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）

2.4　非臨床試験の概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 3
2.4　非臨床試験の概括評価 5
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 6
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.3　薬物動態試験 7
2.4.3.1　分析法 7
2.4.3.2　吸収 7
2.4.3.3　分布 8
2.4.3.4　代謝（動物種間の比較） 9
2.4.3.5　排泄 10
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 11
2.4.4　毒性試験 12
2.4.4.1　反復投与毒性試験 12
2.4.4.2　遺伝毒性試験 12
2.4.4.3　生殖発生毒性試験 12
2.4.4.4　局所認容性に関する試験 13
2.4.4.5　その他の試験 13
2.4.5　総括及び結論 13
2.4.6　参考文献 14

略号一覧表

略号	内容
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳がん耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump：胆汁酸排出トランスポーター
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting：化学療法誘発性悪心・嘔吐
CL_{tot}	Total body clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
hNK_1	Human nk_1：ヒトニューロキニン 1
hNK_3	Human nk_3：ヒトニューロキニン 3
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
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; Hydroxy-methyl derivative of NETU：代謝物M3；NETUのヒドロキシメチル体
M4	Metabolite M4; Hydroxyl (piperadine ring) derivative of NETU：代謝物M4；NETU（ピペラジン環）の水酸化体
M5/M6	Metabolite M5/M6; Hydroxyl (piperadine ring) derivative of M1：代謝物M5又はM6：M1（ピペラジン環）の水酸化体
M7/M8	Metabolite M7/M8; Di-hydroxyl dehydrogenated (piperadine side) of NETU：代謝物M7又はM8：NETU（ピペラジン環側）の二水酸化脱水素体
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤毒素排出タンパク質
MRP	Multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連タンパク質
NADPH	β-Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate reduced tetrasodium salt hydrate：β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド2'-リン酸，還元型四ナトリウム塩水和物
NETU	Netupitant：ネツピタント
NK_1	Neurokinin 1：ニューロキニン1
NK_3	Neurokinin 3：ニューロキニン 3
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic anion transporter：有機カチオントランスポーター

略号	内容
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
pK_i	受容体結合阻害活性（阻害定数K_i値の対数）
Pro-NETU	Fosnetupitant chloride hydrochloride：ホスネツ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ツピタント量を記載した.
SBL	Scratching, biting and licking：侵害受容反応
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
T_{max}	Time of the maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素
V_z	Distribution volume in the terminal phase：消失相における分布容積

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）は，Netupitant（NETU）のリン酸化プロドラッグ製剤で，ニューロキニン 1（NK_1）受容体に対して高い選択性及び親和性を有する新規 NK_1 受容体拮抗薬（注射剤，液剤）である．NETU は，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し，更に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（$T_{1/2}$）が長い特徴を有する．

本剤は，AKYNZEO® for injection（Pro-NETU と palonosetron hydrochloride の用量固定配合剤）として，また，NETU は AKYNZEO® capsule（NETU と palonosetron hydrochloride の用量固定配合剤）として，化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）の予防の適応で，米国及び欧州諸国等で承認・販売されている．

本剤の非臨床試験は，主に Helsinn Healthcare SA（スイス）（一部は Roche 社，スイス）により実施されたが，胎児への移行及び乳汁排泄試験は大鵬薬品が実施した．主な試験では本剤を，一部の試験では NETU を実験に供した．本剤の用量は，すべてフリー体ホスネツピタント量に換算して表示した．

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験として，以下の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した．*In vitro* 試験では，NETU を用い，ヒト NK 受容体に対する結合親和性を検討した．また，サブスタンス P 誘発カルシウム流入及びモルモット回腸収縮反応に対する作用についても検討した．*In vivo* 試験では，サブスタンス P 誘発 Scratching, biting and licking（SBL）反応を指標として，本剤及び NETU の影響を検討した．NK_1 受容体作動薬誘発後肢タッピング（Foot-Tapping）試験では，NETU の用量反応性を確認した．フェレットを用いた薬剤誘発嘔吐試験では，NETU の急性及び遅発性嘔吐に対する作用を検討した．副次的薬理試験では，本剤の NK_1 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．

安全性薬理試験では，本剤の中枢神経系，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．

薬物動態試験では，本剤又は ^{14}C で放射能標識した本剤（[^{14}C]-Pro-NETU）等を，ラット又はイヌに単回若しくは反復静脈内投与したときの，血中動態，組織分布及び胎児への移行，代謝物の検索同定，並びに尿糞中，胆汁中及び乳汁中への排泄を検討した．血中動態では，ホスネツピタント，活性本体 NETU 及び 3 種の活性代謝物を検討した．*In vitro* 試験では，ヒト及び各種動物の血漿タンパク結合及び代謝プロファイルを検討し，また，NETU の代謝に関与する酵素を同定した．薬物相互作用については，*in vitro* で本剤の代謝酵素に対する阻害及び誘導，並びにトランスポーターに対する基質性及び阻害を検討した．

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．用量設定試験等をはじめとした一部の試験を除き，Good Laboratory Practice を遵守して実施した．

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

本剤は，ヒトニューロキニン 1（hNK_1）受容体に対して高い親和性を示したが（受容体結合阻害活性；pK_i = 9.92），ヒトニューロキニン 3（hNK_3）受容体（pK_i = 6.38）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_1 受容体に対して高い親和性を示したが（pK_i = 8.90），モルモットニューロキニン 3（NK_3）受容体（pK_i = 6.31）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_1 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（100 nM）は，hNK_1 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 [1]．

本剤及び NETU（10 及び 100 nM）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 [1]．

本剤（0.09，0.9 及び 9 mg/kg）及び NETU（0.1，1 及び 10 mg/kg）の静脈内投与は，マウスにおけるサブスタンス P 誘発 SBL を用量依存的に抑制し，本剤 0.9 及び 9 mg/kg，並びに NETU 1 及び 10 mg/kg の用量において，溶媒投与時と比較して，有意に抑制した [1]．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（0.3，1 及び 3 mg/kg）又は経口投与（0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg）は，スナネズミにおける NK_1 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 [2]．

NETU（3 mg/kg）の単回経口投与は，フェレットにおけるシスプラチン（CDDP），アポモルヒネ，モルヒネ，トコン及び硫酸銅で誘発された急性嘔吐反応を完全に抑制した．更に，NETU（0.03，0.1 及び 0.3 mg/kg）の単回経口投与は，フェレットにおける CDDP 及びアポモルヒネ誘発急性嘔吐反応を用量依存的に抑制し，いずれの嘔吐反応も 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で有意に抑制し，50%有効用量はいずれも約 0.1 mg/kg であった [3]．

NETU（3 mg/kg）の単回経口投与は，フェレットにおける CDDP 誘発急性（24 時間未満）嘔吐反応を完全に抑制し，遅発性（24～72 時間）嘔吐反応については，溶媒投与群と比較して，約 90%抑制した．更に，NETU（3 mg/kg）の 1 日 1 回 3 日間連日経口投与は，フェレットにおける CDDP 誘発嘔吐反応を 72 時間の全観察期間を通して，完全に抑制した．

NETU（1 mg/kg，経口），パロノセトロン（0.1 mg/kg，経口）及びデキサメタゾン（1 mg/kg，腹腔内）3 剤併用投与，NETU 及びデキサメタゾン 2 剤併用投与，パロノセトロン及びデキサメタゾン 2 剤併用投与は，溶媒投与と比較して，観察期間 72 時間の CDDP 誘発嘔吐反応を，有意に抑制した．更に，その抑制率は，3 剤併用投与，NETU 及びデキサメタゾン 2 剤併用投与，パロノセトロン及びデキサメタゾン 2 剤併用投与の順に高かった．

2.4.2.2　副次的薬理試験

本剤は，hNK_1 受容体以外の hNK_3 受容体拮抗薬及び作動薬リガンド（pK_i = 6.37 及び 6.38），ヒト 5-hydroxytryptamine 6 受容体作動薬（pK_i = 5.52），Ca^{2+}チャネル（ジルチアゼム部位）拮抗薬（pK_i = 5.80）及び Ca^{2+}チャネル（ベラパミル部位）拮抗薬（pK_i = 5.57）に対し，結合阻害活性を示したが，hNK_1 受容体（pK_i = 9.92）と比較して，阻害活性は 1000 倍以上弱かった．

NETU は，hNK_1 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_3 受容体（pK_i = 5.74 及び 6.31）に対し，阻害活性を示したが，hNK_1 受容体（pK_i = 8.90）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ネルに対し，阻害活性を示さなかった．

2.4.2.3　安全性薬理試験

本剤は催痙攣及び抗痙攣作用を含む中枢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．毒性学的意義に乏しいと判断した軽微な QT 間隔と QRS 波の変動は，心臓組織への蓄積が示唆された代謝物 M1 によるものと考えられたが，その血中曝露はヒトよりもイヌの方が高かった．

消化管運動の低下が高用量域で認められたが，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_1 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．

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

ラット，ウサギ，イヌ及びサル血漿中のホスネツピタント，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 の濃度，並びにラット脳及びイヌ心臓中のホスネツピタント，NETU，M1，M2 及び M3 の濃度は，高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した．これらの分析法の妥当性はバリデーション試験で担保された．

[^{14}C]-Pro-NETU 投与後の生体試料中放射能は，液体シンチレーション計数法及び定量的全身オートラジオグラフィーにて測定した．また，[^{14}C]-Pro-NETU 投与後の各本剤関連成分の放射能はラジオ高速液体クロマトグラフィーにて測定した．

2.4.3.2　吸収

ラットにホスネツピタント二ナトリウム塩（10 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，血漿中のホスネツピタントは 28 min の $T_{1/2}$ で消失し，一方，NETU は投与後 3 分で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した．ホスネツピタントの全身クリアランス（CL_{tot}）は 328 mL/min/kg，消失相における分布容積（V_z）は 14 L/kg であった．本剤（11.9 mg/kg）投与後のホスネツピタントは 0.1 hr の $T_{1/2}$ で速やかに消失し，投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）の NETU に対する比は 2%未満であった．また，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 の血漿中曝露量は，本剤と等モル用量（10.0 mg/kg）で静脈内投与した NETU におけるこれらの曝露量とほぼ類似していた．これより，ラットにおけるホスネツピタントから NETU への変換は速やかかつ十分であることが示唆された．[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）投与後のラット血液及び血漿中放射能はいずれも 40 hr 程度の $T_{1/2}$ で消失した．血漿に対する血液の放射能の濃度比は投与後 120 時間まで 1 未満であり，血球-血漿間分配係数は投与後 5 分，120 及び 240 時間でそれぞれ 0.11，0.82 及び 1.53 であった．NETU 及び代謝物 M1 の AUC_{last} は総放射能のそれぞれ 34%及び 27%に相当し，M2 及び M3 の AUC_{last} は併せて総放射能の 4%程度に相当した．

イヌにホスネツピタント二ナトリウム塩（3 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，血漿中のホスネツピタントは 12 min の $T_{1/2}$ で消失し，一方，NETU は投与後 2 分で C_{max} に達したことから，ホスネツピタントから NETU への変換は速やかに起こることが示唆された．ホスネツピタントの CL_{tot} は 44 mL/min/kg，V_z は 0.825 L/kg であった．[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）投与後のイヌ血液及び血漿中総放射能は 70 hr 以上の $T_{1/2}$ で消失し，336 時間後も C_{max} の 0.5%に相当する放射能が認められた．NETU 及び代謝物 M1 の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は総放射能のそれぞれ 15%及び 14%に相当し，M2 及び M3 の AUC は併せて総放射能の 4%未満に相当した．

サルに本剤（4.5 mg/kg）を単回静脈内投与したときの CL_{tot} が 3～4 L/hr 程度と高く，NETU の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）が 0.05 hr であったことから，ホスネツピタントから NETU への速やかな変換が示唆された．本剤投与後の NETU に対する代謝物 M1 及び M2 の AUC の割合は，それぞれ 52%，6.2%～9.5%であり，M3 の血漿中濃度はすべての時点で定量下限（LLOQ）未満であった．これらの代謝物の曝露は，本剤と等モル用量（3.8 mg/kg）で投与した NETU における結果と類似していた．

ラット及びイヌを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験において，投与 1 日目及び 14 又は 28 日目におけるトキシコキネティックスの結果から，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 に反復投与による蓄積が示唆された．

2.4.3.3　分布

ホスネツピタントのヒト血漿タンパクに対する非結合型分率は 6.5%であった．NETU の血漿タンパクに対する非結合型分率は，ヒト，イヌ，ラット及びスナネズミで，それぞれ 0.33%，0.22%，0.31%及び 0.50%であった．ヒトにおける NETU の高い血漿タンパク結合にはアルブミン及び α_1-酸性糖タンパク質が関与していた．代謝物 M1，M2 及び M3 の非結合型分率は，ヒトでそれぞれ 0.91%，2.3%及び 0.88%，イヌでそれぞれ 0.57%，2.2%及び 1.1%，ラットでそれぞれ 0.25%，0.65%及び 2.5%であった．ホスネツピタントのヒトにおける血液／血漿分配比は，0.1～10 μmol/L で 0.4～0.6 であり，ヒト血液中ではホスネツピタントは主に血球より血漿に分布することが示唆された．ヒト，イヌ及びラットにおける NETU の血液／血漿分配比は，それぞれ 0.69，0.77 及び 0.77 であり，血球移行率としては，それぞれ 13%，13%及び 19%であった．NETU の血球への結合は可逆的であった．代謝物 M1，M2 及び M3 の血液／血漿分配比は，ヒトではそれぞれ 1.10，0.69 及び 0.61，イヌではそれぞれ 0.73，0.66 及び 0.76，ラットではそれぞれ 0.94，0.69 及び 0.82 であった．

アルビノラット及び有色ラットに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）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．アルビノラットでは，ほとんどの組織で投与後 336 時間まで放射能が認められた．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，$T_{1/2}$ は 56～90 hr と長かった．多くの組織で血液より高い放射能曝露を示し，特に高い放射能曝露を示した組織は，ハーダー腺，下垂体（特に雄），マイボーム腺（特に雌）及び肺であった．一方，血液より低い放射能曝露を示した組織は脳，脊髄及び眼球であった．有色ラットでは，投与 24 時間後で眼球及びブドウ膜にアルビノラットに比べて 4～5 倍高い放射能曝露が認められ，本剤関連成分のメラニンへの結合が示唆された．

ラットに本剤（11.90 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，脳中のホスネツピタントは LLOQ 値（3.417 ng/g）付近で推移した．脳中の C_{max} が投与後 0.25 時間で 4.33 ng/g と血漿中の C_{max}（9662 ng/mL）と比べて極めて低い値を示し，脳中の NETU に対するホスネツピタントの

AUC_{last}比も 0.01%であった．これらの結果はホスネツピタントの血液脳関門に対する低い透過性と脳内での非常に短い$T_{1/2}$に起因するものと考えられた．本剤投与後の NETU の脳中濃度は，血漿中濃度よりもやや低く推移した．本剤投与後の脳中 NETU に対する代謝物 M1 及び M3 のAUC_{last}比は，それぞれ 39%及び 3%であり，血漿における存在比と大きな違いはなかった．

妊娠ラットに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，妊娠 12 日目のラットで，胎児に母体血液中放射能の 0.29～0.75 倍に相当する濃度の放射能が認められ，また妊娠 18 日目のラットで，胎児に母体血液中放射能の 0.53～0.71 倍の濃度の放射能が認められた．これらの結果から，妊娠ラットにおいて本剤関連成分が胎児に移行することが確認された．

イヌに本剤（1.19，3.57 及び 11.90 mg/kg/day）を 4 週間反復静脈内投与したとき，30 日目の NETU，代謝物 M1 及び M3 の心臓中濃度は，対応する血漿中濃度（投与 28 日の 48 時間値）のそれぞれ 4.0～6.2，4.5～8.3 及び 1.9～5.3 倍であった．一方，ホスネツピタント及び代謝物 M2 はいずれの用量においても LLOQ 未満であった．

2.4.3.4　　代謝（動物種間の比較）

ホスネツピタントはヒト，イヌ又はラットの肝ミクロソームとのインキュベーション［37°C，60 分間，β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2’-リン酸，還元型四ナトリウム塩水和物（NADPH）非存在下］により主代謝物として NETU を生成し，その生成量はヒト，イヌ及びラットでホスネツピタント初期濃度のそれぞれ 23.6%，8.5%及び 19.9%に相当した．また，ホスネツピタントとヒト，イヌ及びラット肝細胞とのインキュベーション（37°C，240 分間）により，ホスネツピタントはヒト，イヌ及びラットで，それぞれ 29%，35%及び 27%に減少し，NETU はそれぞれ初期ホスネツピタント濃度の 64%，45%及び 71%に相当する量で生成した．これらの結果から，ホスネツピタントから NETU への変換に大きな種差はないことが示唆された．

ホスネツピタントとヒト肝，腎，肺又は小腸 S9 フラクションとのインキュベーションにより，NADPH 存在下／非存在下いずれの場合においても，すべての組織 S9 フラクションで，ホスネツピタント濃度のおおむね時間依存的な減少及びこれに応じた NETU 濃度の上昇が認められた．一方，緩衝液のみでホスネツピタントをインキュベーションした場合は，NETU の明らかな生成は認められなかった．これらの結果から，ヒト肝，腎，肺及び小腸 S9 で，ホスネツピタントは NADPH 非依存の酵素的な加水分解を受けることが示唆された．

ホスネツピタントとヒト，イヌ又はラット肝細胞とのインキュベーションにて生成する代謝物を検討した結果，すべての種において，NETU に加え，代謝物 M1，M2 及び M3 が認められ，他には，NETU（ピペラジン環）の水酸化体（M4），2 種の M1（ピペラジン環）の水酸化体（M5/M6）及び 2 種の NETU（ピペラジン環側）の二水酸化脱水素体（M7/M8）が認められた．また，NETU とヒト，マーモセット，イヌ又はラット肝ミクロソームとインキュベーションにより，すべての種において主代謝物 M1 及び M2 が認められ，M1 及び M2 は，ヒト，イヌ及びラット肝細胞とのインキュベーションにおいても，その生成が認められた．ヒト肝ミクロソームとの別の反応条件では，NETU から代謝物 M3 の生成も認められた．これらの結果から，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された．

NETU と種々の組換えヒトシトクロム P450（CYP）酵素（CYP2C9，2C19，2D6 及び 3A4）とインキュベーションした結果，CYP3A4 では代謝物 M1 及び M2 の生成が認められ，一方，CYP2C9，2C19 及び 2D6 では，これらの主代謝物の生成は検出されなかった．また，NETU を CYP 各分子種の選択的阻害剤の添加／未添加の条件で，種々の組換えヒト CYP 酵素

（CYP1A2，2B6 及び 2C8）とインキュベーションした結果，いずれの CYP 酵素においても選択的阻害剤添加による NETU の固有クリアランスの低下は認められなかった．NETU を CYP 各分子種の選択的阻害剤の添加／未添加の条件でヒト肝ミクロソームとインキュベーションした結果，CYP2C9，2D6 及び 3A の阻害剤を添加した場合に，阻害剤未添加と比べて NETU の固有クリアランスが明らかに低下し，その低下の程度は CYP3A 阻害剤で最も顕著であった．以上の結果から，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[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，投与後 1，6 及び 24 時間後の血漿には，NETU が放射能濃度のそれぞれ 76%，63%及び 41%，代謝物 M1 と M4 の総和（大部分が M1）がそれぞれ 4%，18%及び 40%，M2 が 4%～7%，M3 が 1%～3%に相当する濃度で認められた．投与後 0～24 時間に尿中に排泄された放射能は投与量の 0.2%未満であり，その放射能の 28%を代謝物 M2 が占めていた．糞中には，投与後 0～120 時間で投与量の 76%に相当する放射能が排泄され，NETU，代謝物 M1，M3 及び N-脱メチル脱エチレン（ピペラジン環）体が投与量のそれぞれ 8.7%，9.4%，1.9%及び 10.2%に相当する量で排泄された．他に糞中に代謝物 M2 がわずかに検出され，M4 は検出されなかった．胆汁中には，投与後 0～72 時間で投与した放射能の 35%が排泄され，ホスネツピタントは投与量の 1.5%に相当する量（0～8 時間の胆汁のみで検出）で，NETU，代謝物 M1，M2，M3，M4，二水酸化体及び N-脱メチル脱エチレン（ピペラジン環）体は，それぞれ投与量の 2.8%，0.5%，7.0%，1.1%，0.3%，2.5%及び 1.6%に相当する量で排泄された．

イヌに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，投与後 0.25，0.5 及び 1 時間値のプール血漿には，ホスネツピタント及び NETU が放射能濃度のそれぞれ 28%及び 63%で認められ，それ以外の代謝物は 3%未満であった．また，投与後 2，4 及び 8 時間値のプール血漿には，ホスネツピタント及び代謝物 M2 が放射能濃度のそれぞれ 75%及び 17%で認められ，それ以外の代謝物は 3%未満であった．投与後 0～24 時間に尿中に排泄された放射能は投与量の 0.2%であり，その放射能の 16%を NETU が占めていた．糞中には，投与後 0～96 時間で投与量の 57%に相当する放射能が排泄され，NETU，代謝物 M1，N-脱メチル脱エチレン（ピペラジン環）体，N-脱メチル脱エチレン（ピペラジン環）ベンジルアルコール体，及び M3 と 6-アミノピリジニル水酸化体の総和は，それぞれ投与量の 8.5%，1.9%，6.7%，4.4%及び 6.2%に相当する量で排泄された．代謝物 M2 及び M4 は糞中には検出されなかった．

2.4.3.5　排泄

ラットに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間に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．投与後 72 時間までに呼気に排泄された放射能は投与量の 0.1%未満であった．

胆管カニューレ処置したラットに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，投与後 72 時間までの総放射能の排泄率は 53%であり，そのうち胆汁中への排泄は 35.1%，糞中への排泄は 16.5%，尿中への排泄は 0.9%であった．

哺育中雌性ラットに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したときの投与後 168 時間にわたる乳汁／血漿放射能濃度比は 2.72～7.68 であり，本剤関連成分が乳汁中に移行することが確認された．

イヌに[^{14}C]-Pro-NETU（5.9 mg/kg）を単回静脈内投与したとき，投与後 336 時間までに投与した放射能の 88.1%が糞中に，3.1%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．

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

各ヒト CYP 分子種（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A）に対するホスネツピタントの 50%阻害濃度（IC_{50}）は，27.9 μmol/L 以上であった．NETU は CYP3A に特異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（K_i）はそれぞれ 1.1 及び 2.2 μmol/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_{50} はそれぞれ 12.0 及び 10.5 μmol/L であった．一方，NETU の CYP2C9 に対する K_i は 25.0 μmol/L，CYP2B6 及び 2C8 に対する IC_{50} はそれぞれ 32.39 及び 50.43 μmol/L，CYP1A2，2C19 及び 2D6 に対する IC_{50} は> 100 μmol/L であった．代謝物 M1 の CYP3A に対する阻害としてテストステロン及びミダゾラムに対する IC_{50} はそれぞれ 0.70 及び 0.51 μmol/L であり，それ以外の CYP に対する IC_{50} は 4 μmol/L 以上であった．代謝物 M2 のすべての CYP 分子種に対する IC_{50} は 23 μmol/L 以上であった．代謝物 M3 の CYP3A に対する IC_{50} はテストステロン及びミダゾラムでそれぞれ 9.45 及び 10.95 μmol/L であり，それ以外の CYP 分子種に対する IC_{50} は 23 μmol/L 以上であった．本検討を実施した 1003907 試験において，NETU の阻害剤としての臨床濃度を 1 未満から 10 μmol/L と想定した場合，臨床で CYP3A によって代謝される薬剤と併用において相互作用を起こす可能性が否定できないと考察された．CYP3A 及び 2C9 に対するホスネツピタント，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 の時間依存的阻害について，CYP3A に対する高濃度（1000 μmol/L）のホスネツピタントを除き，時間依存的阻害は認められなかった．

CYP3A が代謝に関与する抗悪性腫瘍薬であるビンクリスチン，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_{50} はそれぞれ> 100，57.3 及び 3.7 μmol/L であった．これよ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あることが示唆された．

UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種（UGT1A1，1A3，1A4，1A6，1A9，2B7 及び 2B15）に対するホスネツピタントの阻害活性は，UGT2B7 及び 2B15 に対して IC_{50} でそれぞれ 3.1 及び 6.1 μmol/L であり，それ以外の分子種に対しては 88 μmol/L 以上であった．UGT1A1，1A3，1A6，1A9，2B7 及び 2B17 に対する NETU の阻害活性は，UGT2B7 に対して 0.735 μmol/L であり，これ以外の分子種に対しては 22.6 μmol/L 以上であった．UGT 各分子種に対する代謝物 M1，M2 及び M3 の IC_{50} は，それぞれ 29.9，33.3 及び 15.6 μmol/L 以上であった．ホスネツピタント及び NETU の臨床濃度を考慮すると，臨床上問題となる UGT2B7，2B15 及び 2B17 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．

ヒト肝細胞を用いた CYP に対する酵素誘導の検討から，NETU，代謝物 M1，M2 及び M3 のいずれにおいても，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 の酵素活性に対して誘導能はないことが示唆された．代謝物 M2 が 10 μmol/L で CYP2B6 の mRNA を誘導したが，1 μmol/L では，その誘導は認められなかった．

トランスポーターに対する基質性において，ホスネツピタントは検討した P-糖タンパク質（P-gp），乳がん耐性タンパク質（BCRP），胆汁酸排出トランスポーター（BSEP），多剤毒素排出タンパク質（MATE）1，MATE2-K，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，OATP2B1，有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 のうち OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質であることが示された．代謝物 M2 は，検討した P-gp，BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 のうち P-gp に対す

る基質であり，NETU，代謝物 M1 及び M3 はこれらの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．

トランスポーターの輸送活性に対する阻害活性において，ホスネツピタントは，P-gp を 50 μmol/L で 47%阻害し，MATE1，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} はそれぞれ 29.48，19.01 及び 17.37 μmol/L であったが，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が起こる可能性は低いと考えられた．P-gp，BCRP，BSEP，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE2-K に対しては，ホスネツピタントに阻害活性が認められない又は IC_{50} が算出不能であった．NETU は，P-gp を 5 μmol/L で有意に阻害し，また BCRP，OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} はそれぞれ 6.0，8.1 及び 22.3 μmol/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．BSEP，多剤耐性関連タンパク質（MRP）2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対しては，NETU に阻害活性が認められない又は IC_{50} が算出不能であった．P-gp，BCRP，BSEP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT3 に対する代謝物 M1，M2 及び M3 の阻害活性において，M1，M2 及び M3 の P-gp に対する IC_{50} はそれぞれ 4.95，8.00 及び 5.35 μmol/L であり，BCRP に対する IC_{50} はそれぞれ 8.6，22.6 及び 10.6 μmol/L であった．代謝物 M2 及び M3 の OATP1B3 に対する IC_{50} はそれぞれ 4.3 及び 9.6 μmol/L であり，OCT1 に対する IC_{50} はそれぞれ 7.4 及び 4.4 μmol/L であった．これらの代謝物の臨床濃度を考慮すると，臨床で BCRP，OATP1B3 及び OCT1 を介したこれらの代謝物の薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた．これら以外のトランスポーターに対しては，代謝物 M1，M2 及び M3 に阻害活性が認められない又は IC_{50} が算出不能であった．

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　反復投与毒性試験

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，ラットを用いた 2 週及び 4 週間反復投与毒性試験の 35.68 mg/kg/day 群における軽度な肝細胞の小葉中心性肥大であった．4 週間反復投与試験では，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ことから，毒性学的な有害作用とはみなさなかった．その他，特記すべき毒性所見は認められなかった．

2.4.4.2　遺伝毒性試験

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，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．

2.4.4.3　生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施し，本剤の生殖発生毒性を検討した．

本剤はラットの受胎能に影響を及ぼさなかった．

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，35.68 mg/kg/day 群で後肢の異常回転肢，胎児の死亡及び骨格検査における恥骨の未骨化が認められ，無毒性量（NOAEL）は 11.90

mg/kg/day であった．ウサギでは，5.65 及び 11.3 mg/kg/day 群で有意な吸収胚及び死亡胎児数の増加が認められ，NOAEL は 2.83 mg/kg/day であった．

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，35.68 mg/kg/day 群の母体（F0 世代の雌）に体重及び摂餌量の減少がみられ，同腹仔体重及び平均仔体重の低下及びそれに伴う仔の損失の増加と離乳前身体発達の軽度遅延が認められた．F2 世代には，体重に関連する影響は認められなかった．よって，出生前及び出生後の発達に関する F0 世代及び F1 世代の NOAEL は 11.90 mg/kg/day と考えられた．繁殖成績は雌雄ともに影響はなかった．

2.4.4.4　局所認容性に関する試験

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．

2.4.4.5　その他の試験

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，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 [4]．

2.4.5　総括及び結論

本剤，活性本体 NETU 及び NETU の主要代謝物は，hNK_1 受容体に対して高い親和性を示したが，他の受容体への親和性はほとんど示さなかった．また，サブスタンス P 誘発カルシウム流入及びモルモット回腸収縮反応を抑制した．本剤及び NETU は，サブスタンス P 誘発侵害受容反応を，NETU は NK_1 受容体作動薬誘発後肢タッピング反応を抑制した．NETU は，フェレットにおける各種薬剤誘発嘔吐反応を完全に抑制し，CDDP 誘発嘔吐試験では遅発性の嘔吐反応も抑制した．更に，NETU はパロノセトロン及びデキサメタゾンとの 3 剤併用において，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 2 剤併用よりも高い嘔吐反応の抑制を示した．副次的薬理試験においては，本剤は NK_1 受容体以外の結合阻害活性は弱いことが示され，また，NETU は 60 種類の受容体及びイオンチャネルに対し，阻害活性を示さなかった．

In vitro 及び *in vivo* 安全性薬理試験において，本剤は中枢神経系機能，心血管系及び呼吸器系に加え，腎機能及び消化管に対し重大な作用を及ぼさなかった．

ラット，イヌ及びサルでの薬物動態試験において，本剤静脈内投与後にホスネツピタントから NETU へ速やかに変換されることが確認された．ラットに[^{14}C]-Pro-NETU を単回静脈内投与したとき，ほとんどの組織で投与後 336 時間まで放射能が認められ，各組織からの消失の時間推移は，血液からの消失とおおむね類似していた．多くの組織で血液より高い放射能曝露を示し，特にハーダー腺，下垂体，マイボーム腺及び肺で高かった．一方，血液より低い放射能曝露を示した組織は脳，脊髄及び眼球であった．NETU はラット脳中に血漿中濃度よりもやや低く濃度で存在し，一方，ホスネツピタントは脳中にはほとんど存在しなかった．妊娠ラットにおいて本剤関連成分は胎児に移行することが確認された．NETU の主代謝酵素は CYP3A であった．本剤は，

静脈内投与後，主に糞中に排泄された．[^{14}C]-Pro-NETU 静脈内投与後に，放射能の乳汁中への移行が認められた．本剤は，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された．

反復毒性試験で発現した主な毒性変化は，ラットにおける肝重量の増加を伴う軽度な肝細胞の小葉中心性肥大及び細胞質の好酸性増加であったが，病理組織学的な壊死及び炎症を伴っていなかった．その他，特記すべき毒性所見はなく，反復投与試験におけるヒトでの安全性上の問題は認められなかった．遺伝子毒性試験はすべて陰性であった．本剤は，生殖発生毒性試験において，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ことから，妊婦における生殖発生毒性のリスクは否定できないと考えられた．本剤の単回及び反復投与で実施した局所忍容性試験はすべて陰性であり，溶血性，眼及び皮膚刺激性及び皮膚感作性がなく，局所忍容性が高いことが示された．能動的及び受動的アナフィラキシー試験において，本剤は抗原性を示さなかった．なお，本剤は光毒性物質に分類された．

薬理試験及び薬物動態試験において，本剤は活性本体である NETU へ速やかに代謝され，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．

2.4.6　参考文献

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. Peptides. 2015;69:26-32.
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 NK1 receptor selective antagonist netupitant. Peptides. 2012;37:86-97.
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 suncus murinus (house musk shrew). Front Pharmacol. 2016;7:1-11.
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). Official Journal of the European Union. 2008;L142:400-413.