用量 (体表面積換算でヒト経口投与時の推奨用量の約 921 倍) まで経口投与したところ, 受胎能及び生殖能に対する影響はないことが明らかになった。

## 14. 臨床試験

### 試験 1

試験 1 は患者 694 名が参加した多施設共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、比較対照、臨床試験 1 試験であり、シスプラチン（用量の中央値：75 mg/m<sup>2</sup>）を含む化学療法レジメンを受ける癌患者を対象に、ネツピタント及びパロノセトロン<sup>®</sup>の単回経口併用投与時の有効性及び安全性を、パロノセトロン<sup>®</sup>の単回経口投与と比較した。AKYNZEO カプセル（ネツピタント 300 mg とパロノセトロン 0.5 mg の配合剤）を投与された 135 名とパロノセトロン 0.5 mg を投与された 136 名を対象に、AKYNZEO の有効性を評価した。

AKYNZEO 群及びパロノセトロン群の投与レジメンを表 15 に要約する。

表 15： 試験 1 における経口制吐薬の投与レジメン

投与レジメン	Day 1	Day 2～Day 4
AKYNZEO	AKYNZEO カプセル：ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 12 mg	デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回
パロノセトロン	パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 20 mg	デキサメタゾン 8 mg 1 日 2 回

AKYNZEO を投与された 135 名のうち、43%が女性であり、全例が白人であった。年齢は 19～77 歳の範囲であり、年齢の中央値は 53 歳であった。

試験期間中、AKYNZEO 群 135 名の 86%が、治験実施計画書で使用が義務づけられているシスプラチンに加えて化学療法薬を併用した。多く用いられた化学療法薬（使用した患者の割合）は、シクロホスファミド（34%）、フルオロウラシル（24%）、エトポシド（21%）及びドキシソルビシン（16%）であった。

重要な有効性評価項目は、化学療法薬の投与開始後 25～120 時間の期間（遅発期）の嘔吐完全抑制（CR）（嘔吐性事象なし、レスキュー薬の使用なしと定義）、0～24 時間の期間（急性期）の CR 及び 120 時間以内の期間（全期間）の CR であった。

本試験から得られた重要な結果の要約を表 16 に示す。

表 16： 試験 1 における投与群及び期間別の嘔吐完全抑制率

	AKYNZEO カプセル (ネツピタント 300 mg/ パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) N=135 %	パロノセトロン 0.5 mg N=136 %	p 値*
嘔吐完全抑制			
遅発期 <sup>†</sup>	90.4	80.1	0.032
急性期 <sup>‡</sup>	98.5	89.7	0.002
全期間 <sup>§</sup>	89.6	76.5	0.003

\*性別により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した多重比較のための調整 p 値

<sup>†</sup>遅発期：シスプラチンの投与開始後 25～120 時間

<sup>‡</sup>急性期：シスプラチンの投与開始後 0～24 時間

<sup>§</sup>全期間：シスプラチンの投与開始後 0～120 時間

## 試験 2 (NCT01339260 試験)

試験 2 は多施設共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、実薬対照、優越性試験であり、固形悪性腫瘍の治療を目的として、アントラサイクリン・シクロホスファミド (AC) レジメンの初回投与を受ける予定の癌患者を対象に、AKYNZEO 及びパロノセトロン 0.5 mg の単回経口投与の有効性及び安全性を比較した。すべての患者がデキサメタゾンを経口投与された。AKYNZEO 群及びパロノセトロン群の投与レジメンを表 17 に要約する。

表 17： 試験 2 における経口制吐薬の投与レジメン

投与レジメン	Day 1	Day 2～Day 3
AKYNZEO	AKYNZEO カプセル：ネツピタント 300 mg/ パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 12 mg	制吐薬未投与
パロノセトロン	パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 20 mg	制吐薬未投与

サイクル 1 の完了後、患者は反復投与期間に移行し、サイクル 1 で割り付けられた治験薬の投与を受ける選択肢があった。反復投与のサイクル数について制限はなかった。

合計 1455 名が AKYNZEO 群又はパロノセトロン群にランダムに割り付けられた。そのうち、1450 名 (AKYNZEO 群の 725 名、パロノセトロン群の 725 名) が治験薬の投与を受けた。このうち 1438 名 (99%) が化学療法のサイクル 1 を完了し、1286 名 (88%) が引き続き反復投与期間で治験薬の投与を受けた。合計 907 名 (62%) が、最大 8 サイクルまで投与された。

AKYNZEO の投与を受けた 725 名のうち、711 名 (98%) が女性であり、79%が白人、14%がアジア人、6%がヒスパニック、1%未満が黒人又はその他の人種であった。年齢は 22～79 歳の範囲であり、年齢の中央値は 54 歳であった。シクロホスファミドの投与を受けたのは 724 名 (99.9%) であった。すべての患者が、更にドキシソルビシン (68%) 又はエピルビシン (32%) の投与を受けた。

サイクル 1 では AKYNZEO の投与を受けた 725 名のうち 32%が、治験実施計画書で使用が義務づけられているレジメンに加えて化学療法薬を併用した。多く用いられた化学療法薬はフルオロウラシル (28%) 及びドセタキセル (3%) であった。

有効性の主要評価項目は、化学療法薬の投与開始後 25～120 時間の期間 (遅発期) の CR 率であった。

有効性の主な副次評価項目は、急性期及び全期間の CR であった。試験 2 から得られた重要な結果の要約を表 18 に示す。

表 18： 投与群及び期間別の嘔吐完全抑制率 – 試験 2 のサイクル 1

主要評価項目	AKYNZEO カプセル (ネツピタント 300 mg/ パロノセトロン 0.5 mg 配合剤) N=724 %		パロノセトロン 0.5 mg N=725 %	p 値*
	嘔吐完全抑制 遅発期 <sup>†</sup>	76.9	69.5	
<b>主な副次評価項目</b>				
嘔吐完全抑制 急性期 <sup>‡</sup>	88.4	85.0	0.047	
全期間 <sup>§</sup>	74.3	66.6	0.001	

\*年齢層及び地域により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から算出した p 値

<sup>‡</sup>急性期：アントラサイクリン・シクロホスファミドレジメン後 0～24 時間

<sup>†</sup>遅発期：アントラサイクリン・シクロホスファミドレジメン後 25～120 時間

<sup>§</sup>全期間：アントラサイクリン・シクロホスファミドレジメン後 0～120 時間

### 反復投与

患者は引き続き反復投与期間に移行し、最大で 7 サイクルまで投与された。各サイクル（サイクル 2～6）の遅発期の嘔吐完全抑制率を投与群別に図 1 に示す。サイクル 6 以降は治験薬の投与を受けた患者数は限られていた。すべてのサイクルを通して、遅発期 CR 率はパロノセトロン群よりも AKYNZEO 群で高かった。AKYNZEO の制吐活性は、化学療法の反復投与期間を通して維持された。

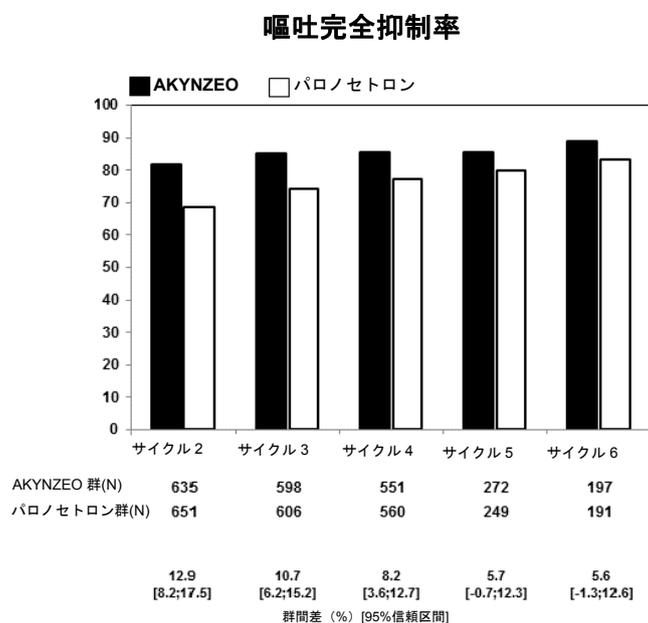


図 1： 試験 2 における投与群及びサイクル別の遅発期の嘔吐完全抑制率

AKYNZEO の有効性を裏付けるために、臨床試験（試験 3 及び試験 4）を実施した。

### 試験 3 (NCT01376297 試験)

試験 3 では、化学療法（カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン及びドキシソルビシンレジメンなど）の初回及び反復投与を受ける 309 名が AKYNZEO の投与を受けた。その結果、AKYNZEO の有効性はすべてのサイクルを通して維持された。

### 試験 4 (NCT01363479 試験)

試験 4 は多施設国際共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、非劣性臨床試験であり、シスプラチン（70 mg/m<sup>2</sup> 超）をベースとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与を受ける予定の癌患者を対象に、パロノセトロン 0.5 mg の単回経口投与の有効性及び安全性を、パロノセトロン 0.25 mg の単回静脈内投与と比較した。本試験の目的は、パロノセトロン 0.5 mg の経口投与が、シスプラチンをベースとした化学療法に伴う急性期（がん化学療法後 24 時間）における AKYNZEO の有効性に寄与することを示すことであった。計 739 名（パロノセトロン経口投与群の 370 名、パロノセトロン静脈内投与群の 369 名）が、治験薬の投与を受けた。

有効性の主要評価項目は、シスプラチンをベースとした化学療法薬の投与開始後 24 時間以内（急性期）の嘔吐完全抑制（CR）（嘔吐性事象なし、レスキュー薬の使用なしと定義）であった。急性期に CR を達成した患者の割合は、パロノセトロン経口投与群では 89.4%、パロノセトロン静脈内投与群では 86.2%であり、両群間の差は 3.2%（99% CI：-2.7%～9.2%）であった。CR を示した患者割合の群間差の両側 99% CI の下限が事前に規定した非劣性マージン（-15%に設定）よりも高かった（すなわち、0%に近かった）ことから、パロノセトロン経口投与のパロノセトロン静脈内投与に対する非劣性が示された。

### 試験 5 (NCT02557035 試験)

試験 5 は多施設国際共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、非劣性臨床試験であり、シスプラチン 70 mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 1500 mg/m<sup>2</sup>、カルムスチン（BCNU）250 mg/m<sup>2</sup> 超、ダカルバジン（DTIC）及びメクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）の単回静脈内投与を含む HEC を受ける予定の癌患者を対象に、パロノセトロン 0.25 mg を 30 分かけて単回静脈内投与（点滴静注）した場合の有効性及び安全性を、パロノセトロン 0.25 mg の 30 秒かけて静脈内投与（ボラス投与）した場合と比較した。本試験の目的は、HEC を受ける患者を対象に、急性期（がん化学療法後 24 時間）の悪心・嘔吐の予防薬として、パロノセトロン 0.25 mg の静脈内投与（30 分かけて投与）のパロノセトロン 0.25 mg の静脈内投与（30 秒かけて投与）に対する非劣性を示すことであった。合計 425 名 [パロノセトロン静脈内（点滴静注）投与群の 214 名、パロノセトロン静脈内（ボラス）投与群の 211 名] が、治験薬及び HEC の投与を受け、0～24 時間の試験期間を重大な治験実施計画書違反を起こすことなく完了し、治験実施計画書に適合した対象集団に含まれた。

有効性の主要評価項目は、化学療法開始後 24 時間（急性期）における嘔吐完全抑制（CR：嘔吐性事象なし、レスキュー薬の使用なしと定義）であった。急性期に CR を達成した患者の割合は、パロノセトロン静脈内（点滴静注）投与群では 82.7%、パロノセトロン静脈内（ボラス）投与群では 86.3%であり、両群間の差は-3.4%（99% CI：-12.0%～5.2%）であった。CR を示した患者割合の群間差の両側 99% CI の下限値が、事前に規定した非劣性マージン（-15%に設定）よりも高かった（すなわち、0%に近かった）ことから、パロノセトロン 30 分かけての静脈内投与のパロノセトロン 30 秒かけての静脈内投与に対する非劣性が示された。

## 16. 供包装／貯法及び取扱い

### カプセル

AKYNZEO（ネツピタント 300 mg/パロノセトロン 0.5 mg 配合剤）カプセル：白色（ボディ）／カラメル色（キャップ）の硬ゼラチンカプセルで、ボディに「HE1」と印刷されている。AKYNZEO カプセルは、以下のように供給される。

NDC # 69639-101-01：1つのブリスターに1カプセルを包装

NDC # 69639-101-04：4カプセルを包装（ブリスターストリップごとに2カプセルを包装）

### 貯法

AKYNZEO カプセルを 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。15°C～30°C（59°F～86°F）の範囲で逸脱は許容される[USP の管理室温を参照]。

### 注射用 AKYNZEO

注射用 AKYNZEO（ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg 配合剤）：白色～灰白色の溶解用滅菌凍結乾燥粉末（単回使用バイアルで供給）

NDC # 69639-102-01：凍結乾燥粉末の1バイアルを包装

### 貯法

注射用 AKYNZEO を、カートン内に遮光して 2°C～8°C（35.6°F～46.4°F）で保存すること。

### AKYNZEO 注射液

AKYNZEO（ホスネツピタント 235 mg/パロノセトロン 0.25 mg を含有）注射液 20 mL：澄明な滅菌溶液（単回使用バイアルで供給）。

NDC # 69639-105-01：溶液の1バイアルを包装

### 貯法

AKYNZEO 注射液を、カートン内に遮光して 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。

## 17. 患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者ラベリング（患者向け情報）を読むように患者に指導すること。

### 投与

化学療法を開始する約1時間前に、食事の有無にかかわらず AKYNZEO カプセルを服用するよう、患者に指導すること[*用法・用量 (2.1) 参照*]。

### 過敏症反応

AKYNZEO の投与を受ける患者にはアナフィラキシーなどの過敏症反応が生じるおそれがあることを患者に説明すること。AKYNZEO の服用中に過敏症反応の何らかの徴候又は症状がみられた場合には、直ちに医師に診てもらうよう、患者に指導すること[*警告及び使用上の注意 (5.1) 参照*]。

### セロトニン症候群

特に AKYNZEO と別のセロトニン作動薬（うつ病や片頭痛の治療薬など）の併用により、セロトニン症候群が発現する可能性があることを患者に説明すること。胃腸症状の有無にかかわらず、精神状態の変化、自律神経不安定、神経筋症状がみられた場合には、直ちに医師に診てもらうよう、患者に指導すること[*警告及び使用上の注意 (5.2) 参照*]。

## 妊娠

生殖能力を有する女性患者に AKYNZEO は胎児に害を及ぼすおそれがあることを伝え、妊娠していることがわかった場合、又は妊娠が疑われる場合には、その旨を担当の処方者に知らせるように伝えること [特別な患者集団への投与 (8.1) 参照].

製造元 : Helsinn Birex Pharmaceuticals, Dublin, Ireland for Helsinn Healthcare SA, Switzerland

販売元 : Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc. Iselin, NJ 08830 under license of Helsinn Healthcare SA, Switzerland

AKYNZEO は、Helsinn Healthcare SA, Lugano, Switzerland の登録商標である.

**別添 1.6-2 欧州の添付文書  
(Akynzeo)**

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains fosnetupitant chloride hydrochloride equivalent to 235 mg of fosnetupitant, which corresponds to 197.5 mg of netupitant and palonosetron hydrochloride equivalent to 0.25 mg of palonosetron.

After reconstitution and dilution 1 ml of solution contains 4.7 mg fosnetupitant, which corresponds to 3.95 mg of netupitant, and 0.005 mg palonosetron.

### Excipients with known effect

Each vial contains approximately 24.8 mg of sodium.

If reconstituted and diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, the final solution contains approximately 202 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white amorphous powder.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Akynzeo is indicated in adults for the:

- Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy.
- Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

The recommended dose is 235 mg/0.25 mg (the content of one vial of powder, reconstituted and diluted) administered as an infusion over 30 minutes, initiated approximately 30 minutes prior to the start of each chemotherapy cycle (see section 6.6).

At the end of the infusion, the infusion line should be flushed with the same carrier solution to ensure complete medicinal product administration.

The recommended oral dexamethasone dose should be reduced by approximately 50 % when co-administered with fosnetupitant and palonosetron hydrochloride combination (see section 4.5 and clinical studies administration schedule in section 5.1).

#### Special populations

### *Elderly people*

No dosage adjustment is necessary for elderly patients. Caution should be exercised when using this medicinal product in patients over 75 years, due to the long half-life of the active substances and the limited experience in this population.

### *Renal impairment*

Dosage adjustment is not considered necessary in patients with mild to severe renal impairment. Renal excretion for netupitant is negligible. Mild to moderate renal impairment does not significantly affect palonosetron pharmacokinetic parameters. Total systemic exposure to intravenous palonosetron increased by approximately 28% in severe renal impairment relative to healthy subjects. The pharmacokinetics of palonosetron or netupitant have not been studied in subjects with end-stage renal disease requiring hemodialysis and no data on the effectiveness or safety of fosnetupitant and palonosetron hydrochloride combination in these patients are available. Therefore, the use in these patients should be avoided.

### *Hepatic impairment*

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 5-8). Limited data exist in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh score  $\geq 9$ ). 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).

### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Akynzeo in children aged 1 month to less than 18 years have not yet been established. No data are available.

### Method of administration

This medicinal product should be administered intravenously. Intravenous administration occurs preferably through a running intravenous infusion over 30 minutes (see section 6.6).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

## **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy (see section 4.6).

## **4.4 Special warnings and precautions for use**

### Constipation

As palonosetron may increase large bowel transit time, patients with a history of constipation or signs of subacute intestinal obstruction should be monitored following administration (see section 4.8).

### Serotonin syndrome

There have been reports of serotonin syndrome with the use of 5-HT<sub>3</sub> antagonists either alone or in combination with other serotonergic medicinal products (including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)). Appropriate observation of patients for serotonin syndrome-like symptoms is advised (see section 4.8).

### QT Prolongation

An ECG study was conducted in adult male and female healthy volunteers with oral netupitant either 200 mg or 600 mg administered in combination with oral palonosetron 0.5 mg or 1.5 mg, respectively. The study demonstrated no clinically important effects on ECG parameters: the largest point estimate of the placebo and baseline corrected QTc interval was 7.0 ms (one-sided upper 95% confidence limit 8.8 ms), observed 16 hours after the administration of suprathreshold doses (600 mg netupitant and 1.5 mg palonosetron). The upper 95% confidence limit of the point estimates of placebo and baseline corrected QTcI was constantly within 10 ms at all time points over 2 days after study administration of the medicinal product.

However, since netupitant and palonosetron hydrochloride combination contains a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, caution should be exercised in concomitant use with medicinal products that increase the QT interval or in patients who have or are likely to develop prolongation of the QT interval. These conditions include patients with a personal or family history of QT prolongation, electrolyte abnormalities, congestive heart failure, bradyarrhythmia, conduction disturbances and in patients taking anti-arrhythmic medicinal products or other medicinal products that lead to QT prolongation or electrolyte abnormalities. Hypokalaemia and hypomagnesaemia should be corrected prior to administration.

This product should not be used to prevent nausea and vomiting in the days following chemotherapy if not associated with another chemotherapy administration.

It should not be used to treat nausea and vomiting following chemotherapy.

Caution should be exercised in patients with severe hepatic impairment since limited data are available in these patients.

This medicinal product should be used with caution in patients receiving concomitant orally administered active substances that are metabolised primarily through CYP3A4 and with a narrow therapeutic range (see section 4.5).

#### Chemotherapeutic agents that are substrates for CYP3A4

Netupitant is a moderate inhibitor of CYP3A4 and can increase the exposure of chemotherapeutic agents that are substrates for CYP3A4, e.g. docetaxel (see section 4.5). Therefore, patients should be monitored for increased toxicity of chemotherapeutic agents that are substrates for CYP3A4, including irinotecan. Furthermore, netupitant may also affect the efficacy of chemotherapeutic agents that need activation by CYP3A4 metabolism.

#### Excipients

This medicinal product contains approximately 24.8 mg of sodium per vial, equivalent to 1.24% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. If reconstituted and diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, the final solution contains approximately 202 mg of sodium per dose, equivalent to 10.1% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Pharmacokinetic interactions

When administered intravenously fosnetupitant is rapidly converted to netupitant. Interactions with other medicinal products following administration of intravenous fosnetupitant are likely to occur with active substances that interact with oral netupitant. The following information was derived from studies conducted with oral netupitant and studies conducted with intravenous fosnetupitant.

In humans, netupitant is eliminated mainly by hepatic metabolism mediated by CYP3A4 with a marginal renal excretion. At a dose of 300 mg in humans, netupitant is a substrate and moderate inhibitor of CYP3A4. Palonosetron is eliminated from the body through both renal excretion and metabolic pathways, with the latter mediated via multiple CYP enzymes. Palonosetron is mainly metabolised by CYP2D6, with minor contribution by CYP3A4 and CYP1A2 isoenzymes. Based on *in vitro* studies, palonosetron does not inhibit or induce cytochrome P450 isoenzyme at clinically relevant concentrations.

#### Interaction between oral netupitant and oral palonosetron

No clinically relevant pharmacokinetic interactions have been observed between oral netupitant and oral palonosetron.

#### Interaction with CYP3A4 substrates

##### *Dexamethasone*

Co-administration of a single oral dose of 300 mg netupitant or a single intravenous dose of 235 mg fosnetupitant with a dexamethasone regimen (20 mg on Day 1, followed by 8 mg twice daily from Day 2 to Day 4) significantly increased the exposure to dexamethasone in a time and dose dependent manner. The AUC<sub>84-∞</sub> (Day 4) of dexamethasone increased 2.4-fold with co-administration of 300 mg netupitant or 235 mg fosnetupitant. The pharmacokinetic profile of netupitant was unchanged when administered in combination with dexamethasone.

As such, the oral dexamethasone dose should be reduced by approximately 50% when co-administered with fosnetupitant and palonosetron hydrochloride combination (see section 4.2).

##### *Chemotherapeutic medicinal products (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide)*

Exposure to docetaxel and etoposide was increased 37% and 21%, respectively, when co-administered with netupitant/palonosetron capsules. No consistent effect was seen with cyclophosphamide after netupitant co-administration.

##### *Oral contraceptives*

Netupitant/palonosetron capsules, when given with a single oral dose of 60 µg ethinylestradiol and 300 µg levonorgestrel had no significant effect on the AUC of ethinylestradiol and increased the AUC of levonorgestrel by 1.4-fold; clinical effects on the efficacy of hormonal contraception are unlikely. No relevant changes of netupitant and palonosetron pharmacokinetics were observed.

##### *Erythromycin and Midazolam*

Exposure to erythromycin and midazolam was increased approximately 1.3 and 2.4 fold, respectively, when each was co-administered with netupitant administered orally. These effects were not considered clinically important. The pharmacokinetic profile of netupitant was unaffected by the concomitant administration of either midazolam or erythromycin. The potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolized via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) should be considered when coadministering these active substances with netupitant and palonosetron hydrochloride combination.

#### Serotonergic medicinal products (e.g. SSRIs and SNRIs)

There have been reports of serotonin syndrome following concomitant use of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and other serotonergic medicinal products (including SSRIs such as fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram or escitalopram and SNRIs such as venlafaxine or duloxetine) (see section 4.4).

#### Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of Akynzeo

Netupitant is mainly metabolized by CYP3A4; therefore, co-administration with medicinal products that inhibit or induce CYP3A4 activity may influence plasma concentrations of netupitant. Consequently, 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. Moreover, this medicinal product should be used with caution in patients receiving concomitant orally administered active substances with a narrow therapeutic range that are primarily metabolized by CYP3A4, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, and quinidine.

#### Effect of ketoconazole and rifampicin

Administration of the CYP3A4 inhibitor ketoconazole with netupitant/palonosetron capsules administered orally increased the AUC of netupitant 1.8 fold and  $C_{max}$  1.3 fold when compared to the administration of Akynzeo alone. Co-administration with ketoconazole did not affect the pharmacokinetics of palonosetron.

Administration of the CYP3A4 inducer rifampicin with Akynzeo administered orally alone decreased the AUC of netupitant 5.2 fold and  $C_{max}$  2.6 fold. Co-administration of rifampicin did not affect the pharmacokinetics of palonosetron. Consequently, 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.

#### Additional interactions

Fosnetupitant/palonosetron powder for concentrate for solution for infusion is unlikely to interact with medicinal products which are P-gp substrates. Netupitant is not a substrate for P-gp. When netupitant was administered on Day 8 of a 12-day regimen of digoxin, no changes in digoxin pharmacokinetics were observed.

Inhibition of the efflux transporter BCRP and glucuronidation isozyme UGT2B7 by netupitant and its metabolites is unlikely and, if it occurs, of scarce clinical relevance.

*In vitro* data shows that netupitant inhibits UGT2B7, the magnitude of such an effect in the clinical setting is not established. Caution is recommended when netupitant is combined with an oral substrate of this enzyme (e.g. zidovudine, valproic acid, morphine).

*In vitro* data suggests that netupitant inhibits the efflux of transporter BCRP. The clinical relevance of this effect is not established.

*In vitro* data show that netupitant is a P-gp inhibitor. In a study performed in healthy volunteers, netupitant does not affect the exposure of digoxin, a P-gp substrate, whereas it increases its  $C_{max}$  by 1.09 fold [90%CI 0.9-1.31]. It is not excluded that this effect may be more marked, and then clinically relevant, in cancer patients, notably those having abnormal renal function. Therefore, caution is recommended when netupitant is combined with digoxin or with other P-gp substrates such as dabigatran, or colchicine.

#### Pharmacodynamic interactions

Akynzeo contains a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, palonosetron that may increase QT interval prolongation. Therefore, caution should be exercised in concomitant use with medicinal products that increase the QT interval, including but not limited to: levofloxacin, amitriptyline, alfuzosin, azithromycin, arsenic trioxide (see section 4.4).

Furthermore, caution is advised in case of fosnetupitant/palonosetron concomitantly with medicinal products known to induce hypokalaemia, such as ampicillin, albuterol, terbutaline, furosemide, thiazides, or bradycardia, such as beta blockers, verapamil, diltiazem, digitalis, antiarrhythmic drugs.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/contraception in females

Women of childbearing potential should not be pregnant or become pregnant while on treatment with fosnetupitant/ palonosetron powder for concentrate for solution for infusion. A pregnancy test should be performed on all pre-menopausal women prior to treatment. Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and up to one month after treatment with this medicinal product.

## Pregnancy

### *Fosnetupitant*

There are no data about the use of fosnetupitant or netupitant in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including teratogenic effects in rabbit without safety margin (see section 5.3).

### *Palonosetron*

There are no data about the use of palonosetron in pregnant women. Animal data do not indicate direct or indirect harmful effects of palonosetron with the respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Akynzeo is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

## Breast-feeding

It is unknown whether palonosetron or netupitant are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Akynzeo should not be used during breast-feeding. Breast-feeding should be discontinued during treatment with this medicinal product and for 1 month after the last dose.

## Fertility

### *Fosnetupitant*

No effect on fertility has been observed in animal studies.

### *Palonosetron*

Degeneration of seminiferous epithelium has been observed in rat study (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Akynzeo has moderate influence on the ability to drive and use machines. Since it may induce dizziness, somnolence or fatigue, patients should be cautioned not to drive or use machines if such symptoms occur.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

Common adverse reactions reported with Akynzeo were headache (3.6%), constipation (3.0%) and fatigue (1.2%). None of these events was serious.

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and frequency.

The following convention has been used for classification of frequency:

Very common ( $\geq 1/10$ ),

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ),

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ),

Very rare ( $< 1/10,000$ ),

Not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 1: Adverse reactions**

<b>System organ class</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>
<i>Infections and infestations</i>			Cystitis
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leucocytosis	Lymphocytosis
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		Decreased appetite	Hypokalaemia
<i>Psychiatric disorders</i>		Insomnia	Acute psychosis
			Mood altered
			Sleep disorder
<i>Nervous system disorders</i>	Headache	Dizziness	Hypoaesthesia
			Somnolence
<i>Eye disorders</i>			Conjunctivitis
			Vision blurred
<i>Ear and labyrinth disorders</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Cardiac disorders</i>		Atrioventricular block first degree	Arrhythmia
		Cardiomyopathy	Atrioventricular block second degree
		Conduction disorder	Bundle branch block left
		Tachycardia	Bundle branch block right
			Mitral valve incompetence
			Myocardial ischaemia
			Ventricular extrasystoles
<i>Vascular disorders</i>		Hypertension	Flushing
			Hypotension
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		Hiccups	
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Constipation	Abdominal distension	Dry mouth
		Abdominal pain	Dysphagia
		Diarrhoea	Eructation
		Dyspepsia	Haemorrhoids
		Flatulence	Tongue coated
		Nausea	Vomiting
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Alopecia	Erythema
		Urticaria	Pruritus
			Rash
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			Back pain
			Pain in extremities
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Fatigue	Asthenia	Feeling hot
			Non-cardiac chest pain
			Product taste abnormal
<i>Investigations</i>		Liver transaminases increased	Blood bilirubin increased
		Blood alkaline phosphatase increased	Blood creatine phosphokinase increased
		Blood creatinine increased	Blood creatine Phosphokinase MB increased

		Electrocardiogram QT prolonged	Blood urea increased
			Electrocardiogram ST segment depression
			Electrocardiogram ST-T segment abnormal
			Myoglobin blood increased
			Neutrophil count increased
			Troponin increased

Post-marketing data indicates that the adverse reactions profile is generally similar to that seen in clinical trials.

#### Description of selected adverse reactions

##### *Netupitant:*

No common adverse reactions are attributable to netupitant, the new component of the fixed combination.

##### *Palonosetron:*

Cases of constipation with faecal impaction requiring hospitalisation have been reported in association with palonosetron 0.75 mg.

In addition, eye swelling, dyspnoea and myalgia have been reported as adverse reactions with oral palonosetron but not observed during the development of netupitant and palonosetron hydrochloride combination. All these reactions were uncommon.

Very rare cases of anaphylaxis, anaphylactic/anaphylactoid reactions and shock have been reported from the post-marketing use of intravenous palonosetron. The signs may include hives, itch, angioedema, low blood pressure, throat tightness, chest tightness, dyspnoea, loss of consciousness.

Cases of serotonin syndrome have reported with palonosetron alone. The signs may include tremor, agitation, sweating, myoclonic movements, hypertonia and fever.

The safety profile of Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion was similar to that seen with Akynzeo 300 mg/0.5 mg hard capsules.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system listed in [Appendix V](#)**.

#### **4.9 Overdose**

Based on the experience with healthy subjects exposed to oral netupitant 600 mg in combination with palonosetron 1.50 mg the potential acute symptoms of overdose are headache, dizziness, constipation, anxiety, palpitations, euphoric mood and pain in the legs. In case of overdose, the medicinal product should be discontinued and general supportive treatment and monitoring should be provided. Because of the antiemetic activity of netupitant and palonosetron, emesis induced by a medicinal product may not be effective. Dialysis studies have not been performed. However, due to the large volume of distribution of palonosetron and netupitant, dialysis is unlikely to be an effective treatment for overdose.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiemetics and antinauseants, serotonin (5-HT<sub>3</sub>) antagonists; ATC code: A04AA55

#### Mechanism of action

Netupitant is a selective antagonist of human substance P/neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>) receptors.

Fosnetupitant is the prodrug of netupitant and when administered intravenously is converted rapidly to netupitant (see section 5.2).

Palonosetron is a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist with a strong binding affinity for this receptor and little or no affinity for other receptors. Chemotherapeutic substances produce nausea and vomiting by stimulating the release of serotonin from the enterochromaffin cells of the small intestine. Serotonin then activates 5-HT<sub>3</sub> receptors located on vagal afferents to initiate the vomiting reflex.

Delayed emesis has been associated with the activation of tachykinin family neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>) receptors (broadly distributed in the central and peripheral nervous systems) by substance P. As shown in *in vitro* and *in vivo* studies, netupitant inhibits substance P mediated responses.

Netupitant was shown to cross the blood brain barrier with a NK<sub>1</sub> receptor occupancy of 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, and 76.0% in striatum at 6, 24, 48, 72, and 96 hours, respectively, after administration of 300 mg netupitant.

#### Clinical efficacy and safety

Oral administration of Akynzeo in combination with dexamethasone has been shown to prevent acute and delayed nausea and vomiting associated with highly and moderately emetogenic cancer chemotherapy in two separate pivotal studies.

#### *Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) study*

In a multicenter, randomized, parallel, double-blind, controlled clinical study of 694 patients, the efficacy and safety of single doses of oral netupitant in combination with oral palonosetron was compared with a single oral dose of palonosetron in cancer patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin (median dose = 75 mg/m<sup>2</sup>). The efficacy of Akynzeo was assessed in 135 patients who received a single oral dose (netupitant 300 mg and palonosetron 0.5 mg) and 136 patients who received oral palonosetron 0.5 mg alone.

Treatment regimens for the Akynzeo and the palonosetron 0.5 mg arms are displayed in Table 2 below.

**Table 2: Oral Antiemetic treatment regimen — HEC study**

Treatment regimen	Day 1	Days 2 to 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0.5 mg) Dexamethasone 12 mg	Dexamethasone 8 mg once a day
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	Dexamethasone 8 mg twice a day

The primary efficacy endpoint was complete response (CR) rate (defined as no emetic episodes, no rescue medication) within 120 hours (overall phase) after the start of the highly emetogenic chemotherapy administration.

A summary of the key results from this study is shown in Table 3 below.

**Table 3: Proportion of patients receiving cisplatin chemotherapy responding by treatment group and phase**

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0.5 mg N=136 %	p-value
Primary endpoint			
Complete response Overall phase <sup>§</sup>	89.6	76.5	0.004
Major secondary endpoints			
Complete response Acute phase <sup>‡</sup> Delayed phase <sup>†</sup>	98.5 90.4	89.7 80.1	0.007 0.018
No emesis Acute phase Delayed phase Overall phase	98.5 91.9 91.1	89.7 80.1 76.5	0.007 0.006 0.001
No significant nausea Acute phase Delayed phase Overall phase	98.5 90.4 89.6	93.4 80.9 79.4	0.050 0.004 0.021

<sup>‡</sup>Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

<sup>†</sup>Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

<sup>§</sup>Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

*Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) study*

In a multicenter, randomized, parallel, double-blind, active-controlled, superiority study, the efficacy and safety of a single oral dose of Akynzeo was compared with a single oral dose of palonosetron 0.5 mg in cancer patients scheduled to receive the first cycle of an anthracycline and cyclophosphamide regimen for the treatment of a solid malignant tumour. At the time of the study, anthracycline-cyclophosphamide containing chemotherapy regimens were considered to be moderately emetogenic. Recent guidance has updated these regimens to highly emetogenic. All patients received a single oral dose of dexamethasone.

**Table 4: Oral Antiemetic treatment regimen – MEC study**

Treatment regimen	Day 1	Days 2 to 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0.5 mg) Dexamethasone 12 mg	No antiemetic treatment
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	No antiemetic treatment

After completion of cycle 1, patients had the option to participate in a multiple-cycle extension, receiving the same treatment as assigned in cycle 1. There was no pre-specified limit of the number of repeat consecutive cycles for any patient. A total of 1450 patients (Akynzeo n=725; Palonosetron n=725) received study medication. Of these, 1438 patients (98.8%) completed cycle 1 and

1286 patients (88.4%) continued treatment in the multiple-cycle extension. A total of 907 patients (62.3%) completed the multiple-cycle extension up to a maximum of eight treatment cycles. A total of 724 patients (99.9%) were treated with cyclophosphamide. All patients were additionally treated with either doxorubicin (68.0%) or epirubicin (32.0%).

The primary efficacy endpoint was the CR rate in the delayed phase, 25-120 hours after the start of the chemotherapy administration.

A summary of the key results from this study is shown in the table 5 below.

**Table 5: Proportion of patients receiving anthracycline and cyclophosphamide chemotherapy responding by treatment group and phase – cycle 1**

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0.5 mg N=725 %	p-value*
Primary endpoint			
Complete response Delayed phase <sup>†</sup>	76.9	69.5	0.001
Major secondary endpoints			
Complete response Acute phase <sup>‡</sup> Overall phase <sup>§</sup>	88.4 74.3	85.0 66.6	0.047 0.001
No emesis Acute phase Delayed phase Overall phase	90.9 81.8 79.8	87.3 75.6 72.1	0.025 0.004 <0.001
No significant nausea Acute phase Delayed phase Overall phase	87.3 76.9 74.6	87.9 71.3 69.1	N.S. 0.014 0.020

\* p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by age class and region.

<sup>‡</sup>Acute phase: 0 to 24 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen

<sup>†</sup>Delayed phase: 25 to 120 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen

<sup>§</sup>Overall: 0 to 120 hours after anthracycline and cyclophosphamide regimen

Patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 7 additional cycles of chemotherapy. Antiemetic activity of Akynzeo was maintained throughout repeat cycles for those patients continuing in each of the multiple cycles.

The impact of nausea and vomiting on patients' daily lives was assessed using the Functional Living Index-Emesis (FLIE). The proportion of patients with Overall no impact on daily life was 6.3% higher (p value =0.005) in the Akynzeo group (78.5%) than in the palonosetron group (72.1%).

*Multiple-cycle safety study in patients receiving either Highly Emetogenic Chemotherapy or Moderately Emetogenic Chemotherapy*

In a separate study, a total of 413 patients undergoing initial and repeat cycles of chemotherapy (including carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, and doxorubicin regimens), were randomized to receive either Akynzeo (n=309) or aprepitant and palonosetron (n=104). Safety and efficacy were maintained throughout all cycles.

## Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Akynzeo in one or more subsets of the paediatric population in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, as per PIP decision in the granted indication. See 4.2 for information on paediatric use.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

#### *Netupitant*

Absolute netupitant bioavailability data are not available in humans; based on data from two studies with intravenous netupitant, the bioavailability in humans is estimated to be greater than 60%. In single dose oral studies, netupitant was measurable in plasma between 15 minutes and 3 hours after dosing. Plasma concentrations followed a first order absorption process and reached  $C_{max}$  in approximately 5 hours. There was a supra-proportional increase in  $C_{max}$  and AUC parameters for doses from 10 mg to 300 mg.

In 82 healthy subjects given a single oral dose of netupitant 300 mg, maximum plasma netupitant concentration ( $C_{max}$ ) was  $486 \pm 268$  ng/mL (mean  $\pm$  SD) and median time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) was 5.25 hours, the AUC was  $15032 \pm 6858$  h.ng/mL. In a pooled analysis, females had a higher netupitant exposure compared to males; there was a 1.31-fold increase in  $C_{max}$ , a 1.02 fold increase for AUC and a 1.36 fold increase in half-life.

Netupitant  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  increased by 1.1 fold and 1.2 fold, respectively, after a high fat meal.

#### *Fosnetupitant*

After single dose administration of Akynzeo, administered as a 30-minute infusion to healthy subjects and cancer patients, fosnetupitant achieved  $C_{max}$  at the end of the infusion with an apparent terminal half-life less than 1 hour. Within 30 minutes of completion of the infusion, the concentration of fosnetupitant decreased to less than 1% of the  $C_{max}$ . The pharmacokinetic parameters of netupitant and palonosetron were similar to those observed after Akynzeo 300 mg/0.5 mg hard capsules.

**Table 6: PK Parameters (mean and CV%) After Single Dose Administration Akynzeo Powder for Concentrate for Solution for Infusion in Healthy Volunteers (HVs) and Cancer Patients**

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron <sup>2</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	HVs	6431 (14)	841 (21)	2.1 (61)
	Patients	3478 (45)	590 (28)	0.8 (35)
$t_{max}^1$ (h)	HVs	0.5 (0.25 – 0.5)	0.5 (0.5 – 0.4)	0.55
	Patients	0.5 (0.5 – 0.6)	0.6 (0.5 – 4)	0.6 (0.5 – 6)
AUC (ng*h/mL)	HVs	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patients	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	HVs	0.96 (57)	36.1 (19)	43 (32)
	Patients	0.75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> median (min-max); <sup>2</sup> IV bolus in HVs

Fosnetupitant  $C_{max}$  and AUC were lower in patients than in healthy subjects, although the systemic exposures to netupitant were comparable.

In healthy subjects, there was a dose-proportional increase in the systemic exposure of fosnetupitant with the dose increase of fosnetupitant from 17.6 to 353 mg

#### *Palonosetron*

Following oral administration, palonosetron is well absorbed with its absolute bioavailability reaching 97%. After single oral doses using buffered solution mean maximum palonosetron concentrations ( $C_{max}$ ) and area under the concentration-time curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) were dose proportional over the dose range of 3.0 to 80 mcg/kg in healthy subjects.

In 36 healthy male and female subjects given a single oral dose of 0.5 mg palonosetron, maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) was  $0.81 \pm 1.66$  ng/mL (mean  $\pm$  SD) and time to maximum concentration

( $T_{max}$ ) was  $5.1 \pm 1.7$  hours. In female subjects ( $n=18$ ), the mean AUC was 35% higher and the mean  $C_{max}$  was 26% higher than in male subjects ( $n=18$ ). In 12 cancer patients given a single oral dose of palonosetron 0.5 mg one hour prior to chemotherapy,  $C_{max}$  was  $0.93 \pm 0.34$  ng/mL and  $T_{max}$  was  $5.1 \pm 5.9$  hours. The AUC was 30% higher in cancer patients than in healthy subjects. A high fat meal did not affect the  $C_{max}$  and AUC of oral palonosetron.

### Distribution

#### *Netupitant*

After a single oral 300 mg dose administration in cancer patients, netupitant disposition was characterised by a two compartment model with an estimated median systemic clearance of 20.5 L/h and a large distribution volume in the central compartment (486 L). Human plasma protein binding of netupitant and its two major metabolites M1 and M3 is > 99% at concentrations ranging from 10 to 1500 ng/mL. The third major metabolite, M2, is > 97% bound to plasma proteins.

#### *Fosnetupitant*

The mean  $\pm$  SD volume of distribution ( $V_z$ ) of fosnetupitant in healthy subjects and in patients was  $124 \pm 76$  L and  $296 \pm 535$  L, respectively. The human plasma protein binding of fosnetupitant was 92% at 1 micromolar and 95% at 10 micromolar. The free fraction was in the range 5 to 8%.

#### *Palonosetron*

Palonosetron has a volume of distribution of approximately  $8.3 \pm 2.5$  L/kg. Approximately 62% of palonosetron is bound to plasma proteins.

### Biotransformation

#### *Netupitant*

Three metabolites have been detected in human plasma at netupitant oral doses of 30 mg and higher (the desmethyl derivative, M1; the N-oxide derivative, M2; the OH-methyl derivative, M3). *In vitro* metabolism studies have suggested that CYP3A4 and, to a lesser extent, CYP2D6 and CYP2C9 are involved in the metabolism of netupitant. After administration of a single oral dose of 300 mg netupitant, mean plasma netupitant/plasma radioactivity ratios ranged from 0.13 to 0.49 over 96 h post-dose. The ratios were time dependent with values decreasing gradually beyond 24 h post-dose, indicating that netupitant is being rapidly metabolized. Mean  $C_{max}$  was approximately 11%, 47% and 16% of the parent for M1, M2 and M3 respectively; M2 had the lowest AUC relative to the parent (14%) whereas M1 and M3 AUC were approximately 29% and 33% of the parent, respectively. M1, M2 and M3 metabolites were all shown to be pharmacologically active in an animal pharmacodynamic model, where M3 was most potent and M2 least active.

#### *Fosnetupitant*

Fosnetupitant is rapidly converted *in vivo* to netupitant by metabolic hydrolysis. In patients receiving Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder concentrate for solution for infusion intravenously, netupitant exposure was 17-fold fosnetupitant exposure, as determined by their AUC ratio. Netupitant metabolites M1, M2 and M3 were rapidly generated from the released netupitant. In patients, metabolite M1, M2 and M3 exposures were 32%, 21% and 28% of netupitant exposure, as determined by their AUC ratio. The median  $t_{max}$  for M1, M2, and M3 were 12, 2 and 12 hours, respectively.

#### *Palonosetron*

Palonosetron is eliminated by multiple routes with approximately 50% metabolized to form two primary metabolites: N-oxide-palonosetron and 6-S-hydroxy-palonosetron. These metabolites each have less than 1% of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist activity of palonosetron. *In vitro* metabolism studies have suggested that CYP2D6 and to a lesser extent, CYP3A4 and CYP1A2 are involved in the metabolism of palonosetron. However, clinical pharmacokinetic parameters are not significantly different between poor and extensive metabolizers of CYP2D6 substrates.

### Elimination

### *Netupitant*

Following administration of a single dose of Akynzeo, netupitant is eliminated from the body in a multi-exponential fashion, with an apparent mean elimination half-life of 88 hours in cancer patients. Renal clearance is not a significant elimination route for netupitant-related entities. The mean fraction of an oral dose of netupitant excreted unchanged in urine is less than 1%; a total of 3.95% and 70.7% of the radioactive dose was recovered in the urine and faeces, respectively.

Approximately half the radioactivity administered orally as [14C]-netupitant was recovered from urine and faeces within 120 h of dosing. Elimination via both routes was estimated to be complete by Day 29-30 post-dose.

### *Fosnetupitant*

After intravenous Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder concentrate for solution for infusion administration, fosnetupitant plasma concentrations declined according to a biexponential profile. Thirty minutes after the end of the infusion, the mean plasma concentration of fosnetupitant was less than 1% of  $C_{max}$ .

### *Palonosetron*

Following administration of a single oral 0.75 mg dose of [14C]-palonosetron to six healthy subjects, 85% to 93% of the total radioactivity was excreted in urine, and 5% to 8% was eliminated in faeces. The amount of unchanged palonosetron excreted in the urine represented approximately 40% of the administered dose. In healthy subjects given palonosetron capsules 0.5 mg, the terminal elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of palonosetron was  $37 \pm 12$  hours (mean  $\pm$  SD), and in cancer patients,  $t_{1/2}$  was  $48 \pm 19$  hours. After a single dose of approximately 0.75 mg intravenous palonosetron, the total body clearance of palonosetron in healthy subjects was  $160 \pm 35$  mL/h/kg (mean  $\pm$  SD) and renal clearance was  $66.5 \pm 18.2$  mL/h/kg.

## Special populations

### Hepatic Impairment

#### *Netupitant*

Maximum concentrations and total exposure of netupitant were increased in subjects with mild (n=8), moderate (n=8), and severe (n=2) hepatic impairment compared to matching healthy subjects, although there was pronounced individual variability in both hepatically-impaired and healthy subjects. Exposure to netupitant ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-\infty}$ ) compared to matching healthy subjects was 11%, 28% and 19% higher in mild and 70%, 88% and 143% higher in moderate hepatically-impaired subjects, respectively. As such, no dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. Limited data exist in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh score  $\geq 9$ ).

#### *Palonosetron*

Hepatic impairment does not significantly affect total body clearance of palonosetron compared to the healthy subjects. While the terminal elimination half-life and mean systemic exposure of palonosetron is increased in the subjects with severe hepatic impairment, this does not warrant dose reduction.

### Renal impairment

#### *Netupitant*

No specific studies were performed to evaluate netupitant in patients with renal impairment. In the ADME trial, less than 5% of all netupitant-related material was excreted in urine and less than 1% of the netupitant dose was eliminated unchanged in the urine and therefore any accumulation of netupitant or metabolites after a single dose would be negligible. Furthermore, the population PK study showed no correlation between PK parameters of netupitant and markers of renal dysfunction.

#### *Palonosetron*

Mild to moderate renal impairment does not significantly affect palonosetron PK parameters. Total systemic exposure to intravenous palonosetron increased by approximately 28% in patients with severe impairment relative to healthy subjects. In a population PK study, patients with a reduced creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ) also had a reduced palonosetron clearance, but this reduction would not result in a significant change in palonosetron exposure.

Therefore, Akynzeo can be administered without dosage adjustment in patients with renal impairment.

Neither netupitant nor palonosetron have been evaluated in patients with end-stage renal disease.

### **5.3 Preclinical safety data**

#### Palonosetron

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure, indicating little relevance to clinical use. Non-clinical studies indicate that palonosetron, only at very high concentrations, may block ion channels involved in ventricular de- and re-polarisation and prolong action potential duration. Degeneration of seminiferous epithelium was associated with palonosetron following a one month oral repeat dose toxicity study in rats. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Only limited data from animal studies are available regarding the placental transfer (see section 4.6). Palonosetron is not mutagenic. High doses of palonosetron (each dose causing at least 15 times the human therapeutic exposure) applied daily for two years caused an increased rate of liver tumours, endocrine neoplasms (in thyroid, pituitary, pancreas, adrenal medulla) and skin tumours in rats but not in mice. The underlying mechanisms are not fully understood, but because of the high doses employed and since the medicinal product is intended for single application in humans, these findings are not considered relevant for clinical use.

#### Netupitant and combination with palonosetron

Effects in non-clinical studies based on safety pharmacology and single and repeated dose toxicity were observed only at exposures considered in excess of the maximum human exposure, indicating little relevance to clinical use. Phospholipidosis (foamy macrophages) has been observed with the administration of netupitant after repeated administration in rats and dogs. The effects were reversible or partially reversible after the recovery period. The significance of these findings in humans is unknown.

Non-clinical studies indicate that netupitant and its metabolites and the combination with palonosetron only at very high concentrations may block ion channels involved in ventricular de- and re-polarisation and prolong action potential duration. Reproductive studies in animals with netupitant do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, parturition or postnatal development. An increased incidence of positional foetal abnormalities of the limbs and paws, fused sternbrae and agenesis of accessory lung lobe were observed following daily administration of netupitant in rabbits at 10 mg/kg/day and higher during the period of organogenesis. In a pilot dose range finding study in rabbits, cleft palate, microphthalmia and aphakia were observed in four foetuses from one litter in the 30 mg/kg/day group. The relevance of these findings in humans is unknown. No data from animal studies with netupitant are available regarding placental transfer and lactation. Netupitant is not mutagenic.

#### Fosnetupitant

Daily intravenous administration of fosnetupitant in rats (at 3 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis produced delayed ossification of pubis. No effects on embryo-fetal development were observed with daily administration of up to 13 mg/kg fosnetupitant in rats (2 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy). Due to the limited systemic exposure to fosnetupitant in pregnant rats, it is not possible to provide an AUC-

based comparison of fosnetupitant exposure in rats and humans. An increase in resorptions was observed with daily intravenous administration of fosnetupitant at 6 mg/kg/day and higher in rabbits (9 times the human AUC for fosnetupitant and 0.4 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during the period of organogenesis. No effects were observed in rabbits at 3 mg/kg/day (5.4 times the human AUC for fosnetupitant and 0.4 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy). Daily intravenous administration of 39 mg/kg fosnetupitant in rats (3 times the AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy) during organogenesis through lactation produced lower bodyweight in offspring at birth through maturation, and delayed physical development (pinna detachment, eye opening, and preputial separation). These effects were associated with maternal toxicity (reduced weight gain and food consumption). No effects occurred in offspring or dams at 13 mg/kg/day (2 times the human AUC for netupitant at the recommended single dose to be given with each cycle of chemotherapy).

#### Fosnetupitant–palonosetron combination

Intravenous and Intra-arterial administration in rabbits: for the clinical signs very slight to mild erythema were observed. No changes were noted at microscopic examination.

Paravenous administration (a non-intended clinical route/misapplication) in rabbits: for the clinical signs very slight to mild erythema and very slight oedema were observed. At microscopic examination chronic inflammation (from mild to moderate), epidermal hyperplasia (from minimal to mild) of dermis were reported.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Mannitol

Disodium edetate (E386)

Sodium hydroxide (E524) (for pH adjustment)

Hydrochloric acid (E507) (for pH adjustment)

### **6.2 Incompatibilities**

Akynzeo powder for concentrate for solution for infusion is incompatible with any solutions containing divalent cations (e.g.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), including Hartman's and lactated Ringer's solutions.

Akynzeo powder for concentrate for solution for infusion should not be infused simultaneously or mixed with other intravenous substances, additives or medicinal products unless compatibility has been demonstrated. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different medicinal products, the line should be flushed before and after infusion of Akynzeo with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

### **6.3 Shelf life**

5 years.

Store the reconstituted and diluted solution below 25°C.

The product should be diluted immediately after reconstitution. Chemical, physical and microbiological in-use stability after reconstitution and dilution has been demonstrated for 24 hours at 25°C.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.  
For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

#### **6.5 Nature and contents of container**

Single-dose 50 mL flint glass vials with 20 mm rubber stoppers and 20 mm aluminium cap seals.  
Pack of 1 vial.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Akynzeo must be reconstituted and then diluted prior to administration.

#### **Preparation of Akynzeo**

Step 1	Aseptically inject 20 mL 5% dextrose injection or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, into the vial. Ensure the solvent is added to the vial along the vial wall and not jetted in order to prevent foaming. Swirl the vial gently for 3 minutes. The powder should be dissolved before the solution is diluted in the infusion bag.
Step 2	Aseptically prepare an infusion vial or bag filled with 30 mL of 5% dextrose injection, or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.
Step 3	Dilution should occur immediately after reconstitution (according to Step 1). Aseptically withdraw the entire volume of reconstituted solution from the AKYNZEO vial and transfer it into the infusion vial or bag containing 30 mL of 5% dextrose injection or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to yield a total volume of 50 mL.
Step 4	Gently invert the vial or bag until complete dissolution.
Step 5	Before administration, inspect the final diluted solution for particulate matter and discolouration. Discard the vial or bag if particulates and/or discolouration are observed.

Akynzeo must not be reconstituted or mixed with solutions for which physical and chemical compatibility has not been established (see section 6.2).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1001/003

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 27 May 2015  
Date of latest renewal: 9 January 2020

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to medical prescription.

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion  
fosnetupitant/palonosetron

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial contains fosnetupitant chloride hydrochloride equivalent to 235 mg of fosnetupitant, which corresponds to 197.5 mg of netupitant, and palonosetron hydrochloride equivalent to 0.25 mg of palonosetron.

After reconstitution and dilution, 1 ml of solution contains 4.7 mg fosnetupitant, which corresponds to 3.95 mg of netupitant, and 0.005 mg palonosetron.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide and hydrochloric acid.  
See package leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Powder for concentrate for solution for infusion  
1 vial

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Intravenous use after reconstitution and dilution.  
Single use only.  
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.  
After reconstitution and dilution: 24 hours below 25°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1001/003

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR THE IMMEDIATE PACKAGING  
VIAL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion  
fosnetupitant/palonosetron

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial contains fosnetupitant chloride hydrochloride equivalent to 235 mg of fosnetupitant, which corresponds to 197.5 mg of netupitant, and palonosetron hydrochloride equivalent to 0.25 mg of palonosetron.

After reconstitution and dilution, 1 ml of solution contains 4.7 mg fosnetupitant, which corresponds to 3.95 mg of netupitant, and 0.005 mg palonosetron.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide and hydrochloric acid.  
See package leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Powder for concentrate for solution for infusion  
1 vial

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

IV use after reconstitution and dilution  
Single use only.  
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE  
STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

After reconstitution and dilution: 24 hours below 25°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1001/003

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package Leaflet: Information for the patient

### Akynzeo 235 mg/0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion fosnetupitant/palonosetron

**Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### What is in this leaflet

1. What Akynzeo is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Akynzeo
3. How Akynzeo is given
4. Possible side effects
5. How Akynzeo is stored
6. Contents of the pack and other information

#### 1. What Akynzeo is and what it is used for

##### What Akynzeo is

Akynzeo contains two medicines ('active substances') called:

- fosnetupitant
- palonosetron.

##### What Akynzeo is used for

Akynzeo is used to help prevent adults with cancer feeling sick (nausea) or being sick (vomiting) while having cancer treatment called 'chemotherapy'.

##### How Akynzeo works

Chemotherapy medicines can cause the body to release substances called serotonin and substance P. This stimulates the vomiting centre in the brain, making you feel or be sick. The medicines in Akynzeo attach to the receptors in the nervous system through which serotonin and substance P work: fosnetupitant which is converted to netupitant (an NK<sub>1</sub> receptor antagonist) in your body blocks the receptors for substance P, and palonosetron (a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist) blocks certain receptors for serotonin. By blocking the actions of substance P and serotonin in this way, the medicines help prevent the stimulation of the vomiting centre and the resulting sickness.

#### 2. What you need to know before you are given Akynzeo

##### You should not be given Akynzeo if:

- you are allergic to fosnetupitant, netupitant or palonosetron, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given this medicine.
- you are pregnant.

##### Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before being given Akynzeo if:

- you have liver problems
- you have a blockage in your gut or you have had constipation in the past
- you or one of your close relatives has ever had a heart problem called 'QT interval prolongation'
- you have any other heart problems
- you have been told you have an imbalance of minerals in your blood such as potassium and magnesium that has not been corrected.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before being given Akynzeo.

### **Children and adolescents**

Akynzeo should not be given to children and adolescents under 18 years.

### **Other medicines and Akynzeo**

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking any of the following medicines:

- medicines for depression or anxiety called SSRIs (selective serotonin re-uptake inhibitors) - such as fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram or escitalopram
- medicines for depression or anxiety called SNRIs (serotonin noradrenaline re-uptake inhibitors) - such as venlafaxine or duloxetine.

Also tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking any of the following medicines as your doctor may need to change the dose of these other medicines:

- medicines that might cause abnormal heartbeat such as amiodarone, nicardipine, quinidine, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine or domperidone
- medicines with a narrow therapeutic range that are primarily metabolized by CYP3A4, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, or quinidine
- some chemotherapy medicines - such as docetaxel or etoposide
- erythromycin - to treat bacterial infections
- midazolam - a sedative used to treat anxiety
- dexamethasone - can be used to treat feeling and being sick
- ketoconazole - to treat Cushing's syndrome
- rifampicin - to treat tuberculosis (TB) and other infections.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before being given Akynzeo.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before being given this medicine.

You should not be given Akynzeo if you are pregnant or if you are a woman of childbearing potential not using contraception.

Do not breast-feed if you are being given Akynzeo. This is because it is not known whether the medicine passes into breast milk.

## Driving and using machines

You may feel dizzy or tired after being given Akynzeo. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

This medicine contains 24.8 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 1.24% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult. If reconstituted and diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, the final solution contains approximately 202 mg of sodium per dose. This is equivalent to 10.1% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

## 3. How Akynzeo is given

The recommended dose of Akynzeo is one vial (each vial contains 235 mg of fosnetupitant and 0.25 mg of palonosetron) on Day 1 of your chemotherapy.

- The powder is reconstituted and diluted before use.
- Akynzeo is given to you by a doctor or nurse
- Akynzeo is given as a drip into a vein (intravenous infusion) about 30 minutes before you start your chemotherapy treatment.

Your doctor will ask you to take other medicines including a corticosteroid (such as dexamethasone) to prevent you feeling and being sick. Check with your doctor or nurse if you are not sure.

## If you stop being given Akynzeo

Akynzeo is given to help prevent you feeling and being sick when you are having chemotherapy. If you do not want to be given Akynzeo, discuss this with your doctor. If you decide not to be given Akynzeo (or another similar medicine), your chemotherapy is likely to make you feel and be sick.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

## 4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

### Serious side effects

Stop being given Akynzeo and tell your doctor straight away if you notice the following serious side effect - you may need urgent medical treatment:

**Very rare** (may affect up to 1 in 10,000 people)

- severe allergic reaction – signs include hives, skin rash, itching, difficulty breathing or swallowing, swollen mouth, face, lips, tongue or throat and sometimes a drop in blood pressure.

### Other side effects

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects:

**Common** (may affect up to 1 in 10 people)

- headache
- constipation
- feeling tired.

**Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people)

- hair loss
- lack of energy (feeling weak)

- decreased appetite
- high blood pressure
- raised, itchy rash on the skin (hives)
- problems with the muscles in your heart (cardiomyopathy)
- spinning sensation (vertigo), feeling dizzy or trouble sleeping (insomnia)
- stomach problems including stomach discomfort, feeling bloated, nausea, pain, indigestion, hiccups, wind or diarrhoea
- high levels of certain enzymes, including blood alkaline phosphatase and liver transaminases (shown in blood tests)
- high levels of creatinine - which measures kidney function (shown in blood tests)
- ECG (electrocardiogram) problems (called ‘QT and PR interval prolongation’, ‘conduction disorder’, ‘tachycardia’ and ‘atrioventricular block first degree’)
- low levels of ‘neutrophils’ - a kind of white blood cell which fight infections (shown in blood tests)
- high level of white blood cells (shown in blood tests).

**Rare** (may affect up to 1 in 1,000 people)

- back pain, joint pain
- feeling hot, reddening of the face or other areas of the skin (feeling flushed)
- itchy skin rash
- feeling drowsy
- sleep problems
- ring in the ear
- vomiting
- low blood pressure
- chest pain (not related to the heart)
- numbness, blurred vision
- sudden nervous breakdown, change in mood
- infection and inflammation in the bladder (cystitis)
- haemorrhoids
- conjunctivitis (a type of eye inflammation)
- low level of potassium (shown in blood tests)
- modifications (or disturbances) in heart rhythm
- heart valve disorder (mitral valve incompetence)
- coating of the tongue, difficulty swallowing, dry mouth, belching, abnormal taste after medicine intake
- decreased blood flow to the heart muscle (myocardial ischemia)
- high levels of creatine phosphokinase//creatinine phosphokinase MB - which indicates sudden decreased blood flow to the heart muscle (shown in blood tests)
- high levels of troponin - which indicates heart muscle dysfunction (shown in blood tests)
- high levels of the pigment bilirubin - which indicates liver dysfunction (shown in blood tests)
- high levels of myoglobin – which indicates muscle injury (shown in blood tests)
- high levels of blood urea – which indicates kidney dysfunction (shown in blood tests)
- high level of ‘lymphocytes’– type of white blood cell which help the body fight disease (shown in blood tests)
- low level of white blood cells (shown in blood tests)
  - ECG (electrocardiogram) problems (called ‘ST segment depression’, ‘ST-T segment abnormal’ ‘bundle branch block right/left’, and ‘atrioventricular block second degree’)

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly [via the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Akynzeo

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- The total time from reconstitution to the start of the infusion should not exceed 24 hours. Store the reconstituted solution and the final diluted solution below 25°C.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

### What Akynzeo contains

- The active substances are fosnetupitant and palonosetron. Each vial contains 235 mg of fosnetupitant and 0.25 milligrams of palonosetron.
- The other ingredients are mannitol, disodium edetate (E386), sodium hydroxide (E524), hydrochloric acid diluted (E507) (for pH adjustment).

### What Akynzeo looks like and contents of the pack

Akynzeo powder for concentrate for solution for infusion is a sterile, white to off-white lyophilized powder and is supplied in a pack of one Type I glass vial with chlorobutyl siliconised rubber stopper and aluminium cap. Each vial contains one dose.

Pack of 1 vial.

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**  
Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Lietuva**  
PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

**България**  
Angelini Pharma Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 975 13 95

**Luxembourg/Luxemburg**  
Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Česká republika**  
Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: (+420) 546 123 111

**Magyarország**  
Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel.: + 36 1 336 1614

**Danmark**

**Malta**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Deutschland**

RIEMSER Pharma GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

**France**

Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: +43-5-9-606-0

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 70 28 200

**Portugal**

OM Pharma  
Tel: +351 21 470 85 00

**România**

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl  
Tel: +40 21 331 67 67

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Tel: +421 2 5920 7320

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh./Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00

**United Kingdom**

Chugai  
Tel: +44 1748 827 276

**This leaflet was last revised in**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website  
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Instructions of how to reconstitute and dilute AKYNZEO 235 mg/0.25 mg

### Preparation of Akynzeo

Step 1	Aseptically inject 20 mL 5% dextrose injection or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, into the vial. Ensure the solvent is added to the vial along the vial wall and not jetted in order to prevent foaming. Swirl the vial gently for 3 minutes. The powder should be dissolved before the solution is diluted in the infusion bag.
Step 2	Aseptically prepare an infusion vial or bag filled with 30 mL of 5% dextrose injection, or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.
Step 3	Dilution should occur immediately after reconstitution (according to Step 1). Aseptically withdraw the entire volume of reconstituted solution from the AKYNZEO vial and transfer it into the infusion vial or bag containing 30 mL of 5% dextrose injection or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to yield a total volume of 50 mL.
Step 4	Gently invert the vial or bag until complete dissolution.
Step 5	Before administration, inspect the final diluted solution for particulate matter and discoloration. Discard the vial or bag if particulates and/or discoloration are observed.

The reconstituted and diluted final solution is stable for 24 hours at 25°C.

Parenteral medicines should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration whenever solution and container permit.

The appearance of the reconstituted solution is the same as the appearance of the diluent.

Discard any remaining solution and waste material. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The medicinal product must not be reconstituted or mixed with solutions for which physical and chemical compatibility has not been established (see Summary of Product Characteristic (SmPC), section 6.2).

ANNEX I  
製品特性概要 (SmPC)

## 1. 医薬品名

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末

## 2. 成分・含有量

1 バイアル中に、ホスネツピタントとして 235 mg (ネツピタント 197.5 mg に相当) のホスネツピタント塩化物塩酸塩及びパロノセトロンとして 0.25 mg のパロノセトロン塩酸塩を含有する。

溶解及び希釈後は、溶液 1 mL 中にホスネツピタント 4.7 mg (ネツピタント 3.95 mg に相当) 及びパロノセトロン 0.005 mg を含有する。

### 添加物の既知の作用

1 バイアル中に約 24.8 mg のナトリウムを含有する。

9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液で溶解及び希釈後は、最終溶液中に約 202 mg のナトリウムを含有する。

添加物の一覧については、6.1 項を参照すること。

## 3. 剤形

点滴溶液用濃縮粉末

白色～灰白色のアモルファス粉末

## 4. 臨床特性

### 4.1 効能・効果

Akynzeo の成人に対する適応は以下のとおりである。

- 高度催吐性抗悪性腫瘍薬 (シスプラチンを含む) 投与に伴う急性及び遅発性の悪心及び嘔吐の予防
- 中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に伴う急性及び遅発性の悪心及び嘔吐の予防

### 4.2 用法・用量

#### 用量

本剤の推奨用量は 235 mg/0.25 mg (1 バイアルの粉末に含まれる量, 溶解及び希釈する) であり, 各化学療法サイクルの開始約 30 分前から, 30 分かけて点滴静注する (6.6 項参照)。

本剤を完全に投与するため, 点滴静注終了時に同じキャリア液で静注ラインを洗浄すること。

ホスネツピタント/パロノセトロン塩酸塩配合剤とデキサメタゾンを併用する場合は, デキサメタゾンの推奨経口量を約 50%減量すること [4.5 項及び 5.1 項 (臨床試験における投与スケジュール) 参照]。

#### 特別な患者集団

##### *高齢者*

高齢者に対する本剤の用量調節は不要である。75 歳以上の患者では各有効成分の半減期が長く, 本剤の使用経験が少ないため, 本剤の使用には注意が必要である。

### 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する患者に対して本剤の用量調節は不要と考えられる。ネツピタントの腎排泄はごくわずかである。軽度から中等度の腎機能障害はパロノセトロン<sup>®</sup>の薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさない。パロノセトロン<sup>®</sup>静脈内投与時の総全身曝露量は、健康成人と比較して重度の腎機能障害患者で約 28%高かった。血液透析を必要とする末期腎疾患患者に関して、パロノセトロン<sup>®</sup>又はネツピタントの薬物動態は検討されておらず、ホスネツピタント<sup>®</sup>/パロノセトロン<sup>®</sup>塩酸塩配合剤の有効性又は安全性に関するデータはない。そのため、これらの患者に対する使用を避けること。

### 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが 5～8）を有する患者に対して本剤の用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child Pugh スコアが 9 以上）を有する患者に関するデータは限られており、本剤の使用に伴いネツピタントの曝露量が増加する可能性があるため、これらの患者では慎重に本剤を使用すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

### 小児集団

生後 1 ヶ月から 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、小児集団に関するデータはない。

### 用法

本剤は静脈内投与すること。静脈内投与は点滴静注により 30 分かけて行うことが望ましい（6.6 項参照）。

投与前の溶解方法及び希釈方法については、6.6 項を参照すること。

## 4.3 禁忌

各有効成分又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対する過敏症

妊娠（4.6 項参照）

## 4.4 特別な警告及び使用上の注意

### 便秘

パロノセトロン<sup>®</sup>により大腸通過時間が延長する可能性があるため、本剤の投与後は便秘の既往歴又は亜急性腸閉塞の徴候がある患者を観察すること（4.8 項参照）。

### セロトニン症候群

5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬の単独使用又は他のセロトニン作用薬[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) を含む] との併用によるセロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群様症状がないか患者を適切に観察すること（4.8 項参照）。

### QT 延長

健康成人男女を対象に、ネツピタント 200 mg 又は 600 mg 経口投与をそれぞれパロノセトロン 0.5 mg 又は 1.5 mg 経口投与と併用する心電図試験を行った。本試験において心電図パラメータに臨床的に重要な影響は認められず、プラセボ及びベースラインの補正 QTc 間隔の最大点推定値は、治療量を超える用量（ネツピタント 600 mg 及びパロノセトロン 1.5 mg）を投与してから 16 時間後に認められた 7.0 ms（95%信頼区間の片側上限値：8.8 ms）であった。プラセボ及びベースラインの補正 QTcI の点推定値の 95%信頼区間上限値は、本剤投与後 2 日間にわたってすべての評価時点で常に 10 ms 以内であった。

しかし、ネツピタント／パロノセトロン塩酸塩配合剤は 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を含有するため、QT 間隔を延長させる医薬品との併用及び QT 間隔延長を発現したか発現する可能性がある患者での使用には注意が必要である。こうした患者には、QT 延長、電解質異常、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、伝導障害の既往歴又は家族歴がある患者や、抗不整脈薬をはじめとする QT 延長又は電解質異常を引き起こす医薬品を服用中の患者が含まれる。低カリウム血症及び低マグネシウム血症は投与前に治療すること。

別の化学療法に伴う悪心又は嘔吐でない限り、化学療法施行後は悪心及び嘔吐の予防に本剤を使用しないこと。

化学療法施行後に発現した悪心及び嘔吐の治療に本剤を使用しないこと。

重度の肝機能障害患者に関するデータは限られているため注意が必要である。

主に CYP3A4 により代謝され、かつ治療域が狭い経口薬を併用している患者では、本剤を慎重に使用すること（4.5 項参照）。

#### CYP3A4 基質である化学療法薬

ネツピタントは中程度の CYP3A4 阻害薬であり、CYP3A4 基質である化学療法薬（ドセタキセルなど）の曝露量を増加させる可能性がある（4.5 項参照）。そのため、CYP3A4 基質である化学療法薬（イリノテカンを含む）について、毒性が増加しないか患者を観察すること。また、ネツピタントは、CYP3A4 によって代謝されることで活性化する化学療法薬の有効性にも影響する可能性がある。

#### 添加剤

本剤は 1 バイアル中に約 24.8 mg のナトリウムを含有するが、これは WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量（2 g）の 1.24% に相当する。

9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液で溶解及び希釈後は、1 回投与量の最終溶液中に約 202 mg のナトリウムを含有するが、これは WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量（2 g）の 10.1% に相当する。

## 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

### 薬物動態学的相互作用

ホスネツピタントは静脈内投与後、速やかにネツピタントに変換される。静脈内投与したホスネツピタントと他の医薬品との相互作用は、経口投与したネツピタントと相互作用を起こす有効成分に生じる可能性がある。ネツピタントを経口投与した試験及びホスネツピタントを静脈内投与した試験から得られた情報を以下に示す。

ヒトにおいて、ネツピタントは主に CYP3A4 を介した肝代謝により排泄され、腎排泄はごくわずかである。ネツピタントは 300 mg の用量で、ヒトにおいて CYP3A4 の基質かつ中程度の阻害作用を有する。パロノセトロンは腎排泄と代謝の両方の経路によって体内から排泄され、後者は複数の CYP 酵素を介している。パロノセトロンは主に CYP2D6 により代謝され、CYP3A4 及び CYP1A2 アイソザイムによるわずかな関与が認められる。In vitro 試験によれば、パロノセトロンは臨床上意味のある濃度でシトクロム P450 分子種を抑制又は誘導もしない。

### ネツピタント経口投与とパロノセトロン経口投与との相互作用

ネツピタント経口投与とパロノセトロン経口投与との間で、臨床上意味のある薬物動態学的相互作用は認められていない。

## CYP3A4 基質との相互作用

### デキサメタゾン

ネツピタント 300 mg の単回経口投与又はホスネツピタント 235 mg の単回静脈内投与とデキサメタゾン (Day 1 に 20 mg を投与後, Day 2~4 に 8 mg を 1 日 2 回投与) を併用したとき, デキサメタゾンの曝露量が時間及び用量依存的に有意に増加した. ネツピタント 300 mg 又はホスネツピタント 235 mg との併用投与により, デキサメタゾンの  $AUC_{84-\infty}$  (Day 4) は 2.4 倍に増加した. デキサメタゾンとの併用投与ではネツピタントの薬物動態プロファイルに変化はなかった.

そのため, ホスネツピタント/パロノセトロン塩酸塩配合剤とデキサメタゾンを併用する場合は, デキサメタゾンの推奨経口量を約 50%に減量すること (4.2 項参照).

### 化学療法薬 (ドセタキセル, エトポシド, シクロホスファミド)

ネツピタント/パロノセトロンカプセル剤と併用投与したとき, ドセタキセル及びエトポシドの曝露量はそれぞれ 37%及び 21%増加した. ネツピタントの併用投与後, シクロホスファミドに一貫した影響は認められなかった.

### 経口避妊薬

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 の単回経口投与と併用したとき, ネツピタント/パロノセトロンカプセル剤はエチニルエストラジオールの AUC に有意に影響せず, レボノルゲストレルの AUC を 1.4 倍増加させたことから, ネツピタント/パロノセトロンカプセル剤はホルモン避妊薬の有効性に対して臨床的に影響する可能性は低い. ネツピタント及びパロノセトロン薬物動態に意味のある変化は認められなかった.

### エリスロマイシン及びミダゾラム

経口ネツピタントと併用投与したとき, エリスロマイシン及びミダゾラムの曝露量はそれぞれ約 1.3 倍及び 2.4 倍増加した. これらの影響は臨床的に重要ではないと判断された. ネツピタントの薬物動態プロファイルは, ミダゾラム又はエリスロマイシンとの併用投与の影響を受けなかった. ネツピタント/パロノセトロン塩酸塩配合剤と併用する場合, ミダゾラム又は CYP3A4 により代謝される他のベンゾジアゼピン系薬剤 (アルプラゾラム, トリアゾラム) の血漿中濃度増加による潜在的な影響を考慮すること.

### セロトニン作用薬 (SSRI 及び SNRI など)

5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬及び他のセロトニン作用薬 (fluoxetine, パロキセチン, セルトラリン, フルボキサミン, citalopram 又はエスシタロプラムなどの SSRI, ベンラファキシン又はデュロキセチンなどの SNRI を含む) の併用後にセロトニン症候群が報告されている (4.4 項参照).

### Akynzeo の薬物動態に対する他の医薬品の影響

ネツピタントは主に CYP3A4 により代謝されるため, CYP3A4 の活性を阻害又は誘導する医薬品と併用するとネツピタントの血漿中濃度に影響が生じる可能性がある. したがって, 強い CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾールなど) との併用は慎重に行い, 強い CYP3A4 誘導薬 (リファンピシンなど) との併用は避けること. また, 主に CYP3A4 により代謝される治療域が狭い経口薬 (シクロスポリン, タクロリムス, シロリムス, エベロリムス, alfentanil, diergotamine, エルゴタミン, フェンタニル, キニジンなど) を併用している患者では, 本剤を慎重に使用すること.

### ケトコナゾール及びリファンピシンの影響

CYP3A4 阻害薬ケトコナゾールをネツピタント/パロノセトロンカプセル剤の経口投与と併用したとき, 本剤の単独投与に比べてネツピタントの AUC が 1.8 倍, C<sub>max</sub> が 1.3 倍上昇した. パロノセトロン薬物動態はケトコナゾール併用の影響を受けなかった.

CYP3A4 誘導薬リファンピシンを本剤の経口投与と併用したとき、ネツピタントの AUC が 5.2 倍、 $C_{max}$  が 2.6 倍低下した。パロノセトロン<sup>®</sup>の薬物動態はリファンピシン併用の影響を受けなかった。したがって、強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）との併用は慎重に行い、強い CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）との併用は避けること。

#### その他の相互作用

ホスネツピタント／パロノセトロン点滴溶液用濃縮粉末が P-gp 基質である医薬品と相互作用を起こす可能性は低い。ネツピタントは P-gp 基質ではない。12 日間のジゴキシリン投与レジメンの Day 8 にネツピタントを投与したとき、ジゴキシリンの薬物動態に変化はなかった。

ネツピタント及びその代謝物が排出トランスポーターである BCRP 及びグルクロン酸抱合アイソザイム UGT2B7 を阻害する可能性は低く、阻害が起こったとしても臨床的な意義はわずかである。

*In vitro* データからネツピタントが UGT2B7 を阻害することが確認されているが、臨床環境での程度影響するかは確立されていない。この酵素の経口基質薬（ジドブジン、バルプロ酸、モルヒネなど）とネツピタントの併用は慎重に行うことが望ましい。

*In vitro* データから、ネツピタントが排出トランスポーターである BCRP を阻害することが示唆されている。この作用の臨床的な意義は確立されていない。

*In vitro* データから、ネツピタントが P-gp 阻害薬であることが確認されている。健康成人を対象とした試験において、ネツピタントは P-gp 基質であるジゴキシリンの曝露量には影響しないが、ジゴキシリンの  $C_{max}$  を 1.09 倍上昇させた（90% CI：0.9～1.31）。癌患者、特に腎機能に異常がある患者では、この作用がより顕著となり臨床的意義を持つ可能性が否定できないため、ジゴキシリン又はその他の P-gp 基質（ダビガトラン、コルヒチンなど）とネツピタントの併用は慎重に行うことが望ましい。

#### 薬力学的相互作用

本剤は、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬パロノセトロンを含有する。そのため、QT 間隔を延長させる医薬品（レボフロキサシン、アミトリプチリン、alfuzosin、アジスロマイシン、三酸化ヒ素など）との併用には注意が必要である（4.4 項参照）。

また、ホスネツピタント／パロノセトロンと低カリウム血症を引き起こすことが知られている医薬品（アンピシリン、サルブタモール、テルブタリン、フロセミド、チアジド系薬剤など）又は徐脈を引き起こすことが知られている医薬品（β 遮断薬、ベラパミル、ジルチアゼム、digitalis、抗不整脈薬など）との併用は慎重に行うこと。

## 4.6 受胎能、妊娠及び授乳

### 妊娠可能な女性／女性の避妊

妊娠可能な女性は、ホスネツピタント／パロノセトロン点滴溶液用濃縮粉末の投与期間中は避妊すること。投与を開始する前に、閉経前の女性全員に対して妊娠検査を行うこと。投与中及び本剤の投与終了 1 ヶ月後まで、妊娠可能な女性は有効な避妊法を用いることとする。

### 妊娠

#### ホスネツピタント

妊婦に対し、ホスネツピタント又はネツピタントを使用したデータはない。動物試験からは、安全域のない催奇形作用（ウサギ）を含む生殖毒性が確認されている（5.3 項参照）。

#### パロノセトロン

妊婦に対し、パロノセトロンを使用したデータはない。動物試験からは、生殖毒性についてパロノセトロンの直接又は間接的な有害作用は認められていない（5.3 項参照）。

妊娠中は本剤の使用は禁忌である（4.3 項参照）。

#### 授乳

ヒト乳汁中へのパロノセトロン又はネツピタントの移行性は不明である。新生児／乳児に対するリスクは否定できない。授乳中は本剤の使用を避け、本剤の投与中及び最終投与後 1 ヶ月間は授乳を中止すること。

#### 受胎能

##### ホスネツピタント

動物試験では受胎能に対する影響は認められていない。

##### パロノセトロン

ラットを用いた試験で精上皮の変性が認められている（5.3 項参照）。

### 4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

本剤は自動車運転能力及び機械操作に対して中程度影響する。浮動性めまい、傾眠又は疲労を引き起こす可能性があるため、そのような症状が現れた場合は自動車運転、又は機械操作を控えるよう患者に指導すること。

### 4.8 副作用

#### 安全性プロファイルの要約

本剤で高頻度に報告された副作用は、頭痛（3.6%）、便秘（3.0%）及び疲労（1.2%）であった。このうち重篤な副作用はなかった。

#### 副作用の要約表

以下に MedDRA の器官別大分類及び発現頻度別に副作用を一覧表示する。

発現頻度は以下の定義により分類した：

極めて高頻度（10 名中 1 名以上）

高頻度（100 名中 1 名以上～10 名中 1 名未満）

低頻度（1000 名中 1 名以上～100 名中 1 名未満）

まれ（10000 名中 1 名以上～1000 名中 1 名未満）

極めてまれ（10000 名中 1 名未満）

頻度不明（入手したデータから推定できない）

表 1： 副作用

器官別大分類	高頻度	低頻度	まれ
感染症および寄生虫症			膀胱炎
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	白血球減少症
		白血球増加症	リンパ球増加症
代謝および栄養障害		食欲減退	低カリウム血症
精神障害		不眠症	急性精神病
			気分変化
			睡眠障害
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	感覚鈍麻
			傾眠
眼障害			結膜炎
			霧視
耳および迷路障害		回転性めまい	耳鳴
心臓障害		第一度房室ブロック	不整脈
		心筋症	第二度房室ブロック
		伝導障害	左脚ブロック
		頰脈	右脚ブロック
			僧帽弁閉鎖不全症
			心筋虚血
			心室性期外収縮
血管障害		高血圧	潮紅
			低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		しゃっくり	
胃腸障害	便秘	腹部膨満	口内乾燥
		腹痛	嚥下障害
		下痢	おくび
		消化不良	痔核
		鼓腸	舌苔
		悪心	嘔吐
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	紅斑
		蕁麻疹	そう痒症
			発疹
筋骨格系および結合組織障害			背部痛
			四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	無力症	熱感
			非心臓性胸痛
			製品の異味
臨床検査		肝トランスアミナーゼ上昇	血中ビリルビン増加
		血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
		血中クレアチニン増加	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加
		心電図 QT 延長	血中尿素増加
			心電図 ST 部分下降
			心電図 ST-T 部分異常
			血中ミオグロビン増加
			好中球数増加
		トロポニン増加	

製造販売後データにおいて、副作用プロファイルは臨床試験で認められた副作用プロファイルとおおむね類似している。

## 特定の副作用に関する叙述

ネツピタント：

用量固定配合剤の新たな成分ネツピタントに起因する高頻度の副作用は報告されていない。

パロノセトロン：

パロノセトロン 0.75 mg の投与により、入院を必要とする宿便を伴う便秘が複数報告されている。

また、パロノセトロン経口投与の副作用として眼部腫脹、呼吸困難及び筋肉痛が報告されているが、ネツピタント／パロノセトロン塩酸塩配合剤の開発中には認められていない。これらの副作用はすべて低頻度であった。

極めてまれに、パロノセトロン静脈内投与によりアナフィラキシー、アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応及びショックが製造販売後に報告されており、その徴候として蕁麻疹、そう痒、血管浮腫、低血圧、咽喉絞扼感、胸部絞扼感、呼吸困難、意識消失などがあげられる。

パロノセトロンの単独投与でセロトニン症候群が報告されており、その徴候として振戦、激越、発汗、ミオクローヌス動作、筋緊張亢進、発熱などがあげられる。

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末の安全性プロファイルは、Akynzeo 300 mg/0.5 mg 硬カプセルで認められた安全性プロファイルと類似していた。

## 本剤との関連性が疑われる副作用の報告

医薬品の販売承認後に、医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。

医療従事者は、[Appendix V](#)に示す国の報告システムを介して、本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう求められる。

## 4.9 過量投与

ネツピタント 600 mg の経口投与をパロノセトロン 1.50 mg と併用した健康成人での使用経験によると、過量投与の急性症状として頭痛、浮動性めまい、便秘、不安、動悸、多幸気分及び下肢の疼痛が生じる可能性がある。過量投与が生じた場合は本剤の投与を中止し、全身支持療法及び患者の観察を行うこと。ネツピタント及びパロノセトロンは制吐作用があることから、医薬品による催吐処置は奏効しない可能性がある。これまでに透析試験は実施されていないが、パロノセトロン及びネツピタントは分布容積が大きいいため、透析が本剤の過量投与に対する効果的な治療である可能性は低い。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類名：鎮吐薬と制嘔吐薬，セロトニン（5-HT<sub>3</sub>）拮抗薬，ATC コード：A04AA55

#### 作用機序

ネツピタントは、ヒトサブスタンス P／ニューロキニン 1 (NK<sub>1</sub>) 受容体の選択的拮抗薬である。

ホスネツピタントはネツピタントのプロドラッグであり、静脈内投与後、速やかにネツピタントに変換される（5.2 項参照）。

パロノセトロンは、5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して強い結合親和性を有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であり、その他の受容体に対する親和性はほとんど又は全くない。化学療法薬は、小腸の腸クロム親和性

細胞からのセロトニンの放出を刺激し、悪心及び嘔吐を引き起こす。セロトニンはその後、迷走神経の求心枝に位置する 5-HT<sub>3</sub> 受容体を活性化し、嘔吐反射を誘発する。

遅発性嘔吐は、サブスタンス P によるタキキニンファミリーのニューロキニン 1 (NK<sub>1</sub>) 受容体（中枢及び末梢神経系に広く分布）の活性化と関連しているとされてきた。In vitro 及び in vivo 試験で示されているように、ネツピタントはサブスタンス P を介した反応を阻害する。

ネツピタントは血液脳関門を通過することが明らかになっており、ネツピタント 300 mg の投与後 6, 24, 48, 72 及び 96 時間の線条体における NK<sub>1</sub> 受容体占有率は、それぞれ 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0% 及び 76.0% であった。

#### 臨床的有効性及び安全性

ピボタル試験 2 試験において、本剤の経口投与とデキサメタゾンとの併用は、高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に伴う急性及び遅発性の悪心及び嘔吐を予防することが確認されている。

#### 高度催吐性抗悪性腫瘍薬 (HEC) 試験

患者 694 名が参加した多施設共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、比較対照試験において、シスプラチン（用量の中央値：75 mg/m<sup>2</sup>）を含む化学療法を受ける癌患者を対象に、ネツピタント及びパロノセトロン単回経口併用投与時の有効性及び安全性をパロノセトロン単回経口投与と比較した。ネツピタント 300 mg 及びパロノセトロン 0.5 mg の単回経口投与を受けた 135 名並びにパロノセトロン 0.5 mg の経口投与を受けた 136 名で本剤の有効性を評価した。

Akynzeo 群及びパロノセトロン 0.5 mg 群の投与レジメンを以下の表 2 に示す。

表 2： 経口制吐薬の投与レジメン – HEC 試験

投与レジメン	Day 1	Day 2～Day 4
Akynzeo	Akynzeo (ネツピタント 300 mg + パロノセトロン 0.5 mg) デキサメタゾン 12 mg	デキサメタゾン 8 mg 1 日 1 回
パロノセトロン	パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 20 mg	デキサメタゾン 8 mg 1 日 2 回

有効性の主要評価項目は、高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与開始後 120 時間（全期間）の嘔吐完全抑制 [CR (嘔吐性事象なし、レスキュー薬の使用なしと定義)] 率であった。

本試験の主な結果を以下の表 3 に要約する。

表 3： シスプラチン化学療法を受けた患者における投与群及び期間別の嘔吐抑制率

	Akynzeo N=135 %	パロノセトロン 0.5 mg N=136 %	p 値
主要評価項目			
嘔吐完全抑制 全期間 <sup>§</sup>	89.6	76.5	0.004
主な副次評価項目			
嘔吐完全抑制 急性期 <sup>‡</sup>	98.5	89.7	0.007
遅発期 <sup>†</sup>	90.4	80.1	0.018
催吐なし 急性期	98.5	89.7	0.007
遅発期	91.9	80.1	0.006
全期間	91.1	76.5	0.001
有意な悪心なし 急性期	98.5	93.4	0.050
遅発期	90.4	80.9	0.004
全期間	89.6	79.4	0.021

<sup>‡</sup>急性期：シスプラチン投与後 0～24 時間

<sup>†</sup>遅発期：シスプラチン投与後 25～120 時間

<sup>§</sup>全期間：シスプラチン投与後 0～120 時間

#### 中等度催吐性抗悪性腫瘍薬 (MEC) 試験

多施設共同，ランダム化，並行群間，二重盲検，実薬対照，優越性試験において，固形悪性腫瘍の治療としてアントラサイクリン+シクロホスファミドの初回投与を受ける予定の癌患者を対象に，本剤の単回経口投与の有効性及び安全性をパロノセトロン 0.5 mg の単回経口投与と比較した．本試験の実施当時，アントラサイクリン+シクロホスファミドを含む化学療法は中等度催吐性とみなされていたが，最近のガイドラインで高度催吐性に更新されている．

すべての患者がデキサメタゾンの単回経口投与を受けた．

表 4： 経口制吐薬の投与レジメン – MEC 試験

投与レジメン	Day 1	Day 2～Day 3
Akynzeo	Akynzeo (ネツピタント 300 mg + パロノセトロン 0.5 mg) デキサメタゾン 12 mg	制吐薬未投与
パロノセトロン	パロノセトロン 0.5 mg デキサメタゾン 20 mg	制吐薬未投与

サイクル 1 の完了後，患者は反復投与期間に移行し．サイクル 1 で割り付けられたのと同じ治療薬の投与を受ける選択肢を有した．反復投与のサイクル数は事前に決められた制限はなかった．合計 1450 名 (Akynzeo 群 725 名，パロノセトロン群 725 名) が治療薬の投与を受けた．このうち 1438 名 (98.8%) がサイクル 1 を終了し，1286 名 (88.4%) が反復投与期間に移行した．合計 907 名 (62.3%) が反復投与期間を終了し，最大サイクル数は 8 サイクルであった．

合計 724 名 (99.9%) がシクロホスファミドの投与を受けた。すべての患者がシクロホスファミドに加えて、ドキシソルビシン (68.0%) 又はエピルビシン (32.0%) の投与を受けた。

有効性の主要評価項目は、抗悪性腫瘍薬投与開始後 25～120 時間 (遅発期) の CR 率であった。本試験の主な結果を以下の表 5 に要約する。

表 5： アントラサイクリン+シクロホスファミド化学療法を受けた患者における投与群及び期間別の嘔吐抑制率 – サイクル 1

	Akynzeo N=724 %	パロノセトロン 0.5 mg N=725 %	p 値*
主要評価項目			
嘔吐完全抑制 遅発期 <sup>†</sup>	76.9	69.5	0.001
主な副次評価項目			
嘔吐完全抑制 急性期 <sup>‡</sup>	88.4	85.0	0.047
全期間 <sup>§</sup>	74.3	66.6	0.001
催吐なし			
急性期	90.9	87.3	0.025
遅発期	81.8	75.6	0.004
全期間	79.8	72.1	<0.001
有意な悪心なし			
急性期	87.3	87.9	N.S.
遅発期	76.9	71.3	0.014
全期間	74.6	69.1	0.020

\*p 値は、年齢群及び地域により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から算出。

<sup>‡</sup>急性期：アントラサイクリン+シクロホスファミド投与後 0～24 時間

<sup>†</sup>遅発期：アントラサイクリン+シクロホスファミド投与後 25～120 時間

<sup>§</sup>全期間：アントラサイクリン+シクロホスファミド投与後 0～120 時間

患者は引き続き、最大 7 サイクルの反復投与期間に移行した。反復投与期間に移行した患者では、Akynzeo の制吐作用は反復投与期間を通して維持された。

Functional Living Index-Emesis (FLIE) を用いて、患者の日常生活に対する悪心及び嘔吐の影響を評価した。日常生活に対して全般的に影響がなかった患者の割合は、Akynzeo 群 (78.5%) の方がパロノセトロン群 (72.1%) よりも 6.3%高かった (p = 0.005)。

#### 高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与を受けた患者を対象とした反復投与安全性試験

別の 1 試験では、化学療法 (カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ドキシソルビシンを含む) の初回及び反復投与を受けた合計 413 名が Akynzeo 群 (309 名) 又はアプレピタント及びパロノセトロン群 (104 名) に割り付けられた。すべてのサイクルを通して安全性及び有効性は維持された。

## 小児集団

欧州医薬品庁は、承認を取得した適応症における PIP の決定に基づき、化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する 1 つ以上の小児集団サブセットを対象とした Akynzeo の試験結果の提出義務を延期した。小児における使用については 4.2 項を参照すること。

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

#### ネツピタント

ヒトに対するネツピタントの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない。ネツピタントを静脈内投与した 2 試験のデータから、ヒトにおけるバイオアベイラビリティは 60% を超えると推定される。単回経口投与試験では、ネツピタントは投与後 15 分から 3 時間まで血漿中で測定可能であった。血漿中濃度は一次吸収過程をたどり、約 5 時間で  $C_{max}$  に達した。10 ~ 300 mg の用量で、 $C_{max}$  及び AUC パラメータに用量比を上回る増加が認められた。

ネツピタント 300 mg の単回経口投与を受けた健康成人 82 名において、ネツピタントの最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は  $486 \pm 268$  ng/mL (平均値  $\pm$  SD), 最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) の中央値は 5.25 時間, AUC は  $15032 \pm 6858$  h·ng/mL であった。併合解析では女性は男性よりもネツピタントの曝露量が高く、 $C_{max}$  が 1.31 倍, AUC が 1.02 倍高く, 半減期が 1.36 倍長かった。

高脂肪食の摂取後、ネツピタントの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  はそれぞれ 1.1 倍及び 1.2 倍上昇した。  
ホスネツピタント

健康成人及び癌患者に本剤を 30 分間かけて単回点滴静注内投与したとき、ホスネツピタントは点滴静注終了時に  $C_{max}$  に達し、みかけの消失半減期は 1 時間未満であった。点滴静注内投与の終了後 30 分以内に、ホスネツピタントの濃度は  $C_{max}$  の 1% 未満にまで低下した。ネツピタント及びパロノセトロン<sup>2</sup>の薬物動態パラメータは、Akynzeo 300 mg/0.5 mg 硬カプセルの投与後と同程度であった。

表 6： 健康成人 (HV) 及び癌患者における Akynzeo 点滴溶液用濃縮粉末単回投与後の PK パラメータ (平均値及び CV%)

		ホスネツピタント	ネツピタント	パロノセトロン <sup>2</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	HV	6431 (14)	841 (21)	2.1 (61)
	患者	3478 (45)	590 (28)	0.8 (35)
$t_{max}$ <sup>1</sup> (h)	HV	0.5 (0.25 - 0.5)	0.5 (0.5 - 0.4)	0.55
	患者	0.5 (0.5 - 0.6)	0.6 (0.5 - 4)	0.6 (0.5 - 6)
AUC (ng·h/mL)	HV	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	患者	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	HV	0.96 (57)	36.1 (19)	43 (32)
	患者	0.75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> 中央値 (最小値-最大値), <sup>2</sup> HV ではボラス静注

ホスネツピタントの  $C_{max}$  及び AUC は健康成人よりも患者の方が低かったが、ネツピタントの全身曝露量は同程度であった。

健康成人では、ホスネツピタントの投与量を 17.6 mg から 353 mg に増量したのに伴い、ホスネツピタントの全身曝露量が用量比例的に増加した。

## パロノセトロン

経口投与後、パロノセトロンは良好に吸収され、絶対アベイラビリティは97%に達する。健康成人において、緩衝液を用いて単回経口投与したときのパロノセトロンの最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) の平均値は、3.0~80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲で投与量に比例していた。

パロノセトロン 0.5 mg を単回経口投与した健康成人男女 36 名では、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) が  $0.81 \pm 1.66 \text{ ng/mL}$  (平均値  $\pm$  SD), 最高濃度血漿中到達時間 ( $T_{max}$ ) が  $5.1 \pm 1.7$  時間であった。女性 (18 名) は男性 (18 名) よりも AUC 平均値が 35%,  $C_{max}$  平均値が 26%高かった。化学療法の 1 時間前にパロノセトロン 0.5 mg を単回経口投与した癌患者 12 名では、 $C_{max}$  が  $0.93 \pm 0.34 \text{ ng/mL}$ ,  $T_{max}$  が  $5.1 \pm 5.9$  時間であった。AUC は癌患者の方が健康成人よりも 30%高かった。高脂肪食はパロノセトロン経口投与の  $C_{max}$  及び AUC に影響しなかった。

## 分布

### ネツピタント

癌患者にネツピタント 300 mg を単回経口投与したとき、ネツピタントの体内動態は 2-コンパートメントモデルで表され、全身クリアランスの推定中央値は 20.5 L/h で、分布容積は中央コンパートメントで大きかった (486 L)。ネツピタント並びにその主要代謝物 M1 及び M3 のヒト血漿蛋白結合率は、10~1500 ng/mL の濃度範囲で 99%を超えており、3 番目の主要代謝物 M2 の血漿蛋白結合率は 97%超であった。

### ホスネツピタント

健康成人及び患者におけるホスネツピタントの分布容積 ( $V_z$ ) の平均値  $\pm$  SD は、それぞれ  $124 \pm 76 \text{ L}$  及び  $296 \pm 535 \text{ L}$  であった。ホスネツピタントのヒト血漿蛋白結合率は、1  $\mu\text{M}$  で 92%, 10  $\mu\text{M}$  で 95%であり、遊離率は 5%~8%であった。

## パロノセトロン

パロノセトロンの分布容積は約  $8.3 \pm 2.5 \text{ L}/\text{kg}$  であり、パロノセトロンの約 62%が血漿蛋白と結合する。

## 生体内変換

### ネツピタント

ネツピタント 30 mg 以上の経口投与で、ヒト血漿中に 3 つの代謝物が検出されている (NETU の脱メチル体 : M1, NETU の N-オキシド体 : M2, NETU のヒドロキシメチル体 : M3)。In vitro 代謝試験により、ネツピタントの代謝には CYP3A4 並びに一部は CYP2D6 及び CYP2C9 が関与していることが示唆されている。ネツピタント 300 mg を単回経口投与したとき、投与後 96 時間における血漿中ネツピタント/放射能比の平均値は 0.13~0.49 であった。これらの比は時間依存的であり、投与後 24 時間を過ぎると値が緩やかに減少したことから、ネツピタントは速やかに代謝されることが示唆された。M1, M2 及び M3 の  $C_{max}$  の平均値はそれぞれ親化合物の約 11%, 47% 及び 16%であり、AUC は親化合物に対して M2 が最も低かった (14%) のに対し、M1 及び M3 の AUC はそれぞれ親化合物の約 29%及び 33%であった。動物の薬力学モデルにおいて、代謝物 M1, M2 及び M3 はいずれも薬理活性を有することが確認され、M3 の活性が最も強く、M2 の活性が最も低かった。

### ホスネツピタント

ホスネツピタントは in vivo で、代謝的加水分解により速やかにネツピタントに変換される。Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末を静脈内投与した患者では、ネツピタントとホスネツピタントの AUC 比から算出したネツピタントの曝露量はホスネツピタント曝露量の 17 倍であ

った。ネツピタントの代謝物 M1, M2 及び M3 は、変換されたネツピタントにより速やかに産生された。患者では、代謝物 M1, M2 及び M3 の AUC 比から算出した各代謝物の曝露量は、それぞれネツピタント曝露量の 32%, 21% 及び 28% であった。M1, M2 及び M3 の  $t_{max}$  の中央値は、それぞれ 12, 2 及び 12 時間であった。

#### パロノセトロン

パロノセトロンは複数の経路により排泄され、約 50% が 2 つの主要代謝物 N-オキシド-パロノセトロン及び 6-S-ヒドロキシ-パロノセトロンに変換される。これらのそれぞれの代謝物が有する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗活性は、パロノセトロンが有する活性の 1% に満たない。In vitro 代謝試験により、パロノセトロンの代謝には CYP2D6 並びに一部は CYP3A4 及び CYP1A2 が関与していることが示唆されている。しかし、CYP2D6 基質の Poor Metabolizer と Extensive Metabolizer との間で、臨床薬物動態パラメータに有意差は認められていない。

#### 消失

##### ネツピタント

本剤の経口投与後、ネツピタントは多次指数関数的に体内から排泄され、癌患者における消失半減期の平均値は 88 時間である。腎クリアランスは、ネツピタント関連物質の重要な排泄経路ではない。ネツピタントを経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は 1% 未満であり、尿及び糞便中の放射能回収率はそれぞれ 3.95% 及び 70.7% であった。

投与後 120 時間以内に、<sup>14</sup>C]-ネツピタントとして経口投与した放射能の約半分が尿及び糞便中に回収された。両経路による排泄は投与後 29~30 日目に完了すると推定された。

##### ホスネツピタント

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末を静脈内投与したとき、ホスネツピタントの血漿中濃度は双指数関数プロファイルに従って低下した。点滴静注終了後 30 分の時点で、ホスネツピタントの血漿中濃度の平均値は  $C_{max}$  の 1% 未満であった。

#### パロノセトロン

健康成人 6 名に <sup>14</sup>C]-パロノセトロン 0.75 mg を単回経口投与したとき、総放射能の 85%~93% が尿中、5%~8% が糞便中に排泄された。未変化体として尿中に排泄されたパロノセトロンの量は、投与量の約 40% に相当した。パロノセトロンの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、パロノセトロンカプセル剤 0.5 mg を投与した健康成人で  $37 \pm 12$  時間 (平均値  $\pm$  SD)、癌患者で  $48 \pm 19$  時間であった。パロノセトロン約 0.75 mg を単回静脈内投与したとき、健康成人におけるパロノセトロンの全身クリアランスは  $160 \pm 35$  mL/h/kg (平均値  $\pm$  SD)、腎クリアランスは  $66.5 \pm 18.2$  mL/h/kg であった。

#### 特別な患者集団

##### 肝機能障害

##### ネツピタント

軽度 (8 名)、中等度 (8 名) 及び重度 (2 名) の肝機能障害患者では、ネツピタントの最高濃度及び総曝露量は対応する健康成人に比べて高かったが、肝機能障害患者と健康成人の両方で顕著な個人差があった。ネツピタントの曝露量 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) は、対応する健康成人に比べて、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ 11%, 28% 及び 19% 高く、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 70%, 88% 及び 143% 高かった。そのため、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では本剤の用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者 (Child Pugh スコアが 9 以上) のデータは限られている。

## パロノセトロン

肝機能障害は、健康成人に比べてパロノセトロンの全身クリアランスに有意に影響を及ぼさない。重度の肝機能障害患者ではパロノセトロンの消失半減期の延長及び全身曝露量の平均値の上昇が認められるが、用量を減量する必要はない。

### 腎機能障害患者

#### ネツピタント

腎機能障害患者ではネツピタントを評価する特定の試験は実施されていない。ADME 試験では、すべてのネツピタント関連物質の尿中排泄率が 5%未満、未変化体の尿中排泄率がネツピタント投与量の 1%未満であったことから、単回投与後のネツピタント又は代謝物の蓄積はごくわずかと考えられる。また、母集団 PK 試験において、ネツピタントの PK パラメータと腎機能障害のマーカ一との間に相関は認められなかった。

#### パロノセトロン

軽度から中等度の腎機能障害は、パロノセトロンの PK パラメータに有意に影響を及ぼさない。重度の腎機能障害患者では、パロノセトロン静脈内投与時の総全身曝露量は、健康成人と比較して約 28%高かった。母集団 PK 試験では、クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が低い患者はパロノセトロンのクリアランスも低かったがパロノセトロンの曝露量に有意な変化をもたらすことはなかった。

そのため、腎機能障害を有する患者では用量を調節せずに本剤を投与することが可能である。末期腎疾患患者においてネツピタント又はパロノセトロンは評価されていない。

## 5.3 非臨床安全性データ

### パロノセトロン

非臨床試験での作用は、ヒトでの最高曝露量を大きく超えると考えられる曝露量で認められたものであり、臨床的な意義はほとんどなかった。非臨床試験において、パロノセトロンは、極めて高い濃度で、心室の脱分極及び再分極に関するイオンチャネルを遮断し、活動電位持続時間を延長する可能性が認められている。ラットを用いた 1 ヶ月の経口反復投与毒性試験では、パロノセトロンにより精上皮の変性が認められた。動物試験からは、妊娠、胚・胎児発生、分娩又は生後発育について直接又は間接的な有害作用は認められていない。胎盤通過性については、動物試験から限られたデータしか得られていない (4.6 項参照)。パロノセトロンに変異原性はない。高用量のパロノセトロン (各用量ともヒト臨床曝露量の 15 倍以上の曝露量) を 2 年間連日投与したところ、ラットで肝腫瘍、内分泌腺新生物 (甲状腺、下垂体、膵臓、副腎髄質) 及び皮膚腫瘍の発現率が上昇したが、マウスではこれら事象の発現率は上昇しなかった。発現機序は完全に解明されていないものの、高用量で発現したこと及び本剤はヒトにおいて単回使用を意図していることから、これらの所見に臨床的な意義はないと考えられる。

### ネツピタントの単独投与及びネツピタントとパロノセトロンの併用投与

安全性薬理試験並びに単回及び反復投与毒性試験に基づく非臨床試験での作用は、ヒト最高曝露量を超える曝露量で認められたものであり、臨床的な意義はほとんどなかった。ラット及びイヌにおいて、ネツピタントの反復投与後にリン脂質症 (泡沫状マクロファージ) が認められている。回復期間を経て、これらの作用は可逆的又は部分的に可逆的であった。これらの所見のヒトにおける意義は不明である。

非臨床試験において、ネツピタント及びその代謝物並びにパロノセトロンとの併用は、極めて高い濃度で心室の脱分極及び再分極に関与するイオンチャネルを遮断し、活動電位持続時間を延長する可能性が認められている。動物を用いたネツピタントの生殖発生毒性試験では、受胎能、分娩又は生後発育について直接又は間接的な有害作用は認められていない。妊娠ウサギの器官形成期にネツピタントを 10 mg/kg/day 以上の用量で連日投与したとき、胎児の四肢及び足の位置異常、胸骨分節融合及び肺副葉発育不全について発現率の増加が認められた。ウサギを用いた用量探索パイロット試験では、30 mg/kg/day 群の同腹仔の胎児 4 例に口蓋裂、小眼球症及び無水晶体眼が認められた。これらの所見のヒトにおける意義は不明である。胎盤通過性及び授乳については、ネツピタントの動物試験からデータは得られていない。ネツピタントに変異原性はない。

#### ホスネツピタント

妊娠ラットの胎児の器官形成期にホスネツピタントを連日静脈内投与（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 3 倍に相当する用量）したところ、恥骨の骨化遅延が認められた。ラットにホスネツピタントを最大 13 mg/kg（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 2 倍に相当する用量）まで連日投与したとき、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。妊娠ラットにおけるホスネツピタントの全身曝露量についてデータが限られているため、AUC に基づいてラットとヒトのホスネツピタント曝露量を比較することはできない。ウサギの器官形成期にホスネツピタントを 6 mg/kg/day（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホスネツピタントの AUC の 9 倍、ネツピタントの AUC の 0.4 倍に相当する用量）以上の用量で連日静脈内投与したところ、吸収胚の増加が認められた。3 mg/kg/day（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのホスネツピタントの AUC の 5.4 倍、ネツピタントの AUC の 0.4 倍に相当する用量）ではウサギに影響は認められなかった。ラットの器官形成期から授乳期にホスネツピタントを 39 mg/kg（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 3 倍に相当する用量）で連日静脈内投与したところ、出生から成熟までに出生児の低体重が認められたほか、身体発達（耳介展開、眼瞼開裂及び包皮分離）の遅延が認められた。これらの影響は、母体への毒性（体重増加の減少及び摂餌量の減少）と関連した。13 mg/kg/day（化学療法の各サイクルで単回投与されるヒト推奨用量でのネツピタントの AUC の 2 倍に相当する用量）では出生児又は母体に影響は認められなかった。

#### ホスネツピタントとパロノセトロンの併用

ウサギにおける静脈内及び動脈内投与：臨床的徴候として、ごく軽微から軽度の紅斑が認められた。顕微鏡検査で変化は認められなかった。

ウサギにおける静脈傍投与（意図していない臨床経路／誤用）：臨床的徴候として、ごく軽微から軽度の紅斑及びごく軽微な浮腫が認められた。顕微鏡検査で慢性的炎症（軽度から中等度）及び表皮過形成（軽微から軽度）が報告された。

## 6. 製剤特性

### 6.1 添加物一覧

マンニトール

エデト酸ナトリウム (E386)

水酸化ナトリウム (E524) (pH 調整用)

塩酸 (E507) (pH 調整用)

## 6.2 配合禁忌

Akynzeo 点滴溶液用濃縮粉末は、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ などの二価陽イオンを含有する溶液（ハルトマン輸液、乳酸リンゲル液を含む）と配合禁忌である。

適合性が確認されていない限り、Akynzeo 点滴溶液用濃縮粉末を他の静注薬、添加剤又は医薬品と同時投与又は混合しないこと。同じ静脈ラインを用いて複数の異なる医薬品を連続して点滴静注する場合は、本剤の投与前後に 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液でラインを洗浄すること。

## 6.3 使用期限

5年

溶解及び希釈後の溶液は 25°C 未満で保管すること。

溶解直後に本剤を希釈すること。25°C で 24 時間にわたり、溶解及び希釈後の化学的、物理的及び微生物学的使用安定性が確認されている。

## 6.4 貯法に関する特別な注意

冷蔵庫 (2°C~8°C) で保管する。

バイアルを外箱に入れて遮光保存すること。

本剤を溶解後の保管条件については 6.3 項を参照すること。

## 6.5 容器・包装単位

20 mm のゴム栓及び 20 mm のアルミキャップシール付きの単回投与用 50 mL フリントガラスバイアル 1 箱にバイアル 1 瓶入り

## 6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本剤は点滴静注前に溶解し、更に希釈すること。

### Akynzeo の調製方法

ステップ 1	5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 20 mL をバイアルに無菌的に注入する。起泡を避けるため、溶液は噴出させずにバイアルの内壁に沿わせて注入すること。バイアルを 3 分間緩やかに回転させる。粉末の溶解は、溶液を点滴バッグに希釈する前に行うこと。
ステップ 2	5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 30 mL を充填した点滴バイアル又は点滴バッグを無菌的に準備する。
ステップ 3	希釈は溶解（ステップ 1）の直後に行うこと。AKYNZEO バイアルから溶解後の溶液全量を無菌的に吸引し、5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 30 mL を含有する点滴バイアル又は点滴バッグに混注し、合計 50 mL の調製液を得る。
ステップ 4	完全に溶解するまで、点滴バイアル又は点滴バッグを緩やかに転倒混和する。
ステップ 5	投与前に、希釈後の最終溶液に微粒子及び変色がないことを確認する。微粒子や変色がみられた場合は、バイアル又はバッグを廃棄すること。

本剤を物理化学的適合性が確立されていない溶液に溶解又は混合しないこと (6.2 項参照)。

未使用製品又は使用済み製品は、各地域の規制要件に従って廃棄すること。

## 7. 販売承認取得者

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

## 8. 販売承認番号

EU/1/15/1001/003

## 9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015年5月27日

承認更新日：2020年1月9日

## 10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧可能である。

## ANNEX II

- A. バッチ出荷の代表医薬品製造承認取得者
- B. 供給及び使用に関する基準又は制約
- C. 製造販売承認に関するその他の基準及び要件
- D. 本医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制約

## A. バッチ出荷の代表医薬品製造承認取得者

バッチ出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Ireland

## B. 供給及び使用に関する基準又は制約

処方せん医薬品

## C. 製造販売承認に関するその他の基準及び要件

### ・ 定期的安全性最新報告 (PSUR)

本剤の PSUR の提出要件は、Directive 2001/83/EC の Article 107c(7)の規定により提供されかつ EU 基準日のリスト (EURD リスト) 及び欧州医薬品庁のウェブポータル上で公開されている以後の改訂版に規定されている。

## D. 本医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制約

### ・ 医薬品リスク管理計画 (RMP)

医薬品販売承認取得者 (MAH) は市販承認申請モジュール 1.8.2 に示す合意された RMP 及び合意された RMP のその後の更新に詳述する医薬品安全性監視の活動及び治療介入を実施する。

以下に該当する場合、RMP の改訂版を提出すること。

- ・ 欧州医薬品庁から要請があった場合
- ・ 特に現行のベネフィット・リスクプロファイルに大きな影響を及ぼす可能性のある新たな情報が得られた結果、又は重要な (医薬品安全性監視又はリスク最小化) マイルストーンが達成された結果として RMP に変更が生じた場合。

ANNEX III  
表示事項及び添付文書

## A. 表示事項

## 外装の記載事項

### 外箱

#### 1. 医薬品名

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末  
ホスネツピタント／パロノセトロン

#### 2. 有効成分の記述

1 バイアル中に、ホスネツピタントとして 235 mg（ネツピタント 197.5 mg に相当）のホスネツピタント塩化物塩酸塩及びパロノセトロンとして 0.25 mg のパロノセトロン塩酸塩を含有する。溶解及び希釈後は、溶液 1 mL 中にホスネツピタント 4.7 mg（ネツピタント 3.95 mg に相当）及びパロノセトロン 0.005 mg を含有する。

#### 3. 添加剤リスト

添加物：マンニトール，エデト酸ナトリウム，水酸化ナトリウム，塩酸  
詳細は添付文書を参照すること。

#### 4. 剤形及び内容

点滴溶液用濃縮粉末  
1 バイアル

#### 5. 投与方法及び投与経路

本剤を溶解及び希釈してから静脈内投与する。  
単回使用のみ。  
本剤の使用前に添付文書を読むこと。

#### 6. 特別な警告 本剤を小児の手の届かない所かつ目の触れない場所に保管すること

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

#### 7. その他の特別な警告 必要な場合

#### 8. 使用期限

EXP

#### 9. 特別な保管条件

冷蔵庫で保管する。バイアルを外箱に入れて遮光保存すること。  
溶解及び希釈後：25°C 未満で 24 時間

#### 10. 未使用製品又は本剤由来の廃棄物の廃棄処理に関する特別な注意，該当する場合

**11. 販売承認取得者の名称及び住所**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ireland

**12. 販売承認番号**

EU/1/15/1001/003

**13. バッチ番号**

ロット

**14. 供給に関わる一般分類**

**15. 使用説明書**

**16. 点字情報**

点字を入れないことを正当とする理由は了承された。

**17. 固有識別子 - 2D バーコード**

固有識別子を 2D バーコードで表記。

**18. 固有識別子 - 可読データ**

PC :

SN :

NN :

## 直接包装バイアルに表示する項目

### 1. 医薬品名

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末  
ホスネツピタント／パロノセトロン

### 2. 有効成分の記述

1 バイアル中に、ホスネツピタントとして 235 mg（ネツピタント 197.5 mg に相当）のホスネツピタント塩化物塩酸塩及びパロノセトロンとして 0.25 mg のパロノセトロン塩酸塩を含有する。  
溶解及び希釈後は、溶液 1 mL 中にホスネツピタント 4.7 mg（ネツピタント 3.95 mg に相当）及びパロノセトロン 0.005 mg を含有する。

### 3. 添加剤リスト

添加物：マンニトール，エデト酸ナトリウム，水酸化ナトリウム，塩酸  
詳細は添付文書を参照すること。

### 4. 剤形及び内容

点滴溶液用濃縮粉末  
1 バイアル

### 5. 投与方法及び投与経路

本剤を溶解及び希釈してから静脈内投与する。  
単回使用のみ。  
本剤の使用前に添付文書を読むこと。

### 6. 特別な警告 本剤を小児の目の触れない場所かつ手の届かない所に保管すること

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

### 7. その他の特別な警告 必要な場合

### 8. 使用期限

EXP

### 9. 特別な保管条件

冷蔵庫で保管する。バイアルを外箱に入れて遮光保存すること。  
溶解及び希釈後：25°C 未満で 24 時間

### 10. 未使用製品又は本剤由来の廃棄物の廃棄処理に関する特別な注意，該当する場合

**11. 販売承認取得者の名称及び住所**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ireland

**12. 販売承認番号**

EU/1/15/1001/003

**13. バッチ番号**

ロット

**14. 供給に関わる一般分類**

**15. 使用説明書**

**16. 点字情報**

**17. 固有識別子 - 2D バーコード**

**18. 固有識別子 - 可読データ**

## **B. 添付文書**

## 添付文書：使用者のための情報

Akynzeo 235 mg/0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末

ホスネツピタント／パロノセトロン

ここの薬を使用する前にこのリーフレットの内容をよくお読みください。重要な情報を記載しています。

- ・ いつでも読めるように、この文書は保管してください。
- ・ 更にご質問がある場合は、主治医、薬剤師又は看護師に相談してください。
- ・ 副作用が認められたら、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。なお、このリーフレットに記載されていない副作用に気づいた場合も、ご相談下さい。副作用については4章を参照してください。

### 本文書の内容

1. Akynzeo の成分と効能
2. Akynzeo をご使用になる前の注意点
3. Akynzeo の用法・用量
4. 起こりうる副作用
5. Akynzeo の保管方法
6. 包装及びその他の情報

#### 1. Akynzeo の成分と効能

##### Akynzeo の成分

Akynzeo は以下の名称の2つの薬剤（「有効成分」）を含有します。

- ・ ホスネツピタント
- ・ パロノセトロン

##### Akynzeo の効能

Akynzeo は、成人が「化学療法」と呼ばれる抗がん治療を受けるときに起こる吐き気（悪心）や嘔吐を予防するために使用されます。

##### Akynzeo の作用

化学療法に使われる薬剤は、セロトニン及びサブスタンス P と呼ばれる物質を体内に放出させます。これが脳の嘔吐中枢を刺激して吐き気や嘔吐が起こります。Akynzeo に含まれる各成分は、セロトニン及びサブスタンス P の作用経路である神経系の受容体に結合します。ホスネツピタントは体内でネツピタント（NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）に変換されてサブスタンス P の受容体を遮断し、パロノセトロン（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬）はセロトニンの特定の受容体を遮断します。このようにサブスタンス P 及びセロトニンの作用を阻害することで、本剤の成分は嘔吐中枢への刺激及び刺激によって起こる嘔吐を予防します。

#### 2. Akynzeo をご使用になる前の注意点

次の場合には、Akynzeo を使用してはいけません。

- ・ ホスネツピタント、ネツピタント、パロノセトロン又は本剤に含まれる他の成分に対してアレルギーがある（本剤の成分は、6章に一覧表示します）。不明な場合は、本剤の投与を受ける前に主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

- ・ 妊娠中である

### 警告及び使用上の注意

以下に当てはまる場合は、本剤の投与を受ける前に主治医、薬剤師又は看護師と話し合ってください。

- ・ 肝臓に障害がある。
- ・ 腸閉塞がある、又は過去に便秘をしたことがある。
- ・ 自身又は近親者が「QT 間隔延長」と呼ばれる心臓障害を経験したことがある。
- ・ その他の心臓障害がある。
- ・ これまでに、カリウムやマグネシウムなどの血液中ミネラルのバランス異常を指摘されたことがあり、それが現在も是正されていない。

上記のいずれかに当てはまる（又は不明な）場合は、担当の医師、薬剤師又は看護師に伝えてください。

### 小児及び青年

Akynzeo は 18 歳未満の小児及び青年に使用してはいけません。

### その他の薬剤と Akynzeo

他の薬剤を現在服用している、最近服用したことがある、又は服用する可能性がある場合は、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

特に、以下の薬剤を服用している場合は、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

- ・ SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) と呼ばれるうつ病又は不安の治療薬: fluoxetine, パロキセチン, セルトラリン, フルボキサミン, citalopram, エスシタロプラムなど
- ・ SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) と呼ばれるうつ病又は不安の治療薬: venlafaxine, デュロキセチンなど

また、以下の薬剤を服用している場合は、その薬剤の用量を変更しなければならない可能性があるため、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

- ・ 心拍異常を引き起こす可能性がある薬剤: amiodarone, nifedipine, quinidine, mexiletine, flecainide, propafenone, chlorpropamide, quetiapine, thioridazine, diltiazem など
- ・ 主に CYP3A4 により代謝される治療域が狭い薬剤: cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, quinidine など
- ・ 化学療法に使われる一部の薬剤: docetaxel, etoposide など
- ・ エリスロマイシン: 細菌感染の治療薬
- ・ ミダゾラム: 不安の治療に使用される鎮静薬
- ・ デキサメタゾン: 吐き気及び嘔吐の治療に使用される薬
- ・ ケトコナゾール: クッシング症候群の治療薬
- ・ リファンピシン: 結核やその他の感染症の治療薬

上記のいずれかに当てはまる（又は不明な）場合は、Akynzeo を使用する前に主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

### 妊娠及び授乳

妊娠中又は授乳中である場合、妊娠している可能性がある場合、妊娠を予定している場合は、本剤の投与を開始する前に主治医に相談してください。

あなたが妊娠中であるか、妊娠可能な女性で避妊を実施していない場合は、Akynzeo を使用しないでください。

本剤の投与中は授乳しないでください。本剤は母乳中に移行するか不明です。

### 自動車の運転及び機械の操作

Akynzeo を使用した後にめまいや疲れを感じる場合があります。その場合は、自動車の運転及び機械の操作を避けてください。

本剤は1バイアル中に24.8 mg のナトリウム（調理／食卓塩の主要成分）を含有します。これは、推奨されている成人の最大1日食事摂取量の1.24%に相当します。本剤を9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液で溶解及び希釈すると、1回投与量の最終溶液中には約202 mg のナトリウムが含まれます。これは、推奨されている成人の最大1日食事摂取量の10.1%に相当します。

## 3. 用法・用量

Akynzeo の推奨用量は、化学療法の1日目に1バイアル（1バイアル中に235 mg のホスネツピタント及び0.25 mg のパロノセトロンを含有）です。

- ・ 使用前に粉末を溶解及び希釈します。
- ・ Akynzeo の投与は医師又は看護師が行います。
- ・ 化学療法による治療を開始する前に、約30分間の静脈内への点滴（点滴静注）でAkynzeo を投与します。

主治医からあなたに対して、吐き気及び嘔吐を予防するためにコルチコステロイド（デキサメタゾンなど）を含む別の薬剤を服用するよう指示があります。不明な点がある場合は、主治医又は看護師に確認してください。

### Akynzeo の投与を中止する場合

Akynzeo は化学療法中の吐き気及び嘔吐を予防する目的で投与されます。Akynzeo の投与を希望されない場合は、主治医に相談してください。あなたがAkynzeo（又はこれに類する薬剤）の使用を中止すると決めた場合、化学療法により吐き気や嘔吐が生じる可能性があります。

本剤の使用についてわからないことがあれば、主治医、薬剤師又は看護師に相談してください。

## 4. 起こりうる副作用

他のすべての薬剤と同様に、本剤の投与により副作用が発現する可能性があります。ただし、すべての人に発現するわけではありません。

### 重篤な副作用

以下の重篤な副作用に気がついた場合は、本剤の使用を中止して直ちに主治医に報告してください。緊急の治療を要する可能性があります。

#### 極めてまれ（10000名中1名未満に発現）

- ・ 重度のアレルギー反応：徴候として、蕁麻疹、皮疹、呼吸又は嚥下困難、口腔、顔面、唇、舌又は喉の腫れのほか、場合によって血圧低下がみられます。

#### その他の副作用

以下のいずれかの副作用に気がついた場合は、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。

#### 高頻度（10名中1名未満に発現）

- ・ 頭痛
- ・ 便秘

- ・ 疲労感

#### 低頻度（100名中1名未満に発現）

- ・ 脱毛
- ・ エネルギー不足（脱力感）
- ・ 食欲低下
- ・ 高血圧
- ・ 盛り上がってかゆみを伴う皮膚上の発疹（蕁麻疹）
- ・ 心臓の筋肉の障害（心筋症）
- ・ 回転感（回転性めまい）、めまい感又は睡眠障害（不眠症）
- ・ 胃不快感、膨満感、悪心、疼痛、消化障害、しゃっくり、放屁、下痢などの胃腸障害
- ・ 血中アルカリホスファターゼ、肝臓トランスアミナーゼなどの特定の酵素の高値（血液検査による）
- ・ 腎機能の指標であるクレアチニンの高値（血液検査による）
- ・ 心電図の異常（「QT/PR 間隔延長」、「伝導障害」、「頻脈」、「第一度房室ブロック」と呼ばれるもの）
- ・ 白血球の一種で感染症に抵抗する「好中球」の低値（血液検査による）
- ・ 白血球の高値（血液検査による）

#### まれ（1000名中1名未満に発現）

- ・ 背部痛、関節痛
- ・ 熱感、顔面又は他の部位の皮膚の発赤（潮紅感）
- ・ かゆみを伴う皮疹
- ・ 眠気
- ・ 睡眠障害
- ・ 耳鳴り
- ・ 嘔吐
- ・ 低血圧
- ・ 胸痛（心臓関連以外のもの）
- ・ しびれ感、霧視
- ・ 突然の神経衰弱、気分変化
- ・ 膀胱の感染症及び炎症（膀胱炎）
- ・ 痔核
- ・ 結膜炎（眼の炎症の一種）
- ・ カリウムの低値（血液検査による）
- ・ 心拍リズムの変動（又は異常）
- ・ 心臓弁の障害（僧帽弁閉鎖不全症）
- ・ 舌苔、嚥下困難、口内乾燥、おくび、薬剤服用後の味覚異常
- ・ 心筋への血流減少（心筋虚血）
- ・ 心筋への突然の血流減少を表すクレアチンホスホキナーゼ/クレアチンホスホキナーゼ MBの高値（血液検査による）
- ・ 心筋の機能障害を表すトロポニンの高値（血液検査による）
- ・ 肝機能障害を表す色素ビリルビンの高値（血液検査による）

- ・ 筋損傷を表すミオグロビンの高値（血液検査による）
- ・ 腎機能障害を表す血中尿素の高値（血液検査による）
- ・ 白血球の一種で疾患に対する体の抵抗力を助ける「リンパ球」の高値（血液検査による）
- ・ 白血球の低値（血液検査による）
- ・ 心電図の異常（「ST部分下降」, 「ST-T部分異常」, 「右脚／左脚ブロック」, 「第二度房室ブロック」と呼ばれるもの）

## 副作用の報告方法

このリーフレットに記載されていないものも含めて、副作用が生じた場合は、主治医、薬剤師又は看護師に伝えてください。 [Appendix V](#) に示す国の報告システムを介して、副作用を直接報告することも可能です。副作用を報告することで、本剤の安全性に関する情報が追加されます。

## 5. Akynzeo の保管方法

- ・ 小児の目及び手の届かない場所に保管してください。
- ・ 箱及びバイアルラベルに記載された使用期限（EXP の後の数字）を過ぎた製品は使用しないでください。使用期限は該当する月の最終日です。
- ・ 冷蔵庫（2°C～8°C）で保管する。
- ・ バイアルを外箱に入れて遮光保存すること。
- ・ 溶解から点滴静注を開始するまでの合計時間が 24 時間を超えないようにしてください。溶解後の溶液及び希釈後の最終溶液は 25°C 未満で保管してください。
- ・ 排水又は家庭ごみとして医薬品を廃棄しないでください。使用しなかった薬剤の廃棄方法については、担当の薬剤師に相談してください。こうした対策が環境保護につながります。

## 6. 包装及びその他の情報

### Akynzeo の成分

- ・ 本剤の有効成分はホスネツピタント及びパロノセトロンです。1 バイアル中にホスネツピタント 235 mg 及びパロノセトロン 0.25 mg を含有します。
- ・ 本剤に含まれるその他の成分は、マンニトール、エデト酸ナトリウム（E386）、水酸化ナトリウム（E524）、希塩酸（E507）（pH 調整用）です。

### 外観及び包装

Akynzeo 点滴溶液用濃縮粉末は滅菌された白色～灰白色の凍結乾燥粉末で、1 箱にクロロブチルシリコンゴム栓及びアルミキャップ付きの Type I ガラスバイアル 1 瓶として供給されます。1 バイアル中に 1 回投与量を含有します。

1 箱にバイアル 1 瓶入り

### 医薬品市販承認取得者及び製造業者：

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ireland

本剤に関する情報については、医薬品市販承認取得者の地域担当者にご連絡ください。

**België/Belgique/Belgien**

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

**България**

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

**Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

**Deutschland**

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss

Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

Vifor Pharma España, S.L.

Tel: +34 902 121 111

**France**

Vifor France

Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Hrvatska**

PharmaSwiss

Tel: +385 1 6311 833

**Lietuva**

PharmaSwiss

Tel: +370 5 279 07 62

**Luxembourg/Luxemburg**

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

**Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

**Nederland**

Vifor Pharma

Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: +43-5-9-606-0

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

**Portugal**

OM Pharma

Tel: +351 21 470 85 00

**România**

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

**Ireland**

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss

Tel: +371 6750 2185

**Slovenija**

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: +421 2 5920 7320

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh./Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

**United Kingdom**

Chugai

Tel: +44 1748 827 276

本文書の最終改訂日：

その他の情報元

本医薬品の詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧可能です。

---

以下の情報は医療従事者向けです。

#### AKYNZEO 235 mg/0.25 mg の溶解及び希釈方法

##### Акynzeo の調製方法

ステップ 1	5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 20 mL をバイアルに無菌的に注入する。起泡を避けるため、溶液は噴出させずにバイアルの内壁に沿わせて注入すること。バイアルを 3 分間緩やかに回転させる。粉末の溶解は、溶液を点滴バッグに希釈する前に行うこと。
ステップ 2	5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 30 mL を充填した点滴バイアル又は点滴バッグを無菌的に準備する。
ステップ 3	希釈は溶解（ステップ 1）の直後に行うこと。AKYNZEO バイアルから溶解後の溶液全量を無菌的に吸引し、5%ブドウ糖注射液又は 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液 30 mL を含有する点滴バイアル又は点滴バッグに混注し、合計 50 mL の調製液を得る。
ステップ 4	完全に溶解するまで、点滴バイアル又は点滴バッグを緩やかに転倒混和する。
ステップ 5	投与前に、希釈後の最終溶液に微粒子及び変色がないことを確認する。微粒子や変色がみられた場合は、バイアル又はバッグを廃棄すること。

溶解及び希釈後の最終溶液は、25°C で 24 時間安定している。

溶液及び容器の形状から可能な限り、非経口薬は投与前に目視点検し、微粒子及び変色がないか確認すること。

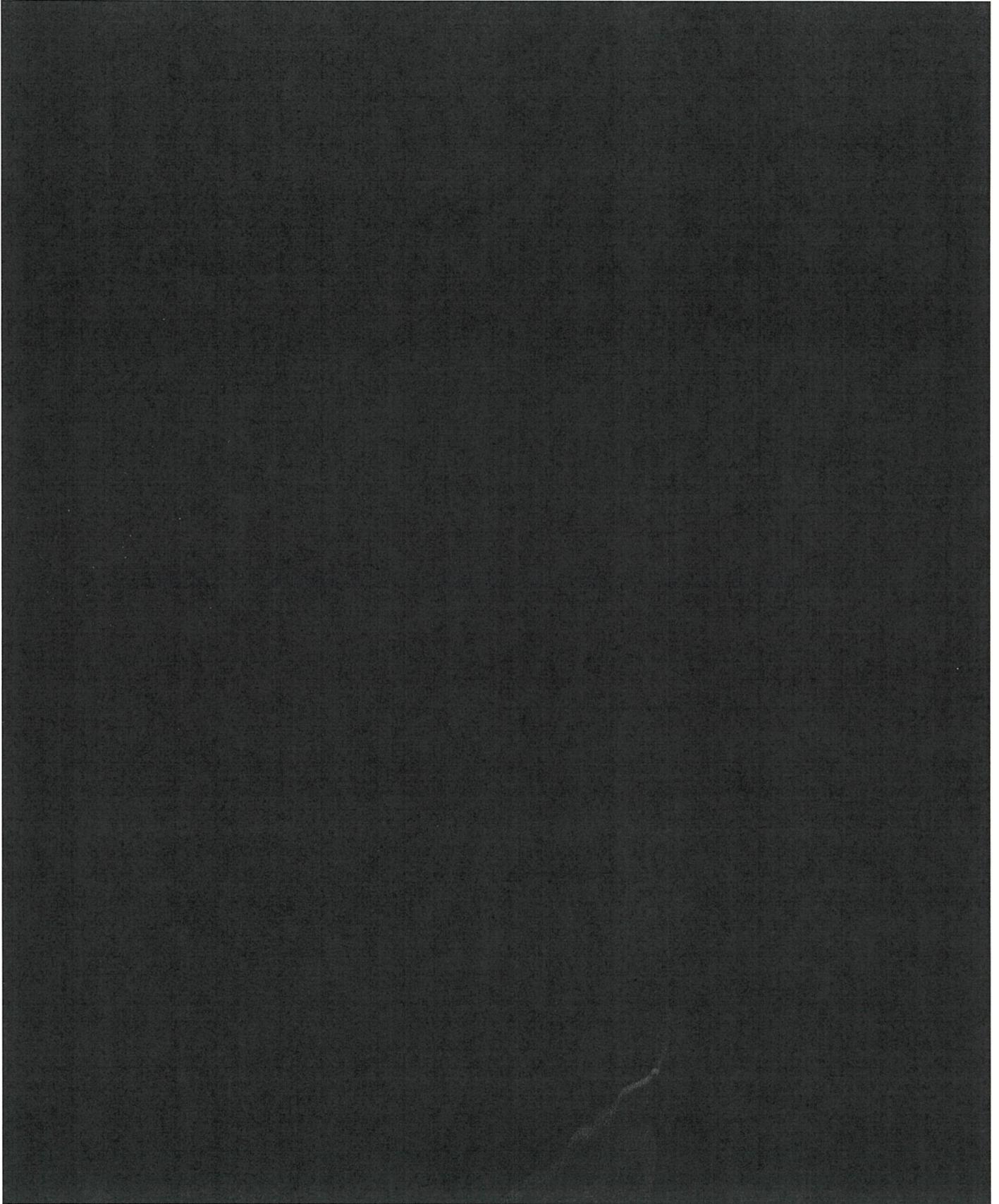
溶解後の溶液の外観は希釈液の外観と同じである。

残りの溶液及び廃材は廃棄すること。未使用製品又は使用済み製品は、各地域の規制要件に従って廃棄すること。

本剤を物理化学的適合性が確立されていない溶液に溶解又は混合しないこと [製品特性概要 (SmPC) の 6.2 項参照]。

## 別添 1.6-3 企業中核安全性情報（CCSI）

**AKYNZEO ORAL and INTRAVENOUS FORMULATIONS:  
COMPANY CORE SAFETY INFORMATION**



※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

## アロカリス点滴静注 235 mg

### 第1部（モジュール1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

#### 1.7 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤及び同種同効品ホスアプレピタントメグルミン（プロイメント<sup>®</sup>，注射剤，凍結乾燥製剤）の効能・効果等を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アロカリス <sup>®</sup> 点滴静注 235 mg	プロイメント <sup>®</sup> 点滴静注用 150 mg
一般名	ホスネツピタント塩化物塩酸塩	ホスアプレピタントメグルミン
会社名	大鵬薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社
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）	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）
添付文書改訂日	—	2020年4月

**プロイメント<sup>®</sup>点滴静注用 150mg**PROEMEND<sup>®</sup> for I. V. Infusion

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2. 1 本剤の成分又はアプレピタントに対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.3 参照]
2. 2 ピモジド投与中の患者 [10.1 参照]

## 3. 組成・性状

## 3. 1 組成

成分・含量 <sup>注1)</sup> (1バイアル中)	ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150mg)
添加剤 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	エデト酸ナトリウム水和物 5.7mg
	ポリソルベート80 78.8mg
	無水乳糖 393.8mg
	水酸化ナトリウム 適量
	塩酸 適量

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量はホスアプレピタントメグルミン257.6mg（ホスアプレピタントとして157.5mg）である。

注2) 過量充填した実充填量を示している。

## 3. 2 製剤の性状

剤 形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
pH	7.0～9.0 (本品1バイアルを生理食塩液150mLに溶かした液)
浸透圧比	約1.0 (本品1バイアルを生理食塩液100mLに溶かした液)
性 状	白色～灰白色の塊又は粉末

## 4. 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）

## 5. 効能又は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）の投与の場合に限り使用すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

## 6. 用法及び用量

## 〈成人及び12歳以上の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

## 〈生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして150mgを超えないこと。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7. 1 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。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレ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。[10.2、16.7.5、17.1.1-17.1.3 参照]

7. 2 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤1バイアル（ホスアプレピタントとして150mg）を5mLの生理食塩液で溶解し、下記のとおり点滴静注すること。[14.1.1 参照]

## 〈成人及び12歳以上の小児〉

最終容量が100～250mL（最終濃度として0.6～1.5 mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に30分間かけて点滴静注する。

## 〈生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児〉

3.0mg/kgに相当する量を最終濃度が0.6～1.5 mg/mLとなるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間30分前に60分間かけて点滴静注する。

## 8. 重要な基本的注意

8. 1 本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。[10.2 参照]

8. 2 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法の各コースにおける本剤処方の開始から2週間、特に7日目から10日目には、患者の血液凝固状態に関して綿密なモニタリングを行うこと。[10.2、16.7.7 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9. 3 肝機能障害患者

## 9. 3. 1 重度の肝障害患者

本剤の活性本体アプレピタントは主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全（Child-Pughスコア>9）患者での使用経験はない。[16.6.3 参照]

## 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤の活性本体アプレピタントはラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。

## 9. 6 授乳婦

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こと。ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは乳汁中に移行することが報告されている。

## 9. 7 小児等

低出生体重児、新生児又は生後6ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3 参照]

## 9. 8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度（AUC、C<sub>max</sub>）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告がある。[16.6.1 参照]

## 10. 相互作用

本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害（用量依存的）及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。[16.4参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒1% [2.2参照]	左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤と強力なCYP3A4阻害剤（例：ケトコナゾール）との併用は慎重に行うこと。	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する場合がある。
ジルチアゼム [16.7.4参照]	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への曝露が増大する可能性がある。	本剤の活性本体アプレピタント及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等 [16.7.2参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤 デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、ミダゾラム等 [7.1、8.1、16.7.3、16.7.5、16.7.6参照]	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。
CYP2C9で代謝される薬剤 ワルファリン、トルブタミド、フェニトイン等 [8.2、16.7.7、16.7.8参照]	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントのCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 エチニルエストラジオール等 [16.7.9参照]	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがあるため、本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	機序は解明されていないが、本剤の活性本体アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）  
発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 穿孔性十二指腸潰瘍（頻度不明）

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

全身発疹、潮紅、血管浮腫、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1参照]

### 11.2 その他の副作用

	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	そう痒、紅斑、皮膚病変、光線過敏症、ざ瘡、多汗症、脂性肌、蕁麻疹
精神神経系		頭痛	めまい、眠気、不眠症、不安、多幸症、異常な夢、認知障害、失見当識
循環器		潮紅	徐脈、動悸、頻脈、不整脈、ほてり、血圧上昇
消化器	便秘	下痢、腹痛、腹部不快感、口内炎	悪心、嘔吐、鼓腸、消化不良、おくび、胃炎、腸炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、食欲不振、腹部膨満
呼吸器	しゃっくり	咳嗽	咽頭炎、後鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感
肝臓	ALTの上昇	AST、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓		蛋白尿、尿糖	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿、多尿、排尿困難、血尿
血液		リンパ球数減少	貧血、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、単球数減少
筋骨格系			筋痙攣、筋痛、四肢痛
注射部		疼痛、そう痒感、紅斑、硬結、腫脹	血栓性静脈炎
その他		倦怠感、浮腫、味覚異常、低ナトリウム血症	胸部不快感、疲労、無力症、嗜眠、発熱、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、体重増加、体重減少、多飲症、高血糖、口渇、脱水、アルブミン減少、低カリウム血症、低クロール血症、結膜炎、ブドウ球菌感染症、カンジダ症

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアル（ホスアプレピタントとして150mg）を5mLの生理食塩液で溶解すること。溶解時は、泡立つため2～3回静かに転倒混和すること。[7.2参照]

14.1.2 本剤は非臨床試験（*in vitro*）において1.5mg/mLを超える濃度で溶血が報告されているので、最終濃度として0.6～1.5mg/mLとなるよう生理食塩液で調製すること。調製した輸液は2～3回静かに転倒混和すること。

15 その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの2年間投与ががん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

また、マウスの2年間投与ががん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

15.2.2 新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ、4mg/kg投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、陰粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、体重増加抑制、6mg/kg投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化、体重増加抑制が認められたが、組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある。

また、本剤の活性本体アプレピタントを新生児の雌雄ラットに7週間反復経口投与したところ、10mg/kg1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び陰開口の早期化が認められたが、これら動物の生殖行動、受胎能力、妊娠機能、生殖器の病理学的検査において変化はなく、生殖能への影響はなかったとの報告がある。

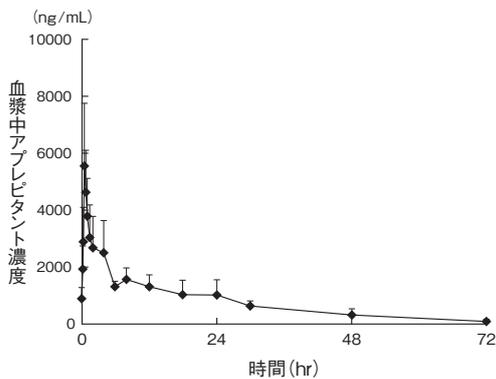
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈健康成人〉

健康成人男女15例に本剤150mgを30分間かけて静脈内投与した時、ホスアプレピタントは活性本体であるアプレピタントに速やかに代謝され、アプレピタントのCmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期(T<sub>1/2</sub>)はそれぞれ5,440ng/mL、59,600ng・hr/mL及び14時間であった。<sup>1)</sup>

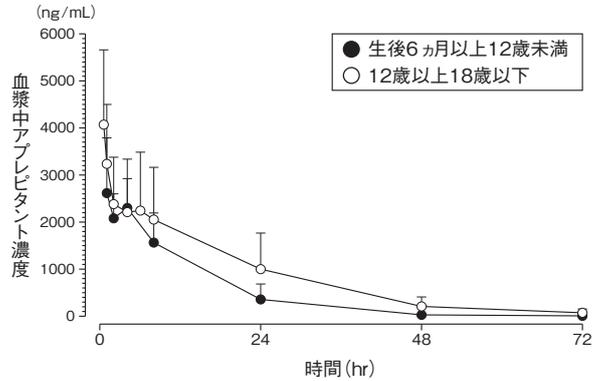


ホスアプレピタント		アプレピタント		
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
3260±520	0.036±0.006	5440±2200	59600±22900	14±6

平均値±標準偏差

〈小児〉

12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者11例に本剤150mgを30分間かけて静脈内投与した時、アプレピタントのCmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期(T<sub>1/2</sub>)はそれぞれ4,070ng/mL、61,100ng・hr/mL及び10.1時間であった。生後6ヵ月以上12歳未満の小児悪性腫瘍患者15例に本剤3.0mg/kgを60分間かけて静脈内投与した時、アプレピタントのCmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期(T<sub>1/2</sub>)はそれぞれ3,020ng/mL、35,200ng・hr/mL及び5.69時間であった。<sup>2)</sup>



	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
12歳以上 18歳以下	4070±1580	61100±29200	10.1±4.17
生後6ヵ月以上 12歳未満	3020±1110	35200±14700	5.69±1.40

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ホスアプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6~99.8%であった (*in vitro*、平衡透析法)。また、アプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6~99.7%であった (*in vitro*、限外ろ過法)。

16.3.2 P-糖蛋白質

アプレピタントはP-糖蛋白質の基質である。また、アプレピタントは10μmol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるピンラスチンの輸送を36%阻害した (*in vitro*)。

16.4 代謝

ホスアプレピタントは、体内で速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。

健康成人男性に [<sup>14</sup>C] ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約19%がアプレピタントであり、ヒト血漿中には12種類の代謝物が同定されている。なお、アプレピタントはモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される (外国人データ)。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、アプレピタントは主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない (*in vitro*)。<sup>3)</sup>

また、アプレピタントはCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性に [<sup>14</sup>C] ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与後28日間で投与量の57.0%及び45.0%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

健康な高齢者 (65歳以上) 16例にアプレピタントを1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した (外国人データ)。[9.8参照]

16.6.2 腎障害患者

健康成人16例及び腎障害患者16例 (重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例) にアプレピタント240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析はアプレピタントのAUCに影響を及ぼさなかった (外国人データ)。<sup>4)</sup>

### 16. 6. 3 肝障害患者

健康成人20例及び肝障害患者20例（軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例）にアプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった（外国人データ）。[9.3.1参照]

### 16. 7 薬物相互作用

#### 16. 7. 1 ケトコナゾール

健康成人11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目にアプレピタント125mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びC<sub>max</sub>は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した（外国人データ）。[10.2参照]

#### 16. 7. 2 リファンピシン

健康成人11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目にアプレピタント375mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びC<sub>max</sub>は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した（外国人データ）。[10.2参照]

#### 16. 7. 3 ミダゾラム

健康成人10例に対して、本剤150mgを1日目に静脈内投与し、ミダゾラム2mgを1日目及び4日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に1.77倍に上昇し、4日目に1.02倍であった（外国人データ）。<sup>5)</sup> [10.2参照]

#### 16. 7. 4 ジルチアゼム

軽度から中等度の高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、ホスアプレピタント100mgを静脈内投与した時、アプレピタントのAUCは単独投与時に比べて1.45倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.40倍に上昇した。同様に、アプレピタントの錠剤300mg（アプレピタントカプセル230mgと同程度のAUCが得られる）を経口投与した時、アプレピタントのAUCは単独投与時に比べて2.00倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.66倍に上昇した（外国人データ）。[10.2参照]

#### 16. 7. 5 デキサメタゾン

・健康成人11例に対して、本剤150mgを1日目に静脈内投与し、デキサメタゾン8mgを1～3日目に経口投与した時、デキサメタゾンのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に2.01倍、2日目に1.86倍に上昇し、3日目に1.18倍であった（外国人データ）。<sup>5)</sup> [7.1、10.2参照]

・日本人の悪性腫瘍患者440例から得られた一人あたり約2点の血漿中濃度データ（計847点）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロン<sup>®</sup>の投与に加え、アプレピタント125mgを経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、アプレピタント非併用時に比べて0.53倍に低下した。<sup>6)</sup>

#### 16. 7. 6 メチルプレドニゾロン

健康成人10例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、メチルプレドニゾロンを1日目に125mg静脈内投与、2～3日目に40mg経口投与した時、メチルプレドニゾロンのAUCは単独投与時に比べて静脈内投与で1.34倍、経口投与で2.46倍に上昇した（外国人データ）。<sup>7)</sup> [10.2参照]

#### 16. 7. 7 ワルファリン

健康成人11例に対して、ワルファリンを反復投与時に、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、8日目に、S(-)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は0.66倍に低下し、INRは0.86倍に低下した（外国人データ）。<sup>8)</sup> [8.2、10.2参照]

#### 16. 7. 8 トルブタミド

健康成人12例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、トルブタミド500mgをアプレピタント投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルブタミドのAUCは4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下した（外国人データ）。<sup>9)</sup> [10.2参照]

#### 16. 7. 9 エチニルエストラジオール・ノルエチステロン

健康成人女性19例に対して、経口避妊剤（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）を21日間反復投与時に、8日目からのデキサメタゾン及びオンダンセトロン<sup>®</sup>の投与に加え、アプレピタントを8日目に125mg、9～10日目に80mg経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10日目にエチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、併用投与時には9日目から21日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値が、最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した（外国人データ）。[10.2参照]

#### 16. 7. 10 その他の薬剤

##### (1) オンダンセトロン

健康成人15例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、アプレピタントを1日目に375mg、2～5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロン<sup>®</sup>のAUCはアプレピタント非併用時に比べて1.15倍であった（外国人データ）。<sup>10)</sup>

##### (2) グラニセトロン

健康成人17例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、グラニセトロン2mgを1日目に経口投与した時、グラニセトロン<sup>®</sup>のAUCは単独投与時に比べて1.10倍であった（外国人データ）。<sup>10)</sup>

##### (3) パロキセチン

健康成人18例に対して、アプレピタントの錠剤100mg（アプレピタントカプセル85mgと同程度のAUCが得られる）を1日1回4日間、5日目から錠剤200mg（アプレピタントカプセル170mgと同程度のAUCが得られる）を1日1回10日間とパロキセチン（20mgを1日1回14日間）を併用投与した時、アプレピタントのAUCは単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUCはパロキセチン単独投与時に比べて0.74倍に低下した（外国人データ）。

##### (4) ジゴキシシン

健康成人11例に対して、ジゴキシシン0.25mgを1日1回13日間反復投与時に、アプレピタントを7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシシンのAUC及びC<sub>max</sub>は単独投与時に比べて、7日目に0.99倍及び1.04倍、11日目に0.93倍及び1.02倍であり、尿中排泄量は併用投与時と単独投与時で同様であった（外国人データ）。<sup>11)</sup>

##### (5) ドセタキセル

悪性腫瘍患者10例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m<sup>2</sup>を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC及びC<sub>max</sub>は単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった（外国人データ）。<sup>12)</sup>

##### (6) ビノレルビン

悪性腫瘍患者12例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロン<sup>®</sup>の投与に加え、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m<sup>2</sup>を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビノレルビンのAUC及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時に比べて、1日目に1.01倍及び1.16倍、8日目に1.00倍及び1.18倍であった（外国人データ）。<sup>13)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「成人及び12歳以上の小児：他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして

150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。]、「生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児：他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして150mgを超えないこと。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。<sup>14)</sup> また、安全性評価対象となった174例中46例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、便秘16例（9.2%）、ALT上昇12例（6.9%）、しゃっくり10例（5.7%）、注入部位疼痛・滴下投与部位痛9例（5.2%）、AST上昇8例（4.6%）、 $\gamma$ -GTP上昇6例（3.4%）、尿蛋白5例（2.9%）及び注入部位紅斑4例（2.3%）等であった。[5、7.1参照]

	主要評価項目	副次評価項目	
抗悪性腫瘍剤投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
本剤群 <sup>注2)</sup>	64.2%* (111/173例)	93.6%* (162/173例)	64.7%* (112/173例)
標準治療群 <sup>注3)</sup>	47.3% (79/167例)	80.8% (135/167例)	48.8% (81/166例)

\*: p<0.05

注1) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) 本剤を1日目に150mg/日 (iv) 投与した。また、グラニセトロンは1日目40 $\mu$ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目10 mg/日 (iv)、2日目4 mg/日 (iv)、3日目8 mg/日 (iv) を併用投与した。

注3) グラニセトロンは1日目40 $\mu$ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目20mg/日 (iv)、2~3日目8 mg/日 (iv) を併用投与した。

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。<sup>15)</sup> また、安全性評価対象となった1143例中87例（7.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、便秘23例（2.0%）、しゃっくり18例（1.6%）であった。[5、7.1参照]

	主要評価項目	副次評価項目	
抗悪性腫瘍剤投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
本剤群 <sup>注5)</sup>	71.9% (795/1106例)	89.0% (963/1082例)	74.3% (822/1106例)
アプレピタント群 <sup>注6)</sup>	72.3% (820/1134例)	88.0% (974/1107例)	74.2% (841/1133例)

注4) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注5) 本剤を1日目に150mg/日 (iv) 投与した。また、オンダンセトロンは1日目32mg/日 (iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日 (po)、2日目8mg/日 (po)、3~4日目16mg/日 (po) を併用投与した。

注6) アプレピタントを1日目125mg/日 (po)、2~3日目80mg/日 (po) 投与した。また、オンダンセトロンは1日目32mg/日 (iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日 (po)、2~4日目8mg/日 (po) を併用投与した。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

生後6ヵ月以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。また、生後6ヵ月以上18歳以下の小児の安全性評価対象となった27例中4例（14.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、上腹部痛1例（3.7%）、リンパ球数減少1例（3.7%）、尿中ブドウ糖陽性1例（3.7%）、頭痛1例（3.7%）、しゃっくり1例（3.7%）であった。<sup>2)</sup> [5、7.1、9.7参照]

抗悪性腫瘍剤投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
本剤群 <sup>注8)</sup> (生後6ヵ月以上18歳以下)	40.7% (11/27例)	81.5% (22/27例)	44.4% (12/27例)
12歳以上18歳以下	25.0% (3/12例)	75.0% (9/12例)	25.0% (3/12例)
生後6ヵ月以上12歳未満	53.3% (8/15例)	86.7% (13/15例)	60.0% (9/15例)

注7) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者を対象とした。

注8) 12歳以上の小児には、本剤を1日目に150mg/日 (iv) 投与した。また、グラニセトロンは1日目40 $\mu$ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1~2日目4mg/日 (iv)、3日目に8mg/日 (iv) を併用投与した。

生後6ヵ月以上12歳未満の小児には、本剤を1日目に3.0mg/kg/日 (iv) (ただし150mgを上限) 投与した。グラニセトロンは1日目40 $\mu$ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1~2日目0.1mg/kg/日 (iv) (ただし4mgを上限)、3日目に0.2mg/kg/日 (iv) (ただし8mgを上限) を併用投与した。

なお、2日目以降のシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、もしくは中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40 $\mu$ g/kg/日 (iv) の予防投与を行ってもよいとした。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ホスアプレピタントは、静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。<sup>1)</sup> アプレピタントは選択的ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗型制吐剤である。

### 18.2 ホスアプレピタントの薬理作用

18.2.1 ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体に対する結合阻害活性  
ホスアプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK<sub>1</sub>受容体に対する<sup>125</sup>I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は2.1nmol/Lであった (*in vitro*)。<sup>16)</sup>

### 18.3 活性本体であるアプレピタントの薬理作用

#### 18.3.1 ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗作用

##### (1) NK<sub>1</sub> 受容体に対する親和性

アプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK<sub>1</sub>受容体に対する<sup>125</sup>I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は0.1nmol/L、K<sub>d</sub>値は86pmol/L (Hill係数=1.1) であった (*in vitro*)。<sup>17)</sup>

##### (2) 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

アプレピタントはサブスタンスP-O-メチルエステル (NK<sub>1</sub>受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのK<sub>a</sub>値は0.09±0.02nmol/L (n=3) であった。一方、(Nle<sup>10</sup>)-ニューロキニンA [4-10] (NK<sub>2</sub>受容体作動薬) 誘発による気管収縮、及びセンクタイド (NK<sub>3</sub>受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、1 $\mu$ mol/Lの濃度において作用を示さなかった (*in vitro*)。<sup>17)</sup>

#### 18.3.2 シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

##### (1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、アプレ

ピタントは嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では1mg/kg以上の用量で、また経口投与では3mg/kgの用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。<sup>18)</sup>

(2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用  
シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応(誘発24時間まで)並びに遅発性嘔吐反応(誘発24時間以後72時間まで)を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。<sup>18)</sup>

(3) シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオンダンセトロン(5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤)との併用効果  
アプレピタント0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。<sup>18)</sup>

### 18. 3.3 アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応を、アプレピタントは3mg/kg単回経口投与で抑制した。<sup>19)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ホスアプレピタントメグルミン (Fosaprepitant Meglumine)

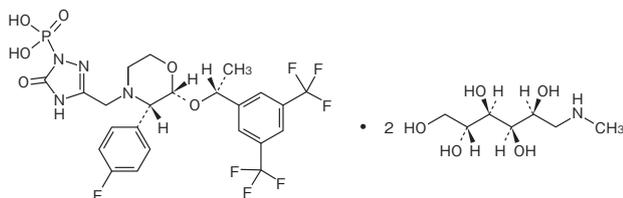
化学名：3-[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-ylphosphonic acid bis[1-deoxy-1-(methylamino)-*D*-glucitol]

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P・2C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

分子量：1004.83

性状：本品は白色～灰白色の粉末であり、メタノール、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

化学構造式：



## 21. 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。

## 22. 包装

5バイアル

## 23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業：海外成人第I相試験(社内資料；2011年9月26日承認、CTD 2.7.2.2)
- 2) 小野薬品工業：国内小児癌患者PK試験&第III相一般臨床試験(社内資料；2016年3月18日承認、CTD 2.7.6.7)
- 3) Sanchez R. I. et al. : Drug Metab. Dispos., 2004 ; 32 : 1287-1292
- 4) Bergman A. J. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2005 ; 44 : 637-647
- 5) Marbury T. C. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 51 : 1712-1720
- 6) 中出 進ほか：Cancer Chemother. Pharmacol., 2008 ; 63 : 75-83

- 7) McCrea J. B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2003 ; 74 : 17-24
- 8) Depré M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005 ; 61 : 341-346
- 9) Shadle C. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2004 ; 44 : 215-223
- 10) Blum R. A. et al. : Clin. Ther., 2003 ; 25 : 1407-1419
- 11) Feuring M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2003 ; 43 : 912-917
- 12) Nygren P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2005 ; 55 : 609-616
- 13) Loos W. J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2007 ; 59 : 407-412
- 14) 齋藤 博ほか：Ann. Oncol., 2013 ; 24 : 1067-1073
- 15) Grunberg S. et al. : J. Clin. Oncol., 2011 ; 29 : 1495-1501
- 16) 小野薬品工業：ホスアプレピタントNK<sub>1</sub>受容体拮抗作用(社内資料；2011年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 17) 小野薬品工業：アプレピタントNK<sub>1</sub>受容体拮抗作用(社内資料；2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.2)
- 18) Tattersall F. D. et al. : Neuropharmacology, 2000 ; 39 : 652-663
- 19) 小野薬品工業：アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(社内資料；2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売

 **小野薬品工業株式会社**  
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

®Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

## アロカリス点滴静注 235 mg

### 第1部（モジュール1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

#### 1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次.....	2
1.8 添付文書（案）.....	3
1.8.1 添付文書（案）.....	3
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）.....	9
1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠.....	9
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....	10
1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）.....	10
1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠.....	10
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠.....	11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12

## 表一覧

表 1.8.2.2-1 全期間 CR 率の群間比較（10057030）.....	9
--	---

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

アロカリス点滴静注 235 mg の添付文書（案）を 4～8 ページに示した。

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872391

貯 法 : 2~8℃

有効期間 : 30箇月

選択的NK<sub>1</sub>受容体拮抗型制吐剤

ホスネツピタント塩化物塩酸塩注射剤

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

承認番号

販売開始

**アロカリス® 点滴静注 235mg****Arokaris. I.V. infusion****2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

容量		1バイアル 10mL中
有効成分	ホスネツピタント塩化物塩酸塩 (ホスネツピタントとして)	260mg (235mg)
	トレハロース水和物	1200mg
添加剤	ポリソルベート80	300mg
	プロピレングリコール	10mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

**3.2 製剤の性状**

性状	無色～微黄色澄明の液
pH	7.5～9.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	2.4～2.5

**4. 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）（避発期を含む）

**5. 効能又は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。 [17.1.1, 17.1.2 参照]

**6. 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235mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。  
7.2 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。  
7.3 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。 [10.2, 16.7.3, 17.1.1, 17.1.2 参照]

**8. 重要な基本的注意**

本剤の活性本体ネツピタントはCYP3Aに対する阻害作用を有し、CYP3Aで代謝される抗悪性腫瘍剤を含めた併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。 [10., 16.7.3 参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.3 肝機能障害患者**

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pughスコア7以上）

血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.1 参照]

**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験において、臨床用量の曝露量未満より、ラットで恥骨の未骨化、ウサギで吸収胚数及び胎児死亡数の高値、小型胎児等が認められている。また、ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されている。 [2.2, 9.4 参照]

**9.6 授乳婦**

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こと。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中への移行が報告されている。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**10. 相互作用**

本剤の活性本体ネツピタントは主にCYP3Aで代謝される。また、本剤の活性本体ネツピタントはCYP3A阻害作用を有する。 [8., 16.4 参照]

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール等 [16.7.1 参照]	本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。 本剤と強いCYP3A阻害剤との併用は慎重に行うこと。	CYP3A阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン、フェニトイン等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が減弱するおそれがある。	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿

[16.7.2 参照]	本剤と強い CYP3A 誘導剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	中濃度が低下するおそれがある。
CYP3A で代謝される薬剤 デキサメタゾン, ドセタキセル, シクロホスファミド, エトポシド, ビモジド, ミダゾラム, エリスロマイシン, 経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル) 等 [7.3, 16.7.3 参照]	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。 なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の活性本体ネツピタントの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック, アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	便秘	下痢	腹部膨満, 腹痛, 口内乾燥
肝臓		ALT 上昇	肝機能異常, AST 上昇, ALP 上昇, ビリルビン上昇
精神神経系		頭痛, めまい	
呼吸器	しゃっくり		
循環器			QT 延長, 心室性期外収縮, 高血圧, 潮紅
過敏症			蕁麻疹, 湿疹
その他		倦怠感, 食欲不振	低ナトリウム血症, 低カリウム血症, 耳鳴, 味覚障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は泡立つため、輸液バッグ等に注入する際は緩徐に注入し、静かに転倒混和すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

16. 薬物動態

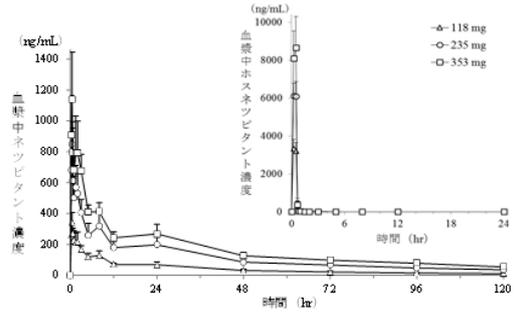
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 国内第 I 相試験

〈健康成人〉

日本人健康成人に本剤 118mg, 235mg, 353mg を 30 分かけて点滴静脈内投与したとき、ホスネツピタントは速やかに活性本体ネツピタントに代謝された。ホスネツピタント及びネツピタントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。



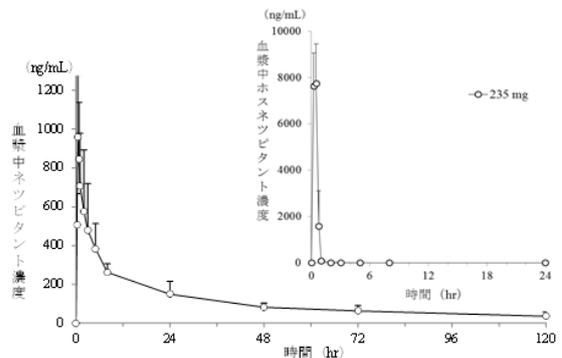
本剤投与量 (mg)		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
118	ホスネツピタント	8	3430 ± 450	0.34 ± 0.13	1557 ± 198	0.26 ± 0.33
	ネツピタント	8	344 ± 62	0.52 ± 0.06	6196 ± 1531	68.6 ± 19.8
235	ホスネツピタント	7	6291 ± 681	0.36 ± 0.13	2896 ± 320	0.96 ± 0.45
	ネツピタント	7	852 ± 138	0.52 ± 0.06	17718 ± 4067	70.4 ± 22.3
353	ホスネツピタント	7	8742 ± 1666	0.43 ± 0.12	3970 ± 744	0.97 ± 0.27
	ネツピタント	7	1160 ± 289	0.64 ± 0.38	25944 ± 4562	68.6 ± 14.7

平均値±標準偏差

(2) 国内第 II 相試験

〈悪性腫瘍患者〉

日本人悪性腫瘍患者に本剤 235mg を 30 分かけて点滴静脈内投与したとき、ホスネツピタントは速やかに活性本体ネツピタントに代謝された。ホスネツピタント及びネツピタントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。



本剤投与量 (mg)		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
235	ホスネツピタント	10	8448 ± 1438	0.41 ± 0.12	4283 ± 651	0.60 ± 0.51 <sup>*1</sup>
	ネツピタント	10	1009 ± 341	0.68 ± 0.48	15259 ± 4451	69.5 ± 30.6 <sup>*2</sup>

平均値±標準偏差, <sup>\*1</sup> 6名, <sup>\*2</sup> 8名

16.3 分布

ホスネツピタント及びネツピタントの血漿蛋白結合率は、それぞれ 93.5%及び 99.67%であった (*in vitro*)。

ホスネツピタントは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であった (*in vitro*)。ネツピタントは P-糖蛋白質の基質の輸送を 5µmol/L で有意に阻害し、BCRP の基質の輸送を 6µmol/L で 50%阻害し

た (*in vitro*). 有色ラットで本剤関連成分のメラニン含有組織（眼球・ブドウ膜等）への親和性が認められた。

#### 16.4 代謝

ホスネツピタントは、速やかに活性本体ネツピタントに代謝され、ネツピタントは主に脱メチル体及び2種の酸化体に代謝された<sup>2,3)</sup>。ネツピタントは主にCYP3Aで代謝されたが、CYP2C9及び2D6も代謝に一部関与した (*in vitro*). [10. 参照] ネツピタントはCYP3Aの活性を阻害定数1.1~2.2 $\mu\text{mol/L}$ で阻害し、UGT2B7の活性を0.7 $\mu\text{mol/L}$ で50%阻害した (*in vitro*).

#### 16.5 排泄

健康成人6名に放射能標識したネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>を経口投与したとき、投与後336時間までに糞中及び尿中にそれぞれ投与量の69%及び4%の放射能が排泄された<sup>4)</sup> (外国人データ)。健康成人13名にネツピタント (450mg)<sup>注)</sup>を経口投与したとき、ネツピタントの尿中排泄率は0.1%未満であった<sup>5)</sup> (外国人データ)。

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害患者にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>を経口投与したとき、軽度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア5-6) 8名ではAUC<sub>inf</sub>の有意な上昇はみられなかったが、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7-9) 8名では健康成人と比べAUC<sub>inf</sub>が有意 (2.43倍) に上昇した。重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア10以上) 2名では健康成人と比べAUC<sub>inf</sub>が2.45倍に上昇した<sup>6)</sup> (外国人データ)。 [9. 3.1 参照]

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 CYP3Aを阻害する薬剤

###### (1) ケトコナゾール

健康成人17名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とケトコナゾール (400mg 連日) を併用投与したとき、ネツピタントのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ2.40倍であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。 [10. 2 参照]

##### 16.7.2 CYP3Aを誘導する薬剤

###### (1) リファンピシン

健康成人18名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とリファンピシン (600mg 連日) を併用投与したとき、ネツピタントのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ17%に低下した<sup>7)</sup> (外国人データ)。 [10. 2 参照]

##### 16.7.3 CYP3Aで代謝される薬剤

###### (1) ミダゾラム

健康成人10名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とミダゾラム (7.5mg) を併用投与したとき、ミダゾラムのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ2.26倍であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

###### (2) エリスロマイシン

健康成人10名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とエリスロマイシン (500mg) を併用投与したとき、エリスロマイシンのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ1.56倍であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

###### (3) ドセタキセル

悪性腫瘍患者8名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とドセタキセル (75~100mg/m<sup>2</sup>) を併用投与したとき、ドセタキセルのAUC<sub>last</sub>は単独投与時と比べ1.35倍であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

###### (4) シクロホスファミド

悪性腫瘍患者10名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とシクロホスファミド (500~1000mg/m<sup>2</sup>) を併用投与したとき、シクロホスファミドのAUC<sub>last</sub>は単独投与時と比べ1.20倍であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

###### (5) エトポシド

悪性腫瘍患者12名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とエトポシド (35~100mg/m<sup>2</sup>) を併用投与したとき、エトポシドのAUC<sub>last</sub>

は単独投与時と比べ1.28倍であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

#### (6) 経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル)

健康成人女性24名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とエチニルエストラジオール (60 $\mu\text{g}$ )・レボノルゲストレル (300 $\mu\text{g}$ ) を併用投与したとき、エチニルエストラジオールのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ1.12倍、レボノルゲストレルのAUC<sub>inf</sub>は1.40倍であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。 [8., 10. 2 参照]

#### (7) デキサメタゾン

健康成人17名に本剤 (235mg) とデキサメタゾン (1日目: 朝20mg, 2~4日目: 朝夕8mg) を併用投与したとき、デキサメタゾンのAUC<sub>0-24</sub> (1日目) は単独投与時と比べ1.50倍、AUC<sub>84-108</sub> (4日目) は2.42倍であった<sup>10)</sup> (外国人データ)。

健康成人24名にネツピタント (300mg)<sup>注)</sup>とデキサメタゾン (1日目: 12mg, 2~4, 6, 8及び10日目: 8mg) を併用投与したとき、デキサメタゾンのAUC<sub>last</sub>は、1, 4, 6, 8及び10日目に、それぞれ単独投与時と比べ1.58, 2.41, 1.49, 1.20及び1.11倍であった<sup>11)</sup> (外国人データ)。 [7. 3, 8., 10. 2 参照]

#### 16.7.4 P-糖蛋白質の基質薬

##### (1) ジゴキシン

健康成人16名に対して、ジゴキシン (1日目: 0.5mgを3回, 2日目以降: 0.25mgを連日) の反復投与時に、ネツピタント (8日目450mg)<sup>注)</sup>を併用投与したとき、ジゴキシンのAUC<sub>0-24</sub>は単独投与時と比べ1.04倍であった<sup>12)</sup> (外国人データ)。

#### 16.7.5 その他の制吐剤

##### (1) パロノセトロン

健康成人18名にネツピタント (450mg)<sup>注)</sup>とパロノセトロン (0.75mg) を併用投与したとき、パロノセトロンのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ1.10倍であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

##### (2) グラニセトロン

日本人健康成人22名に本剤 (235mg) とグラニセトロン (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を併用投与したとき、グラニセトロンのAUC<sub>inf</sub>は単独投与時と比べ1.07倍であった<sup>13)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は、ホスネツピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回235mgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第III相試験 (10057030 試験)

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与<sup>※1</sup>に起因する消化器症状 (悪心・嘔吐) に対する本剤 (235mg) 単回静脈内投与<sup>※2</sup>の有効性について、ホスアプレピタント (150mg) 単回静脈内投与<sup>※2</sup>を対照に比較した第III相二重盲検試験成績は以下のとおりである。 [5., 7. 3 参照]

投与群	主要評価項目			副次評価項目		
	全期間 <sup>※3</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>※6</sup>	急性期 <sup>※4</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>※6</sup>	遅発期 <sup>※5</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>※6</sup>			
本剤	75.2% <sup>※7</sup> (295/392)	93.9 (368/392)	76.8 (301/392)			
ホスアプレ ピタント	71.0% <sup>※7</sup> (279/393)	92.6 (364/393)	72.8 (286/393)			

※1: シスプラチン (≥70mg/m<sup>2</sup>) を含む化学療法

※2: 抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン (0.75mg) 及びデキサメタゾン (9.9mg) を単回静脈内投与した。2~4日目はデキサメタゾン (6.6mg) を単回静脈内投与した。

※3: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後0~120時間

※4: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後0~24時間

※5: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後24~120時間

※6: 嘔吐性事象 (嘔吐, 空嘔吐) なし, かつ制吐処置なしの症例数の割合

※7: 全期間の嘔吐完全抑制率について、ホスアプレピタントに対する本剤の非劣性 [群間差 (95%信頼区間): 4.1% (-2.1%~10.3%)] が認められた (非劣性マージン: -10%)。なお、全期間嘔吐完全抑制率は性別及び年齢で調整した。

本剤の副作用発現率は 22.2% (87/392 名) であった。主な副作用は便秘 11.2% (44/392 名)、しゃっくり 4.8% (19/392 名) であった<sup>14)</sup>。

### 17.1.2 国内第 III 相試験 (10057040 試験)

高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与<sup>\*1</sup>に起因する消化器症状（悪心・嘔吐）に対する本剤 (235mg) 単回静脈内投与<sup>\*2</sup>の有効性を副次的に評価した第 III 相試験成績は以下のとおりである。  
[5., 7.3 参照]

	全期間 <sup>*3</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>*6</sup>	急性期 <sup>*4</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>*6</sup>	遅発期 <sup>*5</sup> 嘔吐完全抑制率 <sup>*6</sup>
本剤	45.9% <sup>*7</sup> (23/51)	71.2% <sup>*7</sup> (36/51)	51.7% <sup>*7</sup> (26/51)

\*1: ドキソルビシン/シクロホスファミド又はエビルピシン/シクロホスファミドを含む化学療法

\*2: 抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン (0.75mg) 及びデキサメタゾン (9.9mg) を単回静脈内投与した。

\*3: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0~120 時間

\*4: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0~24 時間

\*5: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 24~120 時間

\*6: 嘔吐性事象（嘔吐、空嘔吐）なし、かつ制吐処置なしの症例数の割合

\*7: 嘔吐完全抑制率は年齢で標準化した。

本剤の副作用発現率は 21.2% (11/52 名) であった。主な副作用は下痢、倦怠感、食欲減退、頭痛、蕁麻疹でいずれも 5.8% (3/52 名) であった<sup>15)</sup>。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図への影響

健康成人 200 名 (外国人) にネツピタント (プラセボ, 200mg, 600mg) をパロノセトロン (プラセボ, 0.5mg, 1.5mg) 併用下で投与し心電図に対する影響を評価したところ、心臓再分極に対して影響しないことが確認された<sup>16)</sup>。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

ホスネツピタントは、静脈内投与後、速やかに活性本体ネツピタントに代謝される。ネツピタントは、ニューロキニン 1 (NK<sub>1</sub>) 受容体に対して、選択的な拮抗作用を示す。

#### 18.2 ホスネツピタントの薬理作用

ヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対するホスネツピタントの pK<sub>i</sub> 値は 9.92 であった<sup>17)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.3 活性本体ネツピタントの薬理作用

##### 18.3.1 NK<sub>1</sub> 受容体に対する結合阻害活性

ヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対するネツピタントの pK<sub>i</sub> 値は 8.90 であった<sup>18)</sup> (*in vitro*)。

##### 18.3.2 各種薬剤誘発嘔吐反応に対する作用

フェレットにネツピタント (3mg/kg) を経口投与したとき、アポモルヒネ、モルヒネ、トコン又は硫酸銅投与により誘発された嘔吐反応を完全に抑制した<sup>19)</sup>。

##### 18.3.3 シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

フェレットにネツピタント (0.03, 0.1, 0.3mg/kg) を経口投与したとき、シスプラチン投与により誘発される嘔吐反応を 0.1 及び 0.3mg/kg の用量において有意に抑制した<sup>19)</sup>。

##### 18.3.4 シスプラチン誘発嘔吐反応に対するパロノセトロン及びデキサメタゾンとの併用効果

フェレットにネツピタント (1mg/kg) 及びパロノセトロン (0.1mg/kg) を経口投与し、更にデキサメタゾン (1mg/kg) を腹腔内投与したとき、シスプラチン投与により誘発される嘔吐反応を有意に抑制し、また、パロノセトロン及びデキサメタゾンの投与時と比べ抑制した<sup>20)</sup>。

##### 18.3.5 アポモルヒネ誘発嘔吐反応に対する作用

フェレットにネツピタント (0.03, 0.1, 0.3mg/kg) を経口投与したとき、アポモルヒネ投与により誘発される嘔吐反応を 0.03, 0.1 及び 0.3mg/kg の用量において有意に抑制した<sup>19)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスネツピタント塩化物塩酸塩

Fosnetupitant Chloride Hydrochloride (JAN),  
Fosnetupitant (INN)

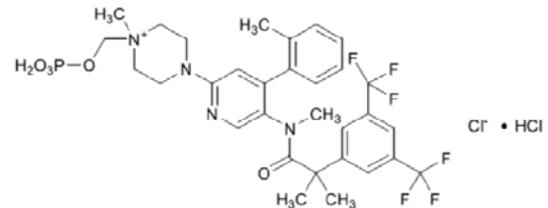
化学名：4-[5-{2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1-[(phosphonoxy)methyl]piperazine-1-ium chloride monohydrochloride

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P・HCl

分子量：761.52

性状：本品は白色～帯黄色の固体である。メタノールにやや溶けやすく、水及びエタノール (99.5) に溶けにくい。高い吸湿性を有する。

化学構造式：



### 20. 取扱い上の注意

20.1 紙箱から取り出して長期間保存した場合は、光により分解又は容易に着色するため、紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光すること。

20.2 次の場合には使用しないこと。

内容液が無色～微黄色の範囲を超えて着色しているとき

20.3 凍結しないように注意すること。

### 22. 包装

5 バイアル

### 23. 主要文献

- 1) ホスネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.1)
- 2) Sugawara, S., et al.: Cancer 2019; 125 (22) : 4076-4083
- 3) Gilmore, J., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59 (4) : 472-487
- 4) ネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.3)
- 5) ネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.12)
- 6) 肝機能障害患者におけるネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.8)
- 7) Calcagnile, S., et al.: Support. Care Cancer 2013; 21 (10) : 2879-2887
- 8) Lanzarotti, C., et al.: Support. Care Cancer 2013; 21 (10) : 2783-2791
- 9) ネツピタントと CYP3A で代謝される薬剤 (抗悪性腫瘍剤) との薬物相互作用の検討 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.6)
- 10) ホスネツピタントとデキサメタゾンとの薬物相互作用の検討 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.10)
- 11) ネツピタントとデキサメタゾンとの薬物相互作用の検討 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.4)
- 12) Natale, J.J., et al.: J. Oncol. Pharm. Pract. 2016; 22 (3) : 485-495
- 13) ホスネツピタントとグラニセトロンとの薬物相互作用の検討 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.9)
- 14) Hata A, et al.: J. Clin. Oncol. 2022;40(2):180-188.
- 15) ホスネツピタントの国内第 III 相安全性試験成績 (承認年月日：○年○月○日, CTD2.7.6.21)
- 16) ネツピタント及びパロノセトロンへの心電図への影響 (承

認年月日：○年○月○日，CTD2.7.6.16)

17) ホスネツピタントの各種受容体結合阻害試験（承認年月日：○年○月○日，CTD2.6.2.2)

18) ネツピタントの各種受容体結合阻害試験（承認年月日：○年○月○日，CTD2.6.2.2)

19) Rudd, J.A., et al.: Front. Pharmacol. 2016; 7(263): 1-11

20) シスプラチン誘発嘔吐反応に対するネツピタント，パロノセトロン及びデキサメタゾンの3剤併用試験（承認年月日：○年○月○日，CTD2.6.2.2)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27  
TEL 0120-20-4527

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町 1-27

##### 26.2 提携先

HELSINN  
スイス

## 1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）

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）

### 1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠

国内 10057030 試験は、高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与患者を対象に、5-hydroxytryptamine<sub>3</sub>（5-HT<sub>3</sub>）受容体拮抗薬パロノセトロン塩酸塩（PALO）及びデキサメタゾン（DEX）を併用し、Pro-NETU（ホスnetzピタント塩化物塩酸塩、本剤）（本剤の用量はすべてフリー体 fosnetupitant 量を記載）を単回点滴静脈内投与したときの Neurokinin 1（NK<sub>1</sub>）受容体拮抗薬ホスアプレピタントに対する非劣性を検証することを目的とした単回投与パートと、単回投与パートを終了した一部の患者を対象に、本剤を繰り返し投与したときの安全性を評価する繰り返し投与パートで構成された第3相試験である。本剤の有効性は、化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の標準的な指標である嘔吐完全抑制 [Complete Response（CR：嘔吐性事象なし，制吐処置なし）] 率に基づき評価した。国内 10057030 試験において、主要評価項目である Mantel-Haenszel 流に割付調整因子（年齢区分及び性別）で層別した全期間（HEC 投与開始後 0～120 時間）CR 率は、Pro-NETU 群で 75.2%、ホスアプレピタント群で 71.0%であった。調整した全期間 CR 率の群間差 [95%信頼区間（CI）] は 4.1%（-2.1% - 10.3%）であり、群間差の 95% CI の下限値が非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、Pro-NETU 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（表 1.8.2.2-1）。遅発期（HEC 投与開始後 24～120 時間）悪心を含めたその他の有効性評価項目は、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の寄与が大きい遅発期及び全期間において、ホスアプレピタント群と比較し、Pro-NETU 群で高い傾向が認められた（第 2.5.4.3.2.1.2 項）。患者背景因子別の全期間 CR 率について、Pro-NETU 群はホスアプレピタント群より概して高い傾向が認められ、いずれの集団においても本剤の有効性は期待できると考えた（第 2.7.3.3.3.1 項）。また、本剤を繰り返し投与しても有効性は減弱することなく維持されていると考えた（第 2.5.4.3.2.2 項）。

表 1.8.2.2-1 全期間 CR 率の群間比較（10057030）

Period	Pro-NETU (N=392)	Fosaprepitant (N=393)
Adjusted CR rate (%)	75.2	71.0
MH common risk difference (%)	4.1	
95%CI (%) <sup>*1</sup>	-2.1-10.3	
Positive/Negative for Non-inferiority <sup>*2</sup>	Positive	
Positive/Negative for Superiority <sup>*3</sup>	Negative	

Analysis Set: Full Analysis Set

\*1: 95% confidence interval was calculated by the Newcombe method.

Stratification factors are gender (IWRS) and age (< 55, 55 ≤) (IWRS). Non-inferiority margin -10%

\*2: If the lower limit of the 95% confidence interval is above the non-inferiority margin of -10%, it will be judged that the Pro-NETU has been demonstrated to be non-inferior to Fosaprepitant.

\*3: If the lower limit of the 95% confidence interval is above 0%, it will be judged that the Pro-NETU has been demonstrated to be superior to Fosaprepitant.

第 5.3.5.1.2 項 10057030 CSR 表 11.4.1.1-1

以上より、国内 10057030 試験において、シスプラチンを含む HEC 投与患者に対して、遅発期を含め、CINV 抑制効果を示したことから、効能又は効果（案）は、「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）」と設定した。

### 1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

#### 【効能又は効果に関連する注意（案）】

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。

#### 【設定根拠】

国内 10057030 試験では、シスプラチンを含む HEC 投与患者に対して、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬ホスアプレピタントに対する非劣性が検証された。また、本剤に起因した注射部位反応の発現リスクは極めて低く、その他の安全性プロファイルはホスアプレピタントと類似していた。したがって、本剤は、国内制吐薬適正使用ガイドラインで推奨されている NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と同様の位置付けになると考える。現在の国内制吐薬適正使用ガイドラインにおいて、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬は、HEC 投与患者に対する使用が推奨されており、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）投与患者に対しては、催吐性リスクに応じて追加投与が推奨されている。しかしながら、催吐性リスクが MEC よりも低い抗悪性腫瘍剤（軽度催吐性抗悪性腫瘍剤等）が投与される患者に対しては、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の使用は推奨されていない。

以上より、本剤は HEC 及び MEC に該当する催吐性の強い抗悪性腫瘍剤に対して使用すべきと考え、設定した。

なお、国内 10057030 試験は、HEC の代表的な抗悪性腫瘍剤とみなされているシスプラチンを含む化学療法が施行される患者を対象としており、その試験成績については、本剤の添付文書「17. 臨床成績」の項に記載し、情報提供することとした。

### 1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

#### 1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）

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

#### 1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠

健康成人男性を対象とした国内第 1 相試験（国内 10057010 試験）において、海外 PNET-12-23 試験で忍容性が確認された本剤の用量（118 mg, 235 mg, 353 mg : 30 分間点滴静脈内投与）に対する日本人での安全性を確認した。また、薬物動態の評価において、投与終了時（投与開始後 30 分）には活性本体ネツピタント（NETU）は最高血中濃度に達したことから、本剤は抗悪性腫瘍剤投与直前までに投与が終了すれば一定の制吐作用が期待できると考えた。

本邦における本剤の推奨用量を検討するために、シスプラチンを含む HEC 投与患者を対象に本剤（81 mg, 235 mg）のプラセボに対する優越性を確認する国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）を実施した。国内 10057020 試験で検討した用量は、海外 NETU-07-07 試験で検討された NETU の用量（100 mg, 200 mg, 300 mg）を参考に設定した。本剤は、PALO（0.75 mg）及び DEX 併用下、HEC 投与開始 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与された。国内 10057020 試験で主要

評価項目とした全期間 CR 率（年齢区分及び性別の割付調整因子で標準化）は、Pro-NETU 81 mg 群で 63.8%，Pro-NETU 235 mg 群で 76.8%，プラセボ群で 54.7%であった。Pro-NETU 81 mg 群とプラセボ群の差（95% CI）は 9.1%（-0.4% - 18.6%）であり，統計的に有意な差を示すことができなかった（ $p = 0.061$ ）ものの，Pro-NETU 235 mg 群とプラセボ群の差（95% CI）は 22.0%（13.0% - 31.0%）であり，Pro-NETU 235 mg 群はプラセボ群に対して有意な差を示した（ $p < 0.001$ ）。また，良好な安全性も確認された。したがって，第 3 相試験の検討用量として，海外と同じ用量となる本剤 235 mg を選択した。

以上の経緯より，国内 10057030 試験で設定した本剤の用法・用量は，本剤（235 mg）を PALO（0.75 mg）及び DEX 併用下，HEC 投与開始 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与とした。第 1.8.2.2 項で記述したとおり，国内 10057030 試験において，本剤の臨床的有用性が検証された。

以上より，HEC 投与患者を対象とした本剤の国内臨床試験では，5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び DEX の 3 剤併用療法を基軸として検討しており，また，本剤の臨床的有用性が示された国内 10057030 試験において，本剤（235 mg）は化学療法施行 1 日目の HEC 投与開始前に 1 回，点滴静脈内投与されたことを踏まえ，用法及び用量（案）は「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。」と設定した。

### 1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
7.1 抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。	7.1 国内 10057030 試験において，本剤は PALO 及び DEX 併用下，HEC の投与が開始される 60 分前から 30 分間かけて点滴静脈内投与された。一方，HEC 投与患者を対象に本剤（235 mg）の安全性を評価した国内安全性試験（国内 10057040 試験）では，本剤は HEC 投与開始 30 分前から 30 分間かけて投与された。本剤の投与タイミングの違いが本剤の有効性に及ぼす影響について，国内 10057030 試験及び国内 10057040 試験の全期間 CR 率に基づき評価した結果，本剤の投与タイミングの差異は，本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えた（第 2.5.4.3.5.3 項）。なお，本剤及び PALO 0.25 mg との用量固定配合剤（Pro-NETU-PALO FDC）の海外 NEPA-15-18 試験及び海外 NEPA-17-05 試験においても，HEC 投与の 30 分前から 30 分間かけて本剤が投与されている。また，薬物動態の観点でも，国内 10057010 試験で本剤投与終了時（投与開始後 30 分）には活性本体 NETU は最高血

	<p>中濃度に達した。</p> <p>以上より, 抗悪性腫瘍剤投与前に本剤の投与を終了することで, 本剤の有効性は期待できると考え, 設定した。</p>
7.2 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。	7.2 HEC 投与患者を対象に国内で実施した臨床試験では, 国内制吐薬適正使用ガイドラインで推奨されている5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬及びDEXの3剤併用療法を基軸に本剤の有効性, 安全性及び薬物動態を評価しており, 国内10057030試験で本剤の臨床的有用性が検証されたことを踏まえ, 設定した。
7.3 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。	7.3 併用するDEXの用量は, 本剤235 mg又はホスアプレピタント150 mgをDEXと併用したときのDEXの(薬物相互作用に起因する)AUC上昇が, 本剤とホスアプレピタントで明らかな違いはないと考えたことから, 国内制吐薬適正使用ガイドラインに準じ適宜減量することが必要と考えた。

#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性</p>	<p>2.1 本剤には重篤な過敏症が発現する可能性があること, 医薬品の一般的な注意事項であることを踏まえ, 設定した。</p> <p>2.2 非臨床試験（ラット, ウサギ）で胎児への影響がみられ, ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行も確認され, ヒトへの影響を否定できないことを踏まえ, 設定した。</p>
<p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の活性本体ネツピタントはCYP3Aに対する阻害作用を有し, CYP3Aで代謝される抗悪性腫瘍剤を含めた併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため, 十分注意して投与すること。</p>	<p>本剤の活性本体 NETU は, 主に CYP3A で代謝される一方, CYP3A を競合的に阻害することが示されており, CYP3A で主に代謝される薬剤と併用する場合, 薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられる。国内外の臨床薬理試験では, CYP3A を阻害/誘導する代表的な薬剤及び CYP3A で代謝される代表的な薬剤について, 薬物相互作用</p>

	<p>用が検討された。また、本剤は抗悪性腫瘍剤と併用されることから、抗悪性腫瘍剤との薬物相互作用も検討された。本剤が投与される患者に対しては、薬物相互作用に十分注意する必要があると考え、設定した。</p>						
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3.肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7 以上)</p> <p>血中濃度が過度に上昇するおそれがある。</p> <p>9.4.生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。</p> <p>9.5.妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験において、臨床用量の曝露量未満より、ラットで恥骨の未骨化、ウサギで吸収胚数及び胎児死亡数の高値、小型胎児等が認められている。また、ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されている。</p> <p>9.6.授乳婦</p> <p>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こと。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中への移行が報告されている。</p> <p>9.7.小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.3 肝機能障害患者を対象とした海外 NETU-10-10 試験で、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 5-6）8名では AUC<sub>inf</sub> の有意な上昇はみられなかったが、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7-9）8名では健康成人と比べ AUC<sub>inf</sub> が有意（2.43 倍）に上昇し、重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 10 以上）2名では健康成人と比べ AUC<sub>inf</sub> が 2.45 倍に上昇したことを踏まえ、設定した。</p> <p>9.4 非臨床試験（ラット、ウサギ）で胎児への影響が確認されていること、ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されていることを踏まえ、設定した。</p> <p>9.5 非臨床試験（ラット、ウサギ）で胎児への影響が確認されていること、ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されていることを踏まえ、設定した。</p> <p>9.6 非臨床試験（ラット）で乳汁への移行が確認されていること、臨床試験で授乳婦への投与経験がないこと、哺乳中の児における影響は不明であることを踏まえ、設定した。</p> <p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを踏まえ、設定した。</p>						
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="188 1921 762 2094"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナ</td> <td>本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重</td> <td>CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナ	本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれ	<p>10.2</p> <p><u>CYP3A を阻害する薬剤</u></p> <p>CYP3A を阻害する薬剤と本剤を併用する場合、本剤の活性本体 NETU の血漿中濃度が上昇し、活性本体 NETU の作用が増強するリス</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナ	本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれ					

ゾール, イトラコナゾール等	に行うこと.	がある.	クがあることを踏まえ, 設定した. CYP3A を阻害する代表的な薬剤を例示し, 注意喚起した.
CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン, フェニトイン等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が減弱するおそれがある. 本剤と強い CYP3A 誘導剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること.	CYP3A 誘導剤との併用により, 本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が低下するおそれがある.	<u>CYP3A を誘導する薬剤</u> CYP3A を誘導する薬剤と本剤を併用する場合, 本剤の活性本体 NETU の血漿中濃度が低下し, 活性本体 NETU の作用が減弱するリスクがあることを踏まえ, 設定した. CYP3A を誘導する代表的な薬剤を例示し, 注意喚起した.
CYP3A で代謝される薬剤 デキサメタゾン, ドセタキセル, シクロホスファミド, エトポシド, ピモジド, ミダゾラム, エリスロマイシン, 経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル) 等	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがある. なお, デキサメタゾンを併用する場合は, デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること.	本剤の活性本体ネツピタントの CYP3A 阻害作用により, これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある.	<u>CYP3A で代謝される薬剤</u> CYP3A で代謝される薬剤と本剤を併用する場合, 本剤の活性本体 NETU の CYP3A 阻害作用により, これらの血漿中濃度が上昇し, 薬剤の作用が増強されるリスクがあることを踏まえ, 設定した. CYP3A で代謝され, 本剤又は NETU の臨床薬理試験で検討した薬剤及び機構による審査の過程で挙げた薬剤を示し, 注意喚起した. 特に, 本剤は 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び DEX との 3 剤併用療法での使用が想定される. 併用する DEX の用量は, 本剤 235 mg 又はホスアプレピタント 150 mg を DEX と併用したときの DEX の (薬物相互作用に起因する) AUC 上昇が, 本剤とホスアプレピタントで明らかな違いはないと考えたことから, 国内制吐薬適正使用ガイドラインに準じ適宜減量することが必要と考えた. なお, 国内 10057030 試験においても, DEX は国内制吐薬適正使用ガイドラインに準じた投与を行った.
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック, アナフィラキシー (いずれも頻度不明)			11.1 国内 10057020 試験において, 重篤な副作用としてアナフィラキシー反応が Pro-NETU 81 mg 群で 0.5% (1/197 名) に認められた. <u>海外 NEPA-19-13 試験では, Pro-NETU-PALO (ホスネツピタント 235 mg /パロノセトロン 0.25 mg) 用量固定配合剤の 15 分間急速静注にてアナフィラキシーショックが 1 名に認められた.</u> 本事象の性質から本剤との関連性が疑わしい事象であり, また, 発現した場合, 本事象は

				致命的転帰を辿る可能性があることを踏まえ、設定した。
11.2 その他の副作用				11.2 国内で実施された臨床試験のうち、国内10057030試験及び10057040試験で本剤が投与された患者505名に発現した副作用に基づき、また、海外SmPCも参考に設定した。
	5%以上	1~5%未満	1%未満	
消化器	便秘	下痢	腹部膨満、腹痛、口内乾燥	
肝臓		ALT上昇	肝機能異常、AST上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇	
精神神経系		頭痛、めまい		
呼吸器	しゃっくり			
循環器			QT延長、心室性期外収縮、高血圧、潮紅	
過敏症			蕁麻疹、湿疹	
その他		倦怠感、食欲不振	低ナトリウム血症、低カリウム血症、耳鳴、味覚障害	
14. 適用上の注意				14.1 本剤は界面活性剤を含有するため、激しく攪拌すると泡立つことを踏まえ、設定した。 14.2 本剤及びPro-NETU-PALO FDCの臨床試験では、本剤はいずれも30分間かけて点滴静脈内投与され、臨床的有用性が確認されたことを踏まえ、設定した。
14.1 薬剤調製時の注意				
本剤は泡立つため、輸液バッグ等に注入する際は緩徐に注入し、静かに転倒混和すること。				
14.2 薬剤投与時の注意				
本剤は、30分かけて点滴静注すること。				

**アロカリス点滴静注 235 mg**

**第1部（モジュール1）：申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報**

**1.9 一般的名称に係る文書**

**大鵬薬品工業株式会社**

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 JAN

令和2年3月10日付薬生薬審発0310第1号により通知された。

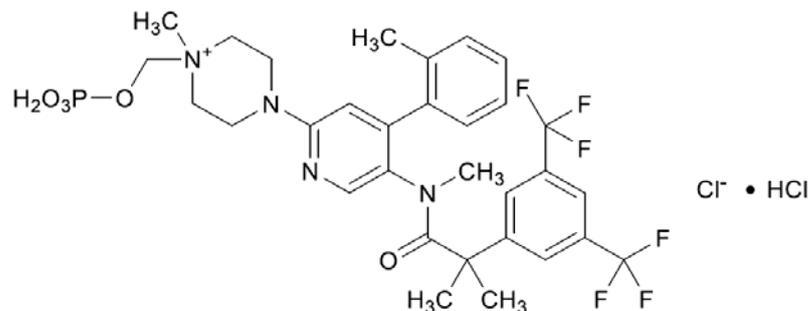
JAN：(日本名) ホスネツピタント塩化物塩酸塩

(英名) Fosnetupitant Chloride Hydrochloride

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 一塩酸塩

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

構造式：



## 1.9.2 INN

Recommended INNとして、r-INN List 75, WHO Drug Information, Vol.30, No.1, p118-119, 2016に掲載された。

INN：fosnetupitant

{4-[5-{2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methylpiperazin-1-ium-1-yl}methyl hydrogen phosphate

**アロカリス点滴静注 235 mg**

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報**

**1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

**大鵬薬品工業株式会社**

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	日本名：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-[(ホスホノキシ)メチル]ピペラジン-1-イウム (別名 ホスネツピタント), その塩類及びその製剤 英名：4-[5-{2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1-[(phosphonoxy)methyl]piperazin-1-ium (別名 Fosnetupitant), その塩類及びその製剤																																																																							
構造式																																																																								
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.																																																																							
劇薬等の指定	劇薬																																																																							
市販名及び有効成分・分量	原体：ホスネツピタント塩化物塩酸塩 製剤：アロカリス点滴静注 235 mg (1 瓶中ホスネツピタント 235 mg 含有)																																																																							
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">急性 LD<sub>50</sub> (mg/kg)</th> <th>経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>静脈</td> <td>&gt; 107.0</td> <td>2000</td> <td>痙攣等 (静脈) 削瘦, 立毛等 (経口)</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>経口*</td> <td>&gt; 35.68</td> <td>&gt; 400</td> <td>体重・摂餌量の減少 (静脈) 嘔吐, 鎮静, 軟便・水様便等 (経口)</td> </tr> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>亜急性</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>1ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>3.57 11.90 35.68</td> <td>11.90</td> <td>投与部位及び 肝臓への影響等</td> </tr> <tr> <td>1ヶ月</td> <td>経口*</td> <td>3, 10, 30</td> <td>10</td> <td>リン脂質症等</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>1ヶ月</td> <td>静脈内</td> <td>1.19 3.57 11.90</td> <td>11.90</td> <td>顕著な有害作用なし</td> </tr> <tr> <td>1ヶ月</td> <td>経口*</td> <td>5, 15, 50</td> <td>5</td> <td>リン脂質症, QT 延長等</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>慢性</b></td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>6ヶ月</td> <td>経口*</td> <td>1, 3, 10</td> <td>1</td> <td>臨床検査値の変動等</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>9ヶ月</td> <td>経口*</td> <td>1, 3, 10</td> <td>3</td> <td>体重・摂餌量減少, 軽度な QT 延長, 肝重量増加等</td> </tr> </tbody> </table>		急性 LD <sub>50</sub> (mg/kg)		経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	ラット	♂♀	静脈	> 107.0	2000	痙攣等 (静脈) 削瘦, 立毛等 (経口)	イヌ	♂♀	経口*	> 35.68	> 400	体重・摂餌量の減少 (静脈) 嘔吐, 鎮静, 軟便・水様便等 (経口)	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	<b>亜急性</b>						ラット	1ヶ月	静脈内	3.57 11.90 35.68	11.90	投与部位及び 肝臓への影響等	1ヶ月	経口*	3, 10, 30	10	リン脂質症等	イヌ	1ヶ月	静脈内	1.19 3.57 11.90	11.90	顕著な有害作用なし	1ヶ月	経口*	5, 15, 50	5	リン脂質症, QT 延長等	<b>慢性</b>						ラット	6ヶ月	経口*	1, 3, 10	1	臨床検査値の変動等	イヌ	9ヶ月	経口*	1, 3, 10	3	体重・摂餌量減少, 軽度な QT 延長, 肝重量増加等
急性 LD <sub>50</sub> (mg/kg)		経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																																																																			
ラット	♂♀	静脈	> 107.0	2000	痙攣等 (静脈) 削瘦, 立毛等 (経口)																																																																			
イヌ	♂♀	経口*	> 35.68	> 400	体重・摂餌量の減少 (静脈) 嘔吐, 鎮静, 軟便・水様便等 (経口)																																																																			
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																																																																			
<b>亜急性</b>																																																																								
ラット	1ヶ月	静脈内	3.57 11.90 35.68	11.90	投与部位及び 肝臓への影響等																																																																			
	1ヶ月	経口*	3, 10, 30	10	リン脂質症等																																																																			
イヌ	1ヶ月	静脈内	1.19 3.57 11.90	11.90	顕著な有害作用なし																																																																			
	1ヶ月	経口*	5, 15, 50	5	リン脂質症, QT 延長等																																																																			
<b>慢性</b>																																																																								
ラット	6ヶ月	経口*	1, 3, 10	1	臨床検査値の変動等																																																																			
イヌ	9ヶ月	経口*	1, 3, 10	3	体重・摂餌量減少, 軽度な QT 延長, 肝重量増加等																																																																			
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>117 名 / 505 名 = 23.2%</td> <td>臨床検査異常発現率の全体集計なし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>10.1% 51 / 505</td> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>1.0% 5 / 505</td> </tr> <tr> <td>しゃっくり</td> <td>5.1% 26 / 505</td> <td>心電図 QT 延長</td> <td>0.6% 3 / 505</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1.8% 9 / 505</td> <td>低ナトリウム血症</td> <td>0.6% 3 / 505</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>1.4% 7 / 505</td> <td>血中ビリルビン増加</td> <td>0.4% 2 / 505</td> </tr> <tr> <td>食欲減退</td> <td>1.4% 7 / 505</td> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>0.4% 2 / 505</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	副作用発現率	117 名 / 505 名 = 23.2%	臨床検査異常発現率の全体集計なし		便秘	10.1% 51 / 505	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.0% 5 / 505	しゃっくり	5.1% 26 / 505	心電図 QT 延長	0.6% 3 / 505	頭痛	1.8% 9 / 505	低ナトリウム血症	0.6% 3 / 505	下痢	1.4% 7 / 505	血中ビリルビン増加	0.4% 2 / 505	食欲減退	1.4% 7 / 505	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.4% 2 / 505																																										
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																																					
副作用発現率	117 名 / 505 名 = 23.2%	臨床検査異常発現率の全体集計なし																																																																						
便秘	10.1% 51 / 505	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.0% 5 / 505																																																																					
しゃっくり	5.1% 26 / 505	心電図 QT 延長	0.6% 3 / 505																																																																					
頭痛	1.8% 9 / 505	低ナトリウム血症	0.6% 3 / 505																																																																					
下痢	1.4% 7 / 505	血中ビリルビン増加	0.4% 2 / 505																																																																					
食欲減退	1.4% 7 / 505	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.4% 2 / 505																																																																					
会社	大鵬薬品工業株式会社																																																																							

**アロカリス点滴静注 235 mg**

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報**

**1.12 添付資料一覧**

**大鵬薬品工業株式会社**

## 1.12 添付資料一覧

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	名称	—	評価	無
3.2.S.1.2	構造	—	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	製造業者	—	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	評価	無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	評価	無
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解析	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	██████████ (スイス)	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.4.4	ロット分析	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.5	標準品又は標準物質	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	評価	無
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	██████████ (スイス)	評価	無
3.2.S.7.3	安定性データ	██████████ (スイス)	評価	無

## 3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.1	製剤及び処方	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	製剤成分	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted] (スイス), 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.2.2	製剤	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted] (スイス), 株式会社 [redacted], [redacted] 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted] (スイス), 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	製造者	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [redacted]	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.3.2	製造処方	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.4	添加剤の管理	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5.3.1	確認試験, 純度試験 類縁物質及び定量法の分析法バリ デーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.5.3.2	エンドトキシンの分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.5.3.3	無菌試験法の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.5.4	ロット分析	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted]株式会社 [redacted], [redacted]株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.5.5	不純物の特性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted]株式会社 [redacted], [redacted]株式会社 [redacted], [redacted] (スイス), 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, [redacted]株式会社 [redacted], [redacted]株式会社 [redacted], [redacted] (スイス), 株式会社 [redacted]	評価	無
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.7	容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部, [REDACTED] 株式会社 [REDACTED], [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部	評価	無
3.2.P.8.3.1	安定性試験に使用された規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部	評価	無
3.2.P.8.3.2	長期保存試験	[REDACTED] 株式会社 [REDACTED], [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.3	加速試験	[REDACTED] 株式会社 [REDACTED], [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.4	苛酷試験 (熱)	[REDACTED] 株式会社 [REDACTED], [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.8.3.5	苛酷試験 (光)	██████████株式会社 ██████████	評価	無
3.2.P.8.3.6	温度サイクル試験	██████████株式会社 ██████████	評価	無
3.2.P.8.3.7	希釈後の安定性試験 (配合変化試験)	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所, 株式会社 ██████████ ██████████ ██████████	評価	無

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内／海外)	評価／参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	PNET-12-32	<i>In vitro</i> pharmacology: Study of 204-NETU	2012/10/26	海外	評価	無
4.2.1.1.2	1006030	Preclinical pharmacology of the NK1 antagonist Ro 67-3189	2002/2/25	海外	評価	無
4.2.1.1.3	PNET-13-72	Pronetupitant: <i>In vivo</i> pharmacological comparison of the effects of pronetupitant and netupitant in the SBL test in mice	2013/12/12	海外	評価	無
4.2.1.1.4	NETU-11-09	Anti-emetic investigation of palonosetron and netupitant in a cisplatin model of acute and delayed emesis in the ferret	2011/10/26	海外	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	NETU-10-24	<i>In vitro</i> pharmacology: Study of 14-NETU.i13 (M1) and netupitant	2010/9/7	海外	評価	無
4.2.1.2.2	834013	Determination of the affinity of RO0673189-008, RO0681133-000-003, RO07113001-000-003 and RO0731519-000-001 for the Ca <sup>2+</sup> channels	2001/10/9	海外	評価	無
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	PNET-12-01	Phosphate-netupitant Irwin dose range study following intravenous administration in rats	2012/5/8	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.3.2	PNET-13-69	Pronetupitant phosphate Proconvulsant activity following intravenous administration in rats	2014/7/23	海外	評価	無
4.2.1.3.3	PNET-13-70	Pronetupitant phosphate Anticonvulsant activity following intravenous administration in rats	2014/7/23	海外	評価	無
4.2.1.3.4	PNET-14-19	Pro-netupitant phosphate Effects on respiratory function of the conscious rat (whole body plethysmography)	2014/6/27	海外	評価	無
4.2.1.3.5	PNET-12-06	Safety pharmacology study for the effect of pronetupitant phosphate on hERG current ( $I_{kr}$ ) expressed in human embryonic kidney (HEK293) cells	2013/1/24	海外	評価	無
4.2.1.3.6	PNET-12-35	Pro-netupitant phosphate Effects on the cardiovascular function of the conscious dog following 2 week intravenous administration	2014/5/27	海外	評価	無
4.2.1.3.7	PNET-13-67	Pronetupitant phosphate Effects on gastro-intestinal motility following intravenous administration in rats	2014/7/23	海外	評価	無
4.2.1.3.8	PNET-13-34	Pronetupitant phosphate Urine and electrolyte excretion following intravenous administration in rats	2014/8/4	海外	評価	無

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	84540	Pronetupitant phosphate (204-Netu) Validation of the HPLC-MS/MS analytical method in rat plasma	2012/5/24	海外	評価	無
4.2.2.1.2	82240	Netupitant, metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) in rat plasma Validation of the HPLC-MS/MS analytical method	2011/12/28	海外	評価	無
4.2.2.1.3	PNET-12-74	Pronetupitant phosphate (204-Netu), netupitant (14-Netu), metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) Validation of the LC-MS/MS analytical method in rat brain	2014/6/12	海外	評価	無
4.2.2.1.4	PNET-13-23	Pronetupitant phosphate (204-Netu), netupitant (14-Netu), metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) Partial validation of the HPLC-MS/MS analytical method in rabbit plasma	2014/7/14	海外	評価	無
4.2.2.1.5	84580	Pro-netupitant phosphate (204-Netu), netupitant (14-Netu), metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) Validation of the HPLC-MS/MS analytical method in dog plasma	2012/5/18	海外	評価	無
4.2.2.1.6	92410	Pronetupitant phosphate (204-NETU): Evaluation of long term stability test in dog plasma	2012/9/6	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.1.7	PNET-14-27	Pronetupitant phosphate (204-Netu), netupitant (14-Netu), metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) Validation of the LC-MS/MS analytical method in dog heart	2014/5/27	海外	評価	無
4.2.2.1.8	92050	Pronetupitant phosphate (204-Netu), netupitant (14-Netu), metabolite 1 (M1), metabolite 2 (M2) and metabolite 3 (M3) Partial validation of the HPLC-MS/MS analytical method in cynomolgus monkey plasma	2012/9/10	海外	評価	無
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	NETU-09-20	<i>In vivo</i> NetuHELD02-B-1, NetuHELD02-B-3 and ProNetu-2Na rat and dog PK studies report	2009/12/4	海外	評価	無
4.2.2.2.2	PNET-13-15	Pronetupitant phosphate and netupitant Pharmacokinetic study in rats after single intravenous administration	2013/10/18	海外	評価	無
4.2.2.2.3	PNET-13-37	Pronetupitant phosphate: blood and plasma levels (total radioactivity and unchanged) after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate to male albino rats	2014/9/29	海外	評価	無
4.2.2.2.4	PNET-13-75	Pronetupitant phosphate: Excretory balance (urine and faeces), blood and plasma levels of radioactivity, unchanged and main metabolites after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate to male dogs	2015/3/2	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.2.5	PNET-12-16	Pharmacokinetic study of phosphate netupitant (204-Netu) and netupitant (14-Netu) after a single intravenous administration to cynomolgus monkeys ( <i>Macaca fascicularis</i> )	2012/10/3	海外	評価	無
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	PNET-15-90	Pronetupitant phosphate: Human plasma protein binding evaluation	2015/12/23	海外	評価	無
4.2.2.3.2	1006047	NK <sub>1</sub> receptor antagonist Ro 67-3189: <i>In vitro</i> plasma protein binding and blood/plasma partitioning in man and various animal species	2001/9/10	海外	評価	無
4.2.2.3.3	1010388	RO0681133, RO0713001 and RO0731519, metabolites of NK <sub>1</sub> receptor antagonist RO0673189: <i>In vitro</i> plasma protein binding and blood/plasma partitioning in man, dog and rat	2003/6/10	海外	評価	無
4.2.2.3.4	PNET-15-91	Pronetupitant phosphate: Human blood to plasma partitioning	2015/12/21	海外	評価	無
4.2.2.3.5	PNET-13-39	Pronetupitant phosphate: Tissue distribution by WBA after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate to albino and pigmented rats	2014/11/18	海外	評価	無
4.2.2.3.6	AE-8413-G	Distribution of [ <sup>14</sup> C]-Pro-NETU into placenta/fetus and milk in rats	2020/5/21	国内	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	NETU-10-03	A preliminary study to estimate the <i>in vitro</i> intrinsic clearance of compounds (HELD02-B-3 and ProNetu-2a) in human, dog and rat liver microsomes	2010/3/1	海外	評価	無
4.2.2.4.2	PNET-14-04	Pronetupitant phosphate (204-NETU) S9 stability assay	2016/2/19	海外	評価	無
4.2.2.4.3	NETU-10-04	Metabolic stability of HELD02-B3 and ProNetu-2a in human, dog, and rat hepatocytes	2010/3/1	海外	評価	無
4.2.2.4.4	NETU-10-18	Metabolite identification of ProNetu-2a in human, dog, and rat hepatocytes	2010/5/5	海外	評価	無
4.2.2.4.5	1003832	<i>In vitro</i> metabolism of the NK <sub>1</sub> receptor antagonist RO0673189: I. Kinetic parameters and metabolites formed in incubations of liver microsomes, recombinant cytochromes and hepatocytes of different species, including man.	2002/9/27	海外	評価	無
4.2.2.4.6	NETU-13-21	Netupitant: Reaction phenotyping with human liver microsomes and human CYP1A2, CYP2B6 and CYP2C8 cDNA expressed enzymes	2013/11/20	海外	評価	無
4.2.2.4.7	PNET-14-32	Pronetupitant phosphate: Evaluation of the metabolite profiles and identification of metabolites in plasma, urine, faeces and bile of male rats following single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate	2014/10/23	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.4.8	PNET-14-41	Pronetupitant phosphate: Evaluation of the metabolite profiles and identification of metabolites in plasma, urine and faeces of dogs following single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate	2014/12/17	海外	評価	無
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	PNET-13-36	Pronetupitant phosphate: Excretory balance in excreta and expired CO <sub>2</sub> after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate to male albino rats.	2014/7/3	海外	評価	無
4.2.2.5.2	PNET-13-38	Pronetupitant phosphate: Bile excretion after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-pronetupitant phosphate to male albino rats	2014/7/24	海外	評価	無
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)						
4.2.2.6.1	PNET-15-49	Pronetupitant phosphate: Determination of the potential inhibition (IC <sub>50</sub> ) of the main isoforms of CYP450, determination of microsomes binding and determination of microsomes stability.	2015/11/4	海外	評価	無
4.2.2.6.2	1003907	<i>In vitro</i> metabolism of the NK <sub>1</sub> receptor antagonist RO0673189: II. Drug-drug interaction studies with RO0673189 and major metabolites (RO0681133 and RO0713001), involving major human cytochrome P450 isoenzymes	2002/9/27	海外	評価	無
4.2.2.6.3	NETU-13-20	Netupitant, M1, M2, and M3: Determination of the potential inhibition (IC <sub>50</sub> ) of CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	2013/9/11	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.6.4	PNET-15-81	Pronetupitant phosphate: Determination of the potential time-dependent inhibition of CYP3A4 and CYP2C9	2015/11/16	海外	評価	無
4.2.2.6.5	NETU-13-26	Netupitant, M1, M2, and M3: Determination of the potential time-dependent inhibition of CYP3A4 and CYP2C9	2013/9/11	海外	評価	無
4.2.2.6.6	NETU-15-16	Netupitant: Determination of the potential time-dependent inhibition of CYP3A4	2015/2/26	海外	評価	無
4.2.2.6.7	NETU-06-15	Drug-drug interaction study with vincristine and netupitant in human liver microsomes	2007/2/14	海外	評価	無
4.2.2.6.8	NETU-09-10	Drug-drug interaction study with cyclophosphamide and netupitant in human liver microsomes	2009/10/6	海外	評価	無
4.2.2.6.9	NETU-09-09	Drug-drug interaction study with docetaxel and netupitant in human liver microsomes	2009/10/19	海外	評価	無
4.2.2.6.10	NETU-14-35	Netupitant and 3 main metabolites: Assessment of the potential to inhibit UGT enzymes <i>in vitro</i>	2015/1/8	海外	評価	無
4.2.2.6.11	PNET-20-06	<i>In vitro</i> determination of the reversible (direct) inhibitory properties of fosnetupitant for the human UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 and 2B15 using human liver microsomes	2020/8/7	海外	評価	無
4.2.2.6.12	NETU-10-27	<i>In vitro</i> evaluation of the possible induction of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 by netupitant, M1, M2 and M3 in long-term monolayer cultures of freshly isolated human hepatocytes	2010/10/14	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.6.13	NETU-13-47	Netupitant: Assessment of CYP2B6 induction potential	2014/3/24	海外	評価	無
4.2.2.6.14	PNET-18-21	<i>In vitro</i> interaction studies of fosnetupitant with human BSEP, BCRP, MDR1 efflux (ABC) transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP2B1, OCT1 and OCT2 uptake transporters	2019/7/16	海外	評価	無
4.2.2.6.15	PNET-15-27	<i>In vitro</i> interaction studies of fosnetupitant with human BSEP, BCRP and MDR1 efflux (ABC) transporters, and with human MATE1, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 uptake transporters	2015/12/3	海外	評価	無
4.2.2.6.16	NETU-14-30	Netupitant: Assessment of potential interaction with P-gp (substrate identification)	2014/7/29	海外	評価	無
4.2.2.6.17	NETU-14-34	<i>In vitro</i> interaction studies of netupitant and its three metabolites (M1, M2 and M3) with human BSEP efflux (ABC) transporter	2014/9/2	海外	評価	無
4.2.2.6.18	NETU-12-81	<i>In vitro</i> interaction studies of netupitant and its three metabolites (M1, M2 and M3) with human BCRP, BSEP, MRP2 and MDR1 efflux transporters and with human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 uptake transporters	2013/7/8	海外	評価	無
4.2.2.6.19	NETU-06-13	Interaction studies of netupitant with human Pgp/MDR1 (ABCB1)	2007/3/22	海外	評価	無
4.2.2.6.20	PNET-16-29	Quantitative prediction of the potential for pro-netupitant as a perpetrator to cause CYP2C and transporter-mediated drug-drug interactions	2016/8/25	海外	評価	無

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	PNET-11-06	Phosphate-netupitant Preliminary intravenous toxicity study in rats	2011/11/24	海外	評価	無
4.2.3.2.2	PNET-11-21	Phosphate-netupitant 2 week intravenous toxicity study in rats followed by a 2 week recovery period	2012/7/27	海外	評価	無
4.2.3.2.3	PNET-11-07	Phosphate-netupitant Preliminary intravenous toxicity study in dogs	2011/11/24	海外	評価	無
4.2.3.2.4	PNET-11-22	Phosphate-netupitant 2 week intravenous toxicity study in dogs followed by a 2 week recovery period	2012/7/27	海外	評価	無
4.2.3.2.5	PNET-13-18	Pronetupitant phosphate 4 week intravenous toxicity study in rats followed by a 2 week recovery period	2014/6/16	海外	評価	無
4.2.3.2.6	PNET-13-27	Pronetupitant phosphate 4-week intravenous administration toxicity study in dogs with a 2- week treatment-free period	2014/6/16	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.3 遺伝毒性						
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1.1	PNET-12-04	Phosphate-netupitant bacterial mutation assay ( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2012/5/25	海外	評価	無
4.2.3.3.1.2	PNET-15-36	Pronetupitant phosphate Bacterial mutation assay( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2015/10/5	海外	評価	無
4.2.3.3.1.3	PNET-15-86	██████████ Bacterial mutation assay ( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2016/1/12	海外	評価	無
4.2.3.3.1.4	PNET-16-08	██████████ Bacterial mutation assay ( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2016/4/29	海外	評価	無
4.2.3.3.1.5	PNET-16-09	██████████ Bacterial mutation assay ( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2016/5/10	海外	評価	無
4.2.3.3.1.6	PNET-16-55	██████████ Bacterial mutation assay ( <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> )	2017/1/27	海外	評価	無
4.2.3.3.1.7	PNET-12-05	Phosphate-netupitant Chromosome aberrations in human lymphocytes cultured <i>in vitro</i>	2013/3/29	海外	評価	無
4.2.3.3.1.8	PNET-15-37	Pronetupitant phosphate Chromosome aberrations in human lymphocytes cultured <i>in vitro</i>	2015/11/23	海外	評価	無
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2.1	PNET-13-49	Pronetupitant phosphate Micronucleus test in rats (multiple dosing)	2014/5/27	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	PNET-13-64	Pronetupitant phosphate Intravenous fertility and early embryonic development to implantation study in rats	2014/9/15	海外	評価	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	PNET-13-33	Pronetupitant phosphate Preliminary intravenous embryo-foetal development study in rats	2014/2/7	海外	評価	無
4.2.3.5.2.2	PNET-13-56	Pronetupitant phosphate Intravenous embryo-foetal development study in rats with toxicokinetics	2014/10/21	海外	評価	無
4.2.3.5.2.3	PNET-13-30	Pronetupitant phosphate Intravenous screening study in rabbits	2014/3/25	海外	評価	無
4.2.3.5.2.4	PNET-13-53	Pronetupitant phosphate Preliminary intravenous embryo-foetal development in rabbits	2014/10/16	海外	評価	無
4.2.3.5.2.5	PNET-13-71	Pronetupitant phosphate Intravenous embryo-foetal development study in rabbits	2014/10/29	海外	評価	無
4.2.3.5.3 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						
4.2.3.5.3.1	PNET-15-85	Fosnetupitant Intravenous pre- and postnatal toxicity study in rats, including maternal function	2016/11/4	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	NETU-10-13	Blood Stability of HELD02-B3 and PRONETU-2A in Human, Dog and Rat Whole Blood	2010/3/30	海外	評価	無
4.2.3.6.2	NETU-09-08	ProNetu-2a: Seven-day intravenous local tolerance study in rat	2009/9/27	海外	評価	無
4.2.3.6.3	NETU-10-05	Netupitant: Fourteen-day intravenous (bolus) local tolerance study in the rat using different formulations and two prodrugs	2010/5/21	海外	評価	無
4.2.3.6.4	PNET-14-12	Pronetupitant phosphate lyophile Single dose intravenous, paravenous and intra-arterial tolerance study in rabbits	2014/7/23	海外	評価	無
4.2.3.6.5	PNET-13-44	Pronetupitant phosphate lyophile Acute dermal irritation study in rabbits	2014/6/26	海外	評価	無
4.2.3.6.6	PNET-13-46	Pronetupitant phosphate lyophile Delayed dermal sensitisation study in guinea pigs (magnusson and kligman test)	2014/7/1	海外	評価	無
4.2.3.6.7	PNET-13-65	Pronetupitant phosphate lyophile Assessment of ocular corrosion/severe irritation bovine corneal opacity/permeability (BCOP) assay	2014/4/14	海外	評価	無
4.2.3.6.8	NETU-09-18	<i>In-vitro</i> hemolysis assay study report	2009/11/6	海外	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1.1	PNET-14-10	Pronetupitant phosphate lyophile Active systemic anaphylaxis study in guinea pig	2014/7/24	海外	評価	無
4.2.3.7.1.2	PNET-14-11	Pronetupitant phosphate lyophile Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) study in guinea pig	2014/7/23	海外	評価	無
4.2.3.7.7 光毒性試験						
4.2.3.7.7.1	PNET-13-66	Pronetupitant phosphate lyophile BALB/C 3T3 cell phototoxicity assay (neutral red uptake)	2014/5/28	海外	評価	無

## 4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
4.3.1	Ruzza C, Rizzi A, Malfacini D, Molinari S, Giuliano C, Lovati E, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant. <i>Peptides</i> . 2015;69:26-32.
4.3.2	Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK <sub>1</sub> receptor selective antagonist Netupitant. <i>Peptides</i> . 2012;37:86-97.
4.3.3	Rudd JA, Ngan MP, Lu Z, Higgins GA, Giuliano C, Lovati E, et al. Profile of antiemetic activity of Netupitant alone or in combination with Palonosetron and Dexamethasone in ferrets and <i>Suncus murinus</i> (house musk shrew). <i>Front. Pharmacol.</i> 2016;7:1-11.
4.3.4	COUNCIL REGULATION (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) (Text with EEA relevance). <i>Official Journal of the European Union</i> . 2008;L142:400-413.
4.3.5	“Guidance for Industry” Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (February 2012).
4.3.6	Krise JP, Narisawa S, Stella VJ. A novel prodrug approach for tertiary amines. 2. Physicochemical and in vitro enzymatic evaluation of selected N-phosphonoxyethyl prodrugs. <i>J Pharm Sci</i> . 1999;88:922-927.
4.3.7	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成30年7月23日付，薬生薬審発0723第4号，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
4.3.8	“Guidance for Industry” In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (January 2020).

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	B-1010250	RO0673189: Method validation for the quantification of RO0673189, RO0681133, RO0713001, and RO0731519 in human plasma by Turbo ion spray LC/MS/MS	2002/11/21	海外	—	無
5.3.1.4.2	073/06-05.NT	Validation of a LC-MS/MS method for determination of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human plasma and in human urine	2008/12/5	海外	—	無
5.3.1.4.3	078/08-05.NT	Determination of the concentrations of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human plasma of the clinical study NETU-08-03	2011/3/30	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.4	025/10-03.NP	Determination of netupitant, its metabolites M1-M3 and palonosetron concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-10-12	2012/10/9	海外	—	無
5.3.1.4.5	052/10-05.NE	Determination of netupitant and its metabolites M1, M2, M3 concentrations in human plasma and urine samples of the clinical study no. NETU-09-21	2011/12/20	海外	—	無
5.3.1.4.6	047/11-052.NP	Validation of netupitant and its metabolites M1-M3, and of palonosetron in the 96w format and determination of netupitant and palonosetron concentrations in human plasma	2012/9/3	海外	—	無
5.3.1.4.7	047/12-05.NT	Validation of an LC-MS/MS method for determination of pro-netupitant concentrations in human plasma samples	2015/4/9	海外	—	無
5.3.1.4.8	244/11-05.NT	Validation of an LC-MS/MS method for netupitant M4 and M2 and determination of netupitant and metabolites M1-M4 concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-11-23	2013/5/2	海外	—	無
5.3.1.4.9	230/13-03.NT	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of dexamethasone concentrations in human plasma, abbreviated validation after changes in the method for determination of NETU, M1, M2, M3 concentrations in human plasma, and determination of Pro-NETU, NETU, M1, M2, M3, and dexamethasone concentrations in human plasma samples of a drug-drug interaction study	Part 1:2015/4/22 Part 2:2015/4/2	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.10	15150	The validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of pro-netupitant in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples	2016/6/20	海外	—	無
5.3.1.4.11	15056	The validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples	2018/2/22	海外	—	無
5.3.1.4.12	113/00-05.PE	Validation of a sensitive LC/MS/MS method for determination of palonosetron and its metabolite M9 in human plasma	2001/7/17	海外	—	無
5.3.1.4.13	15059	Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the determination of palonosetron and its metabolite M9 in human K <sub>2</sub> EDTA plasma samples	2018/7/9	海外	—	無
5.3.1.4.14	15053	Validation of the LC-MS/MS method for the determination of dexamethasone in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples	2015/10/8	海外	—	無
5.3.1.4.15	996-022	Validation of an LC/MS/MS analytical method for determination of granisetron concentrations in human plasma	2007/6/27	国内	—	無
5.3.1.4.16	996-026	Long-term stability of granisetron in human plasma	2007/11/20	国内	—	無
5.3.1.4.17	998-291	Partial validation of an LC/MS/MS analytical method for determination of granisetron concentrations in human plasma	2019/7/26	国内	—	無
5.3.1.4.18	1012084-B2505	Analytical determination of midazolam in plasma samples from clinical pharmacology study NP16599	2003/7/24	海外	—	無
5.3.1.4.19	1012084-B2504	Analytical determination of erythromycin in plasma samples from clinical pharmacology study NP16599	2003/7/24	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.20	MA-020/07-03.ND	Determination of the concentrations of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human plasma and determination of the concentrations of digoxin in human plasma and urine of the clinical study NETU-07-01	2008/2/1	海外	—	無
5.3.1.4.21	038/10-05.EE	Validation of a LC-MS/MS method for determination of ethinylestradiol and norgestrel concentrations in human plasma	2013/7/16	海外	—	無
5.3.1.4.22	096/10-05.OY	Validation of LC-MS/MS methods for docetaxel, etoposide, and cyclophosphamide and determination of netupitant, its metabolites M1-M3, palonosetron, docetaxel, etoposide, and cyclophosphamide concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-10-09	2013/7/12	海外	—	無
5.3.1.4.23	1012084-B2484	Analytical determination of RO0673189 and its metabolites RO0681133, RO0713001, and RO0731519 in human plasma samples from clinical study NP16599	2003/9/25	海外	—	無
5.3.1.4.24	1014020-B2610	Analytical determination of RO0673189 and its metabolites RO0681133, RO0713001, and RO0731519 in human plasma samples from clinical study NP16601	2003/11/19	海外	—	無
5.3.1.4.25	1009726-B2303	Analytical determination of RO0673189 and its metabolites RO0681133, RO0713001, and RO0731519 in human plasma samples from clinical study NP16602	2002/11/5	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.26	MA-005/07-05.NT	Determination of the concentrations of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human plasma of the clinical study NETU-06-08	2007/9/19	海外	—	無
5.3.1.4.27	071/06-05.NP	Determination of the concentrations of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human plasma and in human urine and determination of palonosetron and its metabolites M4 and M9 in human plasma of the clinical study NETU-06-27	2008/2/12	海外	—	無
5.3.1.4.28	MA-052/07-041.NP	Revalidation of a LC-MS/MS method for determination of palonosetron and its metabolites M4 and M9 in human plasma and determination of netupitant and its metabolites M1, M2, M3 and palonosetron and its metabolites M4, M9 in human plasma of the clinical study NETU-07-20	2008/9/12	海外	—	無
5.3.1.4.29	026/10-03.NP	Determination of netupitant, its metabolites M1-M3, palonosetron, ethinylestradiol, and levonorgestrel concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-10-08	2012/5/25	海外	—	無
5.3.1.4.30	041/10-03.NP	Determination of netupitant, its metabolites M1-M3, and palonosetron concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-10-10	2013/5/2	海外	—	無
5.3.1.4.31	029/10-03.NP	Determination of netupitant, its metabolites M1-M3, and palonosetron concentrations in human plasma samples of the clinical study NETU-10-11	2012/2/29	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.32	120/09-05.NT	Determination of netupitant and its metabolites M1-M3, and of palonosetron concentrations in human plasma	2013/5/23	海外	—	無
5.3.1.4.33	197/13-05.NT	Determination of human plasma concentrations of Pro-NETU, NETU, M1, M2, and M3 concentrations in human plasma samples of “A phase 1 clinical study of Pro-NETU in healthy volunteers - Single-dose study-”	2014/9/2	海外	—	無
5.3.1.4.34	038/12-032.NT	Determination of pro-netupitant, netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 concentrations in human plasma samples of clinical study PNET-12-23	2015/2/19	海外	—	無
5.3.1.4.35	15151	The determination of pro-netupitant in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples originating from Helsinn Healthcare SA study NEPA-15-19, using LC-MS/MS	2016/11/7	海外	—	無
5.3.1.4.36	16158	Determination of human plasma concentrations of Pro-NETU in “A phase 2 study of Pro-NETU in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC)”	2018/5/16	海外	—	無
5.3.1.4.37	19249	The determination of Pro-NETU in “A randomised cross-over study to evaluate pharmacokinetic interaction between Pro-NETU and granisetron in healthy volunteers”	2020/6/11	海外	—	無
5.3.1.4.38	15152	The determination of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples originating from Helsinn Healthcare SA study NEPA-15-19, using LC-MS/MS	2016/11/7	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.39	16159	Determination of human plasma concentrations of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in “A phase 2 study of Pro-NETU in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC)”	2018/5/7	海外	—	無
5.3.1.4.40	19250	The determination of netupitant and its metabolites M1, M2 and M3 in “A randomised cross-over study to evaluate pharmacokinetic interaction between Pro-NETU and granisetron in healthy volunteers”	2020/6/11	海外	—	無
5.3.1.4.41	15057	The determination of netupitant in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples originating from Helsinn SA study NEPA-14-39, using LC-MS/MS	2015/11/23	海外	—	無
5.3.1.4.42	16160	Determination of human plasma concentrations of palonosetron in “A phase 2 study of Pro-NETU in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC)”	2018/5/7	海外	—	無
5.3.1.4.43	16161	Determination of human plasma concentrations of dexamethasone in “A phase 2 study of Pro-NETU in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC)”	2018/5/29	海外	—	無
5.3.1.4.44	15054	The determination of dexamethasone in human K <sub>2</sub> -EDTA plasma samples originating from Helsinn SA study NEPA-14-39, using LC-MS/MS	2015/11/23	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.45	PBC040-153	「健康成人を対象としたPro-NETU臨床第1相試験ーグラニセトロンとの薬物相互作用試験ー」におけるヒト血漿中グラニセトロン濃度測定	2020/6/8	国内	ー	無
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	10057010	健康成人を対象としたPro-NETU臨床第1相試験ー単回投与試験ー	20 [REDACTED] 補遺 20 [REDACTED]	国内	評価	無
5.3.3.1.2	PNET-12-23	A Phase I, double-blind, controlled, parallel groups, unbalanced single ascending dose study to assess the safety of intravenously administered pro-netupitant combined with crossover study extensions to estimate the dose of intravenous pro-netupitant yielding equivalent drug exposure as oral netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg fixed dose combination in healthy male and female volunteers	20 [REDACTED]	海外	参考	無
5.3.3.1.3	NETU-09-21	An open label, single dose study in healthy male subjects designed to assess the mass balance recovery, pharmacokinetics, metabolite profile and metabolite identification of 300 mg [ <sup>14</sup> C]-Netupitant	20 [REDACTED]	海外	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.1.4	NEPA-14-39	Pharmacokinetic drug-drug interaction study between oral 300 mg netupitant/0.50 mg palonosetron fixed-dose combination (Akyzneo <sup>®</sup> ) and oral dexamethasone. Evaluation of the duration of the CYP3A4 inhibition in a randomized, two-period, two-sequence, crossover study in healthy subjects	20██	海外	参考	有
5.3.3.1.5	NP16601	A double-blind, randomized, placebo controlled evaluation of the clinical pharmacology of RO0673189 following multiple oral dosing to healthy young and elderly volunteers	20██	海外	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	NETU-10-09	A single dose, open label, randomized, two period, cross-over, drug-drug interaction study of oral palonosetron and netupitant fixed dose combination on the PK of three chemotherapeutics (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide) metabolized by CYP3A4 in cancer patients	20██	海外	参考	有
5.3.3.2.2	NEPA-15-19	A Phase 1, open label study to evaluate the pharmacokinetic profile and safety of IV pronetupitant/palonosetron (260 mg/0.25 mg) fixed-dose combination administered for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving a single cycle of highly emetogenic chemotherapy	20██	海外	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	NETU-10-10	Pharmacokinetic of a single dose of netupitant and palonosetron fixed dose combination capsules in patients with different stages of hepatic impairment based on liver cirrhosis classified by Child-Pugh Score in comparison to healthy volunteers	20■■■■	海外	参考	有
5.3.3.3.2	20DC10	Pro-NETUの健康成人を対象とした薬物動態結果の国内外の比較	20■■■■	国内	—	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1	10057050	健康成人を対象としたPro-NETU臨床第1相試験ーグラニセトロンとの薬物相互作用試験ー	20■■■■	国内	評価	有
5.3.3.4.2	PNET-13-63	Evaluation of pharmacokinetic interaction between three doses of intravenous pro-netupitant and oral dexamethasone regimen: a randomized three period crossover study in healthy male and female volunteers	20■■■■	海外	参考	有
5.3.3.4.3	NP16599	Impact of RO0673189 on the pharmacokinetics of midazolam and erythromycin, two substrates of CYP3A4, in health volunteers	20■■■■	海外	参考	有
5.3.3.4.4	NETU-06-27	Evaluation of pharmacokinetic interaction between netupitant (450 mg, PO) and palonosetron (0.75 mg, PO): a randomized 3-way crossover study in healthy males and females	20■■■■	海外	参考	有

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.4.5	NETU-07-01	Evaluation of pharmacokinetic interaction between netupitant (450 mg PO, single dose) and digoxin (0.25 mg PO, daily): an open-label, one-way study in healthy males and females	20 [REDACTED]	海外	参考	有
5.3.3.4.6	NETU-10-08	An open-label, randomized, two-way, crossover trial to evaluate the effect of a single dose administration of oral netupitant and palonosetron (300 mg/0.5 mg) on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel after single dose oral administration in healthy female subjects	20 [REDACTED]	海外	参考	有
5.3.3.4.7	NETU-10-11	An open-label, randomized, two-groups, two-way, cross-over trial to evaluate a possible influence of oral ketoconazole, a CYP3A4 inhibitor and oral rifampicin, a CYP3A4 inducer, on the pharmacokinetics of netupitant and palonosetron after single dose administration as fixed dose combination (300 mg/0.5 mg)	20 [REDACTED]	海外	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	19DC13	Population pharmacokinetic analysis of Pro-NETU	2020/12/23	国内	—	有
5.3.3.5.2	NETU-10-02	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of netupitant (and its metabolites M1, M2 and M3) and palonosetron	2013/7/4	海外	—	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1	NETU-07-20	A double-blind randomized parallel-group trial to investigate possible ECG effects of netupitant/palonosetron using a clinical and a suprathapeutic dose compared to placebo and moxifloxacin (a positive control) in healthy men and women: a thorough ECG trial	20 [REDACTED]	海外	参考	有
5.3.4.1.2	NETU-06-08	A positron emission tomography (PET) study to assess the degree of neurokinin-1 (NK <sub>1</sub> ) receptor occupancy in the human brain after single doses of netupitant in healthy male subjects using <sup>11</sup> C-GR205171 as tracer	20 [REDACTED]	海外	参考	無
5.3.4.1.3	NP16602	Randomized, double-blind, placebo controlled evaluation of the anti-emetic effect of RO0673189 following apomorphine challenge in healthy volunteers	20 [REDACTED]	海外	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	10057020	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象としたPro-NETU臨床第2相試験	20███ 補遺 20███ Errata 20███ 補遺 20███	国内	評価	有
5.3.5.1.2	10057030	高度催吐性抗悪性腫瘍薬（シスプラチン）投与患者を対象としたPro-NETU第3相二重盲検比較試験	20███	国内	評価	有
5.3.5.1.3	10057040	高度催吐性抗悪性腫瘍薬（ドキシソルビシン/エピルビシン及びシクロホスファミド）投与患者を対象としたPro-NETU第3相安全性試験	20███	国内	評価	有
5.3.5.1.4	10052020	高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者を対象としたNETU臨床第2相用量反応性試験	20███	国内	参考	無
5.3.5.1.5	NETU-07-07	A Randomized, double-blind, parallel group, dose-ranging, multicenter study assessing the effect of different doses of netupitant or placebo administered with palonosetron and dexamethasone on the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients	20███	海外	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.5.1.6	NEPA-15-18	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active control study to evaluate the safety and efficacy of IV pro-netupitant/palonosetron (260 mg/0.25 mg) combination for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles in patients receiving highly emetogenic chemotherapy	20■■■■	海外	参考	無
5.3.5.1.7	NETU-08-18	A phase 3 multicenter, randomized, double blind, double dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy	20■■■■	海外	参考	無
5.3.5.1.8	NETU-10-29	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles	20■■■■	海外	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.5.1.9	NEPA-17-05	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group phase 3b study to assess the safety and to describe the efficacy of IV fosnetupitant/palonosetron (260 mg/0.25 mg) combination (IV NEPA FDC) compared to oral netupitant/palonosetron (300 mg/0.50 mg) combination (Oral NEPA FDC [Akynzeo®]) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in initial and repeated cycles of anthracycline cyclophosphamide (AC) chemotherapy in women with breast cancer	20██	海外	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	ISS	「高度催吐性項悪性腫瘍薬（シスプラチン）投与患者を対象としたPro-NETU第3相二重盲検比較試験」及び「高度催吐性項悪性腫瘍薬（ドキシソルビシン/エピルビシン及びシクロホスファミド）投与患者を対象としたPro-NETU第3相安全性試験」の安全性に関する併合解析報告書	—	国内	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	—	Periodic Safety Update Report (AKYNZEO:11-Oct-2019 to 10-Oct-2020)	—	海外	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	—	試験番号：10057010 患者データ一覧表	—	国内	—	—

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間 (報告書作成日)	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.7.2	—	試験番号：10057020 患者データ一覧表	—	国内	—	—
5.3.7.3	—	試験番号：10057030 患者データ一覧表	—	国内	—	—
5.3.7.4	—	試験番号：10057040 患者データ一覧表	—	国内	—	—
5.3.7.5	—	試験番号：10057050 患者データ一覧表	—	国内	—	—

## 5.4 参考資料

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
5.4.1	小野薬品工業株式会社. プロイメント®点滴静注用 150 mg 添付文書 (第1版). 2020年4月改訂.
5.4.2	嶋田 顕, 田口 進. 新しい有害反応対策 悪心・嘔吐, 食欲不振. 癌と化学療法. 2003;30:760-764.
5.4.3	Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358:2482-2494.
5.4.4	Morita S, Kobayashi K, Eguchi K, Matsumoto T, Shibuya M, Yamaji Y, et al. Influence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: application of a general linear model. Jpn J Clin Oncol. 2003;33:470-476.
5.4.5	Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. J Clin Oncol. 2006;24:4472-4478.
5.4.6	日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン (第2版). 東京: 金原出版; 2015. p. 1-115.
5.4.7	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. <a href="https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.2.1.pdf">https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.2.1.pdf</a> . Updated Mar 2016. Accessed 07 Sep 2018.
5.4.8	NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. 2018; Ver.3. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf</a> . Updated 11 Jun 2018. Accessed 07 Sep 2018.
5.4.9	Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35:3240-3261.
5.4.10	第4回 NDB オープンデータ. <a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html</a> Updated Aug 2019. Accessed 29 Jan 2021.
5.4.11	Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2015;20:855-865.
5.4.12	小野薬品工業株式会社. プロイメント®点滴静注用 150 mg—市販直後調査の結果報告 (2012年10月)—. 2012年. p. 1-7.

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
5.4.13	Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2013;24:1067-1073.
5.4.14	Fujii T, Nishimura N, Urayama KY, Kanai H, Ishimaru H, Kawano J, et al. Differential impact of fosaprepitant on infusion site adverse events between cisplatin- and anthracycline-based chemotherapy regimens. <i>Anticancer Res.</i> 2015;35:379-383.
5.4.15	Hegerova LT, Leal AD, Grendahl DC, Seisler DK, Sorgatz KM, Anderson KJ, et al. An analysis of fosaprepitant-induced venous toxicity in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. <i>Support Care Cancer.</i> 2015;23:55-59.
5.4.16	Matsumoto K, Takahashi M, Sato K, Osaki A, Takano T, Naito Y, et al. A double-blind, randomized, multicenter phase 3 study of palonosetron vs granisetron combined with dexamethasone and fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline and cyclophosphamide. <i>Cancer Medicine.</i> 2020;9:3319-3327.
5.4.17	小野薬品工業株式会社. プロイメント®点滴静注用 150 mg 配合変化表. 2020年10月作成.
5.4.18	Ruzza C, Rizzi A, Malfacini D, Molinari S, Giuliano C, Lovati E, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist netupitant. <i>Peptides.</i> 2015;69:26-32.
5.4.19	Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist netupitant. <i>Peptides.</i> 2012;37:86-97.
5.4.20	COUNCIL REGULATION (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) (Text with EEA relevance). <i>Official Journal of the European Union.</i> 2008;L142:400-413.
5.4.21	Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Manques MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. <i>Support Care Cancer.</i> 2011;19:1983-1990.
5.4.22	Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29:1495-1501.

CTD No.- 資料番号	著者／表題／掲載誌・その他
5.4.23	Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16:1079-1089.
5.4.24	Sato Y, Kondo M, Inagaki A, Komatsu H, Okada C, Naruse K, et al. Highly frequent and enhanced injection site reaction induced by peripheral venous injection of fosaprepitant in anthracycline-treated patients. <i>Journal of Cancer.</i> 2014;5:390-397.
5.4.25	Leal AD, Kadakia KC, Looker S, Hilger C, Sorgatz K, Anderson K, et al. Fosaprepitant-induced phlebitis: a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. <i>Support Care Cancer.</i> 2014;22:1313-1317.
5.4.26	中村久美, 鬼窪利英, 高木洋明, 篠原章能, 白澤吉哲. 抗がん剤の剤型変更（液剤化）による有用性の検討. <i>癌と化学療法.</i> 2013;40:337-341.
5.4.27	勝田優, 小阪直史, 村田龍宣, 船越真理, 井上敬之, 山下美智子, 他. 病棟における輸液調製環境と輸液処方に関する多施設間実態調査. <i>環境感染誌.</i> 2015;30:354-361.
5.4.28	「抗がん剤報告書：デキサメタゾン」抗がん剤併用療法に関する報告書（平成17年，厚生労働省）。
5.4.29	プロイメンド点滴静注用 150 mg 審議結果報告書，平成23年8月2日。
5.4.30	イメンドカプセル 80 mg, 同カプセル 125 mg, 同カプセルセット審議結果報告書，平成24年6月6日。
5.4.31	Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2003;21:4112-4119.
5.4.32	Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. <i>Stat Med.</i> 1998;17:873-890.