アロカリス点滴静注　235 mg

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

大鵬薬品工業株式会社

2.2　緒言

化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）は悪性腫瘍に対する化学療法施行に伴い，高い頻度で発現する非血液学的毒性の一つである．CINV が適切にコントロールできない場合，患者は化学療法を受けることに対して消極的となり，化学療法の拒否やコンプライアンスの低下[1,2]から，化学療法による延命という恩恵を享受できなくなるおそれがある．更に，癌患者の Quality of life（QOL）を評価した試験では，CINV の発現が QOL に負の影響を及ぼすとの報告がある[3,4]ことからも，QOL を維持しながら計画された化学療法を継続するためには，CINV のコントロール，特にその予防の必要性は極めて高い．また，シスプラチン（CDDP）などの化学療法施行翌日からおよそ 6 日目にかけて発現する遅発性 CINV は，患者の退院後に発現することも多く，医療従事者の認識以上に患者にとって大きな苦痛となっている[5]ことから，CINV 対策は化学療法開始後 24 時間以内に発現する急性だけでなく遅発性も含めた全体的な予防が重要となる．

CINV が 90%を超える患者に発現する高度催吐性抗悪性腫瘍薬（HEC），及び 30%～90%の患者に発現する中等度催吐性抗悪性腫瘍薬の投与に際しては，国内外の CINV に関するガイドラインで積極的な予防対策が推奨されている[6-9]．日本癌治療学会では，HEC 投与患者に対して，Neurokinin 1（NK_1）受容体拮抗薬，5-Hydroxytryptamine$_3$（$5\text{-}HT_3$）受容体拮抗薬及びデキサメタゾン（DEX）の 3 剤併用療法を推奨し，中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者に対しては，$5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬及び DEX の 2 剤併用療法を基本とし，催吐性リスクに応じ NK_1 受容体拮抗薬の追加投与を推奨している[6]．

現在，NK_1 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®，注射剤，凍結乾燥製剤）（以下，ホスアプレピタント）のみであり，「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む）」を適応症に承認されているが，抗悪性腫瘍薬投与に伴う注射部位反応の発現頻度増加[10-14]，及び $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗薬であるパロノセトロン塩酸塩（PALO）と混合した場合の配合変化[15]が報告されている．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[16]．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柔軟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．

今般の外来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．

Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）は，ネツピタント（NETU）のリン酸化プロドラッグ製剤（注射剤）である．活性本体 NETU は NK_1 受容体に対して高い選択性及び親和性を有し，サブスタンス P の NK_1 受容体への結合を競合的に遮断することにより制吐作用を示すと考えられる．また，NETU は，ホスアプレピタントの活性本体であるアプレピタントよりも血漿中消失半減期（$T_{1/2}$）が長いという特徴を有する［NETU の $T_{1/2}$：約 70 時間（第 2.7.6.19 項），アプレピタントの $T_{1/2}$：約 14 時間[16]］．海外では，本剤は PALO との用量固定配合剤（AKYNZEO® for injection）として 2018 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA），2020 年 3 月に欧州医薬品庁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．

本剤は 20[redacted]年[redacted]月より健康成人男性を対象とした国内第 1 相試験（国内 10057010 試験）を開始し，海外で忍容性が確認された用量について，日本人での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，HEC（CDDP）投与患者を対象とした国内第 2 相試験（国内 10057020 試験）を実施し，第 3 相試験の検討用量として 235 mg を選択した（本剤の用量はすべてフリー体 fosnetupitant 量を記載）．その後，HEC（CDDP）投与患者を対象とした国内第 3 相試験（国内 10057030 試験）を実施し，主要評価項目である HEC 投与開始後 0～120 時間（全期間）嘔吐完全抑制（嘔吐性事象なし，制吐処置なし）率のホスアプレピタントに対する本剤の非劣性が検証された．安全性プロファイルは本剤とホスアプレピタントで類似していたが，注射部位反応については有害事象及び副作用の発現割合が本剤で有意に低く，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確認された．また，CDDP と同じく HEC に分類されるドキソルビシン＋シクロホスファミド／エピルビシン＋シクロホスファミド投与患者を対象とした安全性確認試験（国内 10057040 試験）でも，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．更に，[redacted]，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）を実施した．GRA が併用された場合でも本剤の安全性は良好であり，また，本剤は GRA に対し臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと判断した．

以上から，本剤のベネフィット・リスクを勘案した結果，本剤は CINV 対策の新たな治療選択肢となりうると考え，本承認申請に至った．なお，国内臨床試験で用いた製剤は凍結乾燥製剤であったが，利便性の向上を鑑み，本承認申請で申請する製剤は液剤とした（第 2.3.P.2.2.1.1 項）．

参考文献

1. 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.
2. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358:2482-2494.
3. 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.
4. 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. 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. Support Care Cancer. 2011;19:1983-1990.
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. 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. 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. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®点滴静注用 150 mg　配合変化表．2020 年 10 月作成.
16. 小野薬品工業株式会社．プロイメンド®点滴静注用 150 mg　添付文書（第 1 版）．2020 年 4 月改訂.