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）

2.6.1　緒言

大鵬薬品工業株式会社

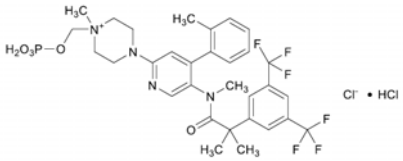
2.6.1　緒言

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．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，更にアプレピタントよりも活性本体 NETU として血漿中消失半減期（$T_{1/2}$）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．

本剤及び NETU の名称，化学名及び構造式を表 2.6.1-1 に示した．

表 2.6.1-1　本剤の名称（略号），化学名（一般名）及び構造式（JAN）

名称（略号）	化学名（一般名）	構造式（JAN）
Fosnetupitant chloride hydrochloride ホスネツピタント塩化物塩酸塩 （Pro-NETU）	4-[5-{2-[3,5-Bis (trifluoromethyl)phenyl]-N ,2-dimethylpropanamido} -4-(2-methylphenyl) pyridin-2-yl]-1-methyl-1-[(phosphonooxy) methyl]piperazin-1-ium chloride monohydrochloride	

本剤の予定する効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）を以下に示した．

- 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）
- 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．

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1　*In vitro* 試験 6
2.6.2.2.2　*In vivo* 試験 7
2.6.2.3　副次的薬理試験 12
2.6.2.3.1　*In vitro* 試験 12
2.6.2.4　安全性薬理試験 13
2.6.2.4.1　ラット中枢機能への影響 （PNET-12-01） 13
2.6.2.4.2　ラット催痙攣作用 （PNET-13-69） 13
2.6.2.4.3　ラット抗痙攣作用 （PNET-13-70） 14
2.6.2.4.4　ラット呼吸器系機能への影響 （PNET-14-19） 14
2.6.2.4.5　hERG 電流（IKr）に対する影響 （PNET-12-06） 14
2.6.2.4.6　イヌ心血管系への影響 （PNET-12-35） 15
2.6.2.4.7　ラット消化管運動への影響 （PNET-13-67） 15
2.6.2.4.8　ラット腎機能への影響 （PNET-13-34） 16
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 16
2.6.2.6　考察及び結論 16
2.6.2.7　図表 16
2.6.2.8　参考文献 17

図一覧

図 2.6.2.2.2.1-1　マウスのサブスタンス P 誘発侵害受容反応に対する本剤 及び NETU の作用 7
図 2.6.2.2.2.2-1　スナネズミの NK_1 受容体作動薬誘発 Foot-Tapping 反応に対する NETU の作用 8
図 2.6.2.2.2.3-1　フェレットの CDDP 誘発急性嘔吐反応に対する NETU の作用 10
図 2.6.2.2.2.3-2　フェレットのアポモルヒネ誘発急性嘔吐反応に対する NETU の作用 10
図 2.6.2.2.2.3-3　フェレットの CDDP 誘発急性及び遅発性嘔吐反応に対する NETU の作用 11
図 2.6.2.2.2.4-1　フェレットの CDDP 誘発嘔吐反応に対する NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用による抑制作用 12

表一覧

表 2.6.2.2.1.1-1　NK_1 受容体及び他の受容体に対する本剤の結合親和性 6
表 2.6.2.2.2.1-1　本剤投与時のラット血漿中本剤及び NETU の薬物動態パラメータ 8
表 2.6.2.2.2.3-1　フェレットの各種催吐剤誘発嘔吐反応に対する NETU の作用..... 9
表 2.6.2.3.1.1-1　本剤の各種受容体への結合親和性 13

略号一覧表

略号	内容
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
CDDP	Cisplatin：シスプラチン
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
ED_{50}	Half maximal (50%) effective dose：50%有効用量
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過率
h5-HT_6	ヒト 5-Hydroxytryptamine 6
HEC	Highly emetogenic chemotherapy：高度催吐性抗悪性腫瘍薬
hERG	Human Ether-à-go-go-Related Gene：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
hNK_1	Human nk_1：ヒトニューロキニン 1
hNK_2	Human nk_2：ヒトニューロキニン 2
hNK_3	Human nk_3：ヒトニューロキニン 3
i.g.	Intragastric administration：胃内投与
IKr	Delayed rectifier potassium current：遅延整流カリウム電流
i.v.	Intravenous administration：静脈内投与
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
NA	Not applicable：該当しない
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
pK_i	受容体結合阻害活性（阻害定数 K_i 値の対数）
p.o.	Per os：経口投与
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
s.c.	Subcutaneous injection：皮下投与
$T_{1/2}$	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
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

本セクションでは，Pro-NETU（ホスネツピタント塩化物塩酸塩，以下，本剤）及び本剤の活性本体である Netupitant（NETU）の薬理学的特徴を確認した非臨床試験について，要約した．本剤の用量はフリー体ホスネツピタント量で記載したが，一部の試験では NETU 量を使用した．

本剤は，NETU のプロドラッグ製剤（リン酸化誘導体）であり，非臨床試験（*in vivo* 試験）で静脈内投与により，速やかに NETU に代謝されることが確認されており，本剤の薬効は主として NETU に寄与していると推察されている．

効力を裏付ける試験として，*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された．本剤及び NETU のニューロキニン 1（NK_1）受容体に対する結合親和性が確認された．本剤は，ヒトニューロキニン 1（hNK_1）受容体に対し高親和性を示し，ヒトニューロキニン 3（hNK_3）受容体に対する親和性と比較して，約 1000 倍高かった．NETU は，hNK_1 受容体に対して高親和性を示し，ヒトニューロキニン 2（hNK_2）受容体及びモルモットニューロキニン 3（NK_3）受容体よりも，親和性は約 1000 倍高かった．他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性と比較しても，NETU は NK_1 受容体に対し，高い親和性を示した．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）を用いた各種受容体結合試験の結果，これら 3 種類の代謝物の 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 は，チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）におけるカルシウム流入及びサブスタンス P 誘発モルモット回腸収縮反応に対し，同程度の抑制作用を示した．

マウスに本剤及び NETU を静脈内投与し，サブスタンス P 誘発侵害受容反応（SBL）に対する作用を確認した結果，本剤及び NETU は SBL に対し，同程度の抑制作用を示したことから，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．

スナネズミに NETU を腹腔内又は経口投与した結果，NK_1 作動薬の脳室内投与で誘発された後肢タッピング（Foot-Tapping）反応を用量依存的に抑制した．

フェレットに NETU を経口投与した結果，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嘔吐反応を完全に抑制した．

フェレットに NETU を経口投与した結果，CDDP 及びアポモルヒネで誘発された急性嘔吐反応を用量依存的に抑制した．

フェレットの CDDP 誘発嘔吐反応に対する NETU の投与スケジュールによる作用を確認した．NETU を単回経口投与した結果，72 時間の観察期間中，嘔吐反応をほぼ抑制した．また，NETU を 1 日 1 回 3 日間経口投与した結果，単回投与時と同様，観察期間 72 時間，急性及び遅延性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した．

フェレットの CDDP 誘発嘔吐反応に対する NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用による抑制作用を確認した．3 剤併用投与は，溶媒投与と比較して，観察期間 72 時間の嘔吐反応を有意に抑制した．

副次的薬理試験として，本剤の NK_1 受容体以外の受容体への作用について，*in vitro* 試験が実施された．本剤の 80 種の受容体及びイオンチャネルに対する結合試験の結果，本剤の NK_1 受容

体以外の受容体に対する阻害活性はない，又は NK_1 受容体への阻害活性と比較して弱い活性であった．

NETU の 60 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合阻害試験の結果，NETU は他の受容体に対し，阻害活性を示さなかった．

本剤の安全性薬理試験として，中枢神経系，呼吸器系，心血管系，消化器系及び腎機能への影響について検討を実施した．

催及び抗痙攣作用を含む中枢神経系及び呼吸機能に対する本剤の影響は認められなかった．

心血管系機能への影響について，*in vitro* 試験ではヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）に基づく遅延整流カリウム電流（IKr）に対し，30 μM の濃度まで阻害作用は認められなかった．*In vivo* 試験では，ビーグル犬を用いた 2 週間静脈内投与試験において，11.9 mg/kg 群の雄のみにみられた軽微な QT 間隔及び QRS 波の変動を除いて，本剤に起因すると考えられる心電図パラメータの明らかな変化は認められなかった．この軽微な変動についても，すべて正常範囲内であり，補正 QT 間隔（QTc）に有意な延長は認められなかったことから毒性学的意義に乏しい変化と判断した．なお，これらの変化は，本剤の活性本体である NETU の代謝物 M1 の血漿中及び心臓組織への蓄積によるものと考えられ，M1 の血中曝露はヒトと比較してイヌで高値であった．

消化器系機能への影響について，臨床用量よりも極めて高い用量である 71.4 mg/kg における消化管運動の低下が認められたが，この作用は，げっ歯類の胃腸管蠕動運動の役割を担う平滑筋に発現している NK_1 受容体への本剤の薬理作用に起因する可能性が示唆された．

腎機能への影響について，35.7 及び 71.4 mg/kg の用量で，尿排出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，一過性又は糸球体濾過率に大きな影響がみられなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1 NK_1 受容体に対する本剤及び NETU の結合親和性

本剤の NK_1 受容体及びその他受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性を確認するため，放射性リガンドを用いて結合阻害試験が実施された（第 4.2.1.1.1 項）．

本剤は，hNK_1 受容体に対して最も高い親和性（受容体結合阻害活性；$pK_i = 9.92$）を示した（表 2.6.2.2.1.1-1）．他の受容体及びイオンチャネルへの親和性はほとんど示さず，hNK_1 受容体に対する親和性は hNK_3 受容体よりも約 1000 倍高かった．

表 2.6.2.2.1.1-1　NK_1 受容体及び他の受容体に対する本剤の結合親和性

Receptor	Source	pK_i
hNK_1 (agonist radioligand)	U-373MG cells (human)	9.92
hNK_3 (antagonist radioligand)	Human recombinant CHO cells	6.37
hNK_3 (agonist radioligand)	Human recombinant CHO cells	6.38

第 4.2.1.1.1 項 試験報告書 PNET-12-32 Figure 6, 7, 8 を改変し，pK_i を算出

次に，NETU の各種細胞における各種受容体結合阻害試験が実施された（第 4.2.1.1.2 項）．

NETU は，hNK_1 受容体に対して高親和性（$pK_i = 8.90$）を示し，hNK_2 受容体及びモルモット NK_3 受容体と比較して（$pK_i = 5.74$ 及び 6.31），約 1000 倍高い親和性を示した．更に，約 50 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合試験の結果，NK_1 受容体に対する親和性は，他の受容体と比較して，約 1000 倍高かった．

NETU の主要代謝物 M1，M2 及び M3 について各種受容体結合試験の結果（第 4.2.1.1.2 項），これらの代謝物の 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 の *in vitro* での作用について，hNK_1 受容体発現させた CHO 細胞におけるサブスタンス P 誘発カルシウム流入を測定した結果 [1]，本剤及び NETU 100 nM は，サブスタンス P による濃度-反応曲線を右にシフトさせ，本剤は，NETU よりも強い作用を示した．

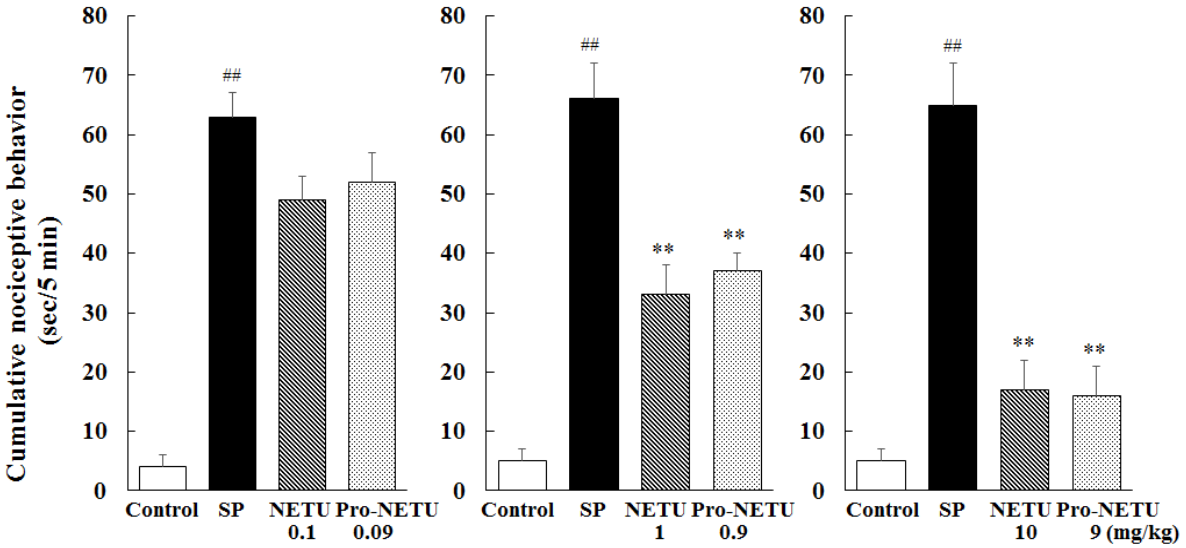
更に，モルモット回腸標本を用いて，本剤及び NETU のサブスタンス P による収縮反応に対する作用を確認した結果 [1]，本剤及び NETU は，サブスタンス P 誘発モルモット回腸収縮反応に対し，ほぼ同程度の抑制作用を示した．

2.6.2.2.2　*In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1　マウスのサブスタンス P 誘発侵害受容反応に対する本剤及び NETU の作用

本剤及び NETU の *in vivo* での作用について，マウスにサブスタンス P を投与することで誘発する SBL を測定し，確認した（第 4.2.1.1.3 項）．本剤（0.09，0.9 及び 9 mg/kg）及び NETU（0.1，1 及び 10 mg/kg）は，サブスタンス P（0.1 nmol/5 µL/mouse）髄腔内投与の 120 分前に静脈内投与した．

本剤及び NETU は，サブスタンス P 誘発 SBL を 0.9 及び 9 mg/kg，並びに 1 及び 10 mg/kg で有意に抑制し，その作用は用量依存的であった（図 2.6.2.2.2.1-1）．この試験において，本剤及び NETU の効力は，ほぼ同等であることが確認された．



Data are mean ± SEM of 6-10 mice in each group. ## $p < 0.01$ vs Control by Student's t-test,
** $p < 0.01$ vs SP by Dunnett's test.
第 4.2.1.1.3 項 試験報告書 PNET-13-72 Figure 2, 3, 4 改変

図 2.6.2.2.2.1-1　マウスのサブスタンス P 誘発侵害受容反応に対する本剤及び NETU の作用

更に，ラットに本剤 11.9 mg/kg を静脈内投与した際（第 4.2.2.2.2 項），本剤の消失半減期（$T_{1/2}$）が 0.1 時間と非常に短かったことより（表 2.6.2.2.2.1-1），マウス SBL 試験における本剤の作用は，すべて変換された NETU によるものと考えられた．

表 2.6.2.2.2.1-1　本剤投与時のラット血漿中本剤及び NETU の薬物動態パラメータ

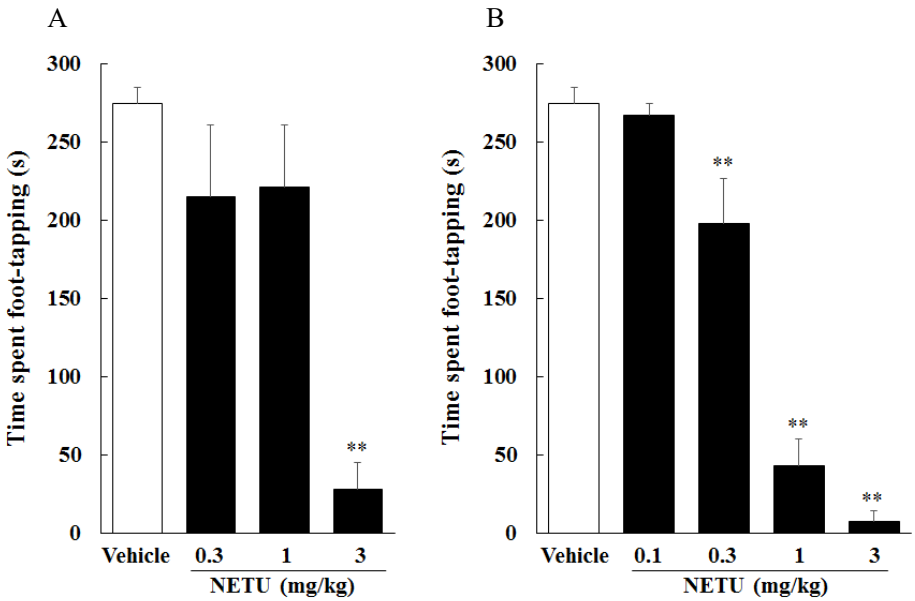
Plasma	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng/mL•h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	RAUC (%, Pro-NETU/NETU)
Pro-NETU	9662	0.0166	418	0.10	31.4	1.46
NETU	3077	0.083	28700	26	0.33	

Data are expressed as mean of 3 rats.
第 4.2.2.2.2 項 試験報告書 PNET-13-15 Text-Table A, B 改変

2.6.2.2.2.2　スナネズミの NK_1 受容体作動薬誘発 Foot-Tapping 反応に対する NETU の作用

スナネズミを用いて，NK_1 受容体作動薬 GR73632 誘発 Foot-Tapping 反応に対する NETU の抑制作用を確認した[2]（第 4.2.1.1.2 項）．麻酔下にて，スナネズミに GR73632（3 pmol/5 µL）を側脳室内投与し，5 分間に誘発される Foot-Tapping 反応の発現時間を測定した．

NETU は，GR73632 投与 30 分前腹腔内投与により，3 mg/kg の用量で Foot-Tapping 反応を有意に抑制した（図 2.6.2.2.2.2-1）．また，NETU は GR73632 投与 2 時間前経口投与により，Foot-Tapping 反応を用量依存的に抑制し，0.3 mg/kg 以上の用量で有意に抑制し，50%有効用量（ED_{50}）値は 0.5 mg/kg であった．



Effects of NETU given i.p. (A) or p.o. (B) against GR73632 induced foot-tapping response. Data represents the mean ± SEM (n =5-7 and 4-5). ** $p < 0.01$ vs Vehicle by LSD test.

第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 1006030 Figure 1A, C 改変

図 2.6.2.2.2.2-1　スナネズミの NK_1 受容体作動薬誘発 Foot-Tapping 反応に対する NETU の作用

2.6.2.2.2.3　フェレットの各種薬剤誘発嘔吐反応に対する NETU の作用

フェレットを用いて，薬剤誘発嘔吐反応に対する NETU の抑制作用を確認した[3]（第 4.2.1.1.2 項）．フェレットに NETU（3 mg/kg，経口）を投与し，2 時間後にアポモルヒネ（0.125 mg/kg，皮下），モルヒネ（0.5 mg/kg，皮下），トコン（1.2 mg/kg，経口）又は硫酸銅（100 mg/kg，胃内）を投与し，誘発される嘔吐反応（空嘔吐回数及び嘔吐回数）を測定した．

NETU はいずれの薬剤で誘発された嘔吐反応についても完全に抑制した（表 2.6.2.2.2.3-1）．

表 2.6.2.2.2.3-1　フェレットの各種催吐剤誘発嘔吐反応に対する NETU の作用

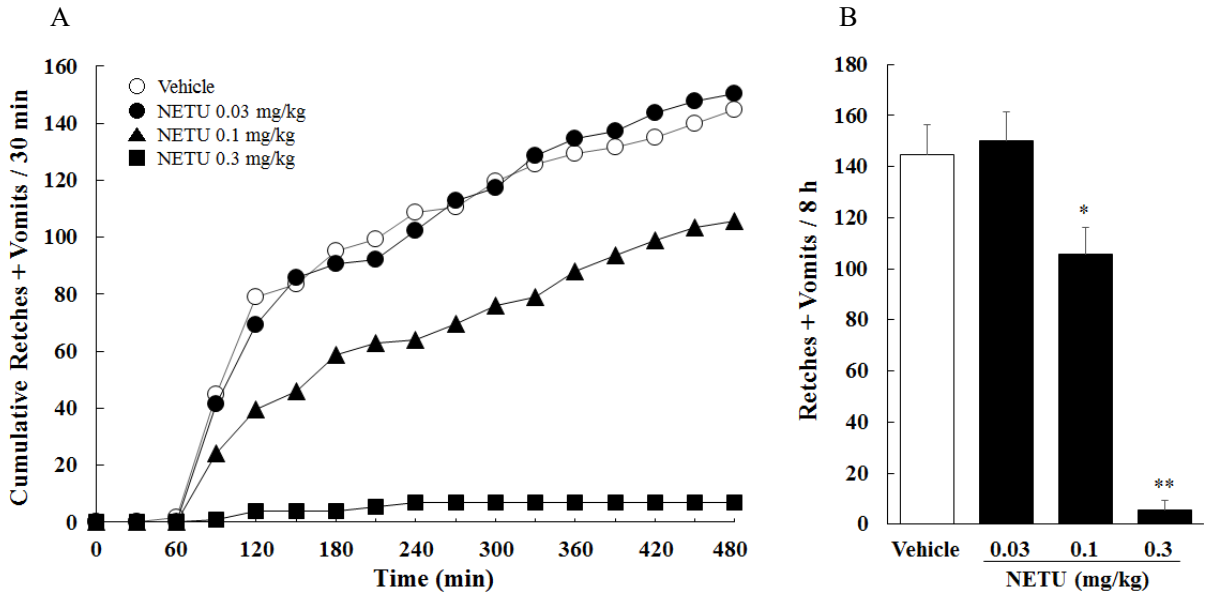
	No. of Retches and Vomits			
	Apomorphine 0.125 mg/kg, s.c.	**Morphine 0.5 mg/kg, s.c.**	**Ipecacuanha 1.2 mg/kg, p.o.**	**Copper sulphate 100 mg/kg, i.g.**
Vehicle	26 ± 3	44 ± 4	38 ± 7	79 ± 7
NETU 3 mg/kg, p.o.	0 ± 0 **	0 ± 0 **	0 ± 0 **	0 ± 0 **

** $p < 0.01$ by Student's *t*-test, n = 6.
第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 1006030 Table 4 改変

フェレットを用いて，CDDP 又はアポモルヒネ誘発嘔吐反応の急性期に対する NETU の抑制作用を確認した[3]（第 4.2.1.1.2 項）．フェレットに NETU（0.03～0.3 mg/kg）を経口投与し，2 時間後，CDDP（10 mg/kg，腹腔内）又はアポモルヒネ（0.125 mg/kg，皮下）を投与し，誘発される嘔吐反応を測定した．

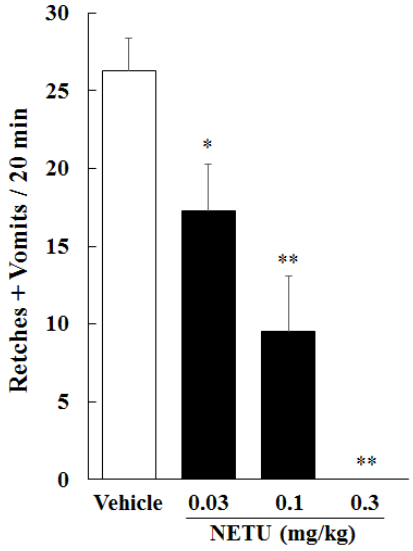
NETU は CDDP 誘発急性嘔吐反応を用量依存的に抑制し，ED_{50} 値は約 0.1 mg/kg であった（図 2.6.2.2.2.3-1）．この試験における嘔吐反応の経時的データから，8 時間の観察期間中，NETU は 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量において，有意に抑制することが示された．

また，NETU は，アポモルヒネ誘発急性嘔吐反応も用量依存的に抑制し，0.03，0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で有意に抑制し，ED_{50} 値は約 0.1 mg/kg であった（図 2.6.2.2.2.3-2）．



Data represents the mean ± SEM of (A) cumulative numbers of retches + vomits per 30 min, or (B) the total numbers of retches + vomits occurring over 8 h (n = 4–6). * p < 0.05, ** p < 0.01 vs Vehicle by LSD test.
第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 1006030 Figure 5A, B 改変

図 2.6.2.2.2.3-1　フェレットの CDDP 誘発急性嘔吐反応に対する NETU の作用



Data represents the mean ± SEM (n =6). *: p < 0.05, ** p < 0.01 vs Vehicle by LSD test.
第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 1006030 Figure 5C 改変

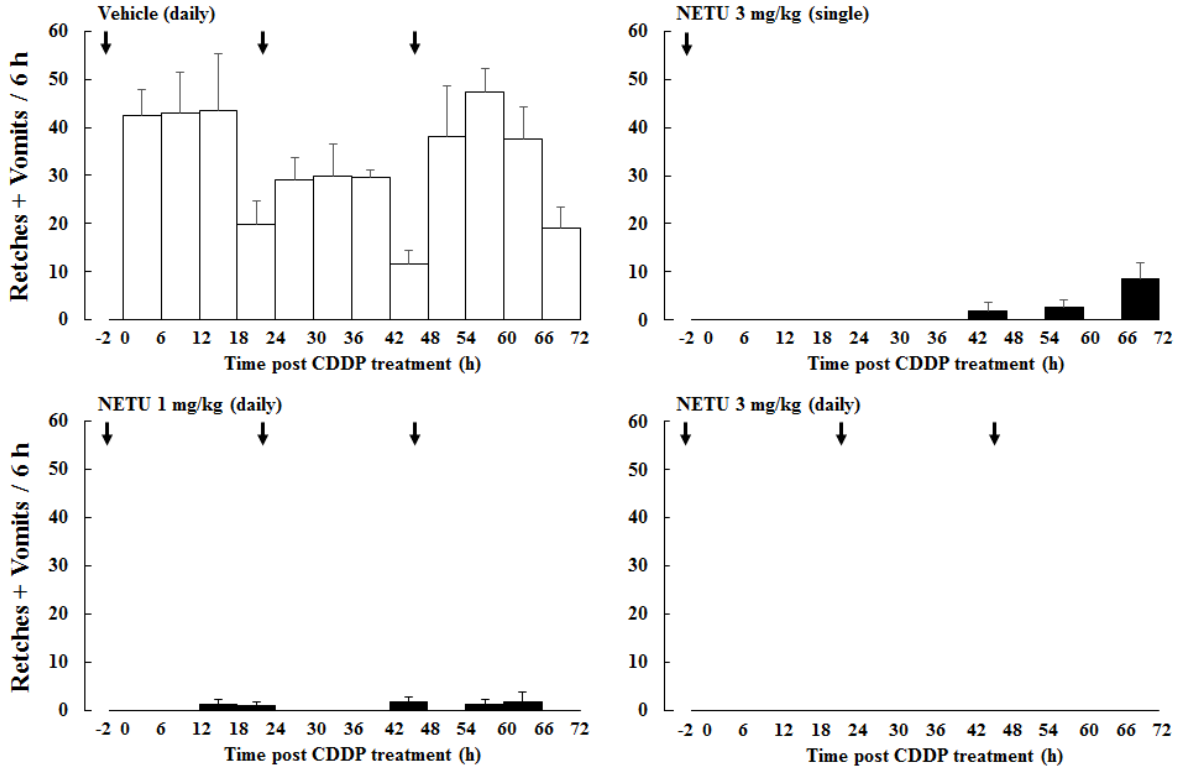
図 2.6.2.2.2.3-2　フェレットのアポモルヒネ誘発急性嘔吐反応に対する NETU の作用

更に，フェレットを用いて，CDDP で誘発される急性及び遅発性嘔吐反応に対する NETU の投与スケジュール（単回又は連日投与）による抑制作用を確認した[3]（第 4.2.1.1.2 項）．フェレットに NETU を単回経口投与（3 mg/kg）又は 3 日間経口投与（1 及び 3 mg/kg，1 日 1 回）し，CDDP（5 mg/kg）の腹腔内投与により誘発される急性（24 時間未満）及び遅延性（24～72 時間）嘔吐反応を測定した．なお，CDDP は NETU の単回投与又は連日投与の初回投与 2 時間後に投与した．

NETU（3 mg/kg）単回投与は，CDDP 誘発嘔吐反応に対し，最初の 46 時間までは，フェレット 5 例中 5 例で完全な嘔吐反応抑制作用を示した（図 2.6.2.2.2.3-3）．46～70 時間では，フェレッ

ト 4 例で突発的な嘔吐が認められたが，溶媒投与群と比較して，NETU の抑制作用は約 90%であった．フェレット 1 例において，NETU 単回投与は，72 時間の全観察期間を通して嘔吐を完全に抑制した．

NETU（1 及び 3 mg/kg）の 3 日間経口投与は，72 時間の全観察期間を通して，ほぼ完全な嘔吐反応抑制作用を示した（図 2.6.2.2.2.3-3）．



The data are presented as the number of retches and vomits organized into 6 h time bins recorded over the 72 h observation period (n=4-6).

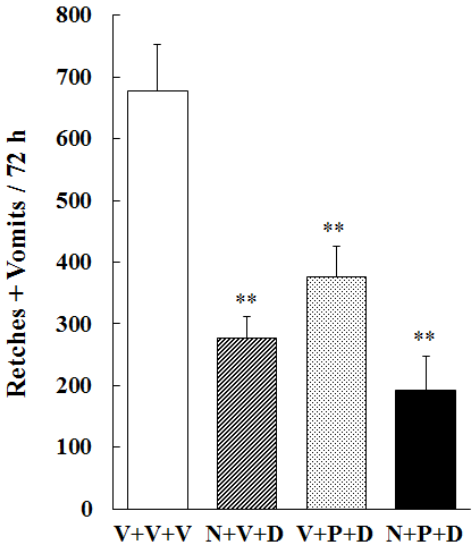
第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 1006030 Fig.6 改変

図 2.6.2.2.2.3-3　フェレットの CDDP 誘発急性及び遅発性嘔吐反応に対する NETU の作用

2.6.2.2.2.4　フェレットの CDDP 誘発嘔吐反応に対する NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用による抑制作用

フェレットを用いて，CDDP で誘発される嘔吐反応に対する NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用による抑制作用を確認した（第 4.2.1.1.4 項）．フェレットに NETU 1 mg/kg 経口投与及びパロノセトロン 0.1 mg/kg 経口投与，デキサメタゾン 1 mg/kg 腹腔内投与し，CDDP 5 mg/kg 腹腔内投与により誘発される嘔吐反応（空嘔吐回数及び嘔吐回数）を 72 時間測定した．なお，NETU 及びパロノセトロンは CDDP 投与の 15 分前に単回投与し，デキサメタゾンは CDDP 投与 15 秒前及び 24，48 時間後に投与した．

CDDP 誘発嘔吐反応に対し，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，NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾン 3 剤併用投与は，溶媒投与と比較して，有意に抑制し（図 2.6.2.2.2.4-1），その抑制率は各々59%，44%，71%であった．



V: vehicle, N: NETU, P: palonosetron, D: dexamethasone. Data represents the mean ± SEM of the total numbers of retches + vomits occurring in the entire observation period (0-72 h) (n=5-6). ** $p < 0.01$ vs V+V+V by Dunnett's multiple comparison test.

第 4.2.1.1.4 項 試験報告書 NETU-11-09 Fig.4 改変

図 2.6.2.2.2.4-1　フェレットの CDDP 誘発嘔吐反応に対する NETU，パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用による抑制作用

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　*In vitro* 試験

2.6.2.3.1.1　各種受容体及びイオンチャネルに対する本剤及び NETU の結合阻害活性

本剤について 80 種の受容体及びイオンチャネルに対する結合阻害試験が実施された（第 4.2.1.1.1 項）.

本剤は，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（$h5\text{-}HT_6$）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（表 2.6.2.3.1.1-1）が，hNK_1 受容体（$pK_i = 9.92$）と比較して，阻害活性は弱かった.

表 2.6.2.3.1.1-1　本剤の各種受容体への結合親和性

Receptor	Source	pK_i
hNK_3 (antagonist radioligand)	Human recombinant CHO cells	6.37
hNK_3 (agonist radioligand)	Human recombinant CHO cells	6.38
h5-HT_6 (agonist radioligand)	Human recombinant CHO cells	5.52
Ca^{2+} channel, L-type, diltiazem site (antagonist radioligand)	Rat cerebral cortex	5.80
Ca^{2+} channel, L-type, verapamil site (antagonist radioligand)	Rat cerebral cortex	5.57

第 4.2.1.1.1 項 試験報告書 PNET-12-32 Figure 7, 8, 9, 10, 11 を改変し，pK_i を算出

次に，NETU の各種細胞における各種受容体結合阻害試験が実施された [2]（第 4.2.1.1.2 項，第 4.2.1.2.1 項）.

NETU は，hNK_1 受容体に対して高親和性を示し，hNK_2 受容体及びモルモット NK_3 受容体よりも，親和性は高かった．更に，60 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合阻害試験の結果，NETU は他の受容体に対し，阻害活性を示さなかった.

また，NETU の Ca^{2+}チャネルへの作用について，ラット大脳皮質 L 型 Ca^{2+}チャネルへの放射性リガンドのジルチアゼムの結合阻害活性を確認した（第 4.2.1.2.2 項）.

L 型 Ca^{2+}チャネルのジルチアゼム結合部位における，NETU の pK_i 値は 5.9 であった.

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　ラット中枢機能への影響　（PNET-12-01）

本剤の中枢神経系への影響を評価する目的で，ラットに 0（媒体），11.9，35.7 及び 107.05 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 5 及び 30 分，1，3，8 及び約 24 時間の間隔で行動パラメータを評価した.

11.9 及び 35.7 mg/kg 群に行動及び生理機能への影響は認められなかった．更に，投与日を含むその後 6 日間の観察期間中にも症状は観察されなかった．なお，投与後 30 分及び 1 時間に尾先端のチアノーゼが 107.05 mg/kg 群の 3/5 例で観察されたが，その後の回復が確認された.

107.05 mg/kg 群において，2-3/5 例で一過性（投与後 1 時間まで）の疼痛反応の軽微な増加，3/5 例で投与後 5 分に一過性の運動失調性歩行（投与後 30 分で回復），すべての動物で心拍数及び呼吸数の増加（投与後 30 分では 2/5 例，投与後 1 時間で 1/5 例に回復）が観察された.

以上より，本剤の 107.05 mg/kg という高用量域において一過性の症状が発現したものの，本剤の 35.7 mg/kg の用量まで，ラットの行動機能，神経機能及び自律神経機能に変化を引き起こさないと考えられた.

2.6.2.4.2　ラット催痙攣作用　（PNET-13-69）

ラットに 0（媒体），11.9，35.7 及び 71.4 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，メトラゾール誘発性痙攣発作に対する本剤の催痙攣作用を評価した．催痙攣作用の陽性対照物質としてビククリンメトブロミド（100 mg/kg，経口投与）を使用した．メトラゾールは，媒体及び本剤投与の約 5 分後又は陽性対照物質投与の 30 分後に皮下投与した．その後，45 分間観察し，初回痙攣の発生時間及び後肢の強直性屈曲又は強直性伸展の有無を記録した.

11.9 及び 35.7 mg/kg 群について，間代性痙攣を示した動物数に媒体群との有意差は認められなかった（媒体群 2/10 例に対し本剤投与群 3/10 例）．71.4 mg/kg 群では，強直性痙攣を含む間代性痙攣発作を誘発したものの，媒体群と比較して痙攣作用の増強は明確ではないと判断した（媒体群 2/10 例に対し本剤投与群 4/10 例）．すべての動物で投与後約 3 分に活動性の低下が観察されたものの，一過性かつ軽度であった．陽性対照物質については，間代性痙攣を示した動物数に有意な増加が認められた（媒体群 2/10 例に対し陽性対照群 9/10 例）．

以上より，本実験条件において本剤は催痙攣作用を有さないと考えられた．

2.6.2.4.3　ラット抗痙攣作用 （PNET-13-70）

ラットに 0（媒体），11.9，35.7 及び 71.4 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，メトラゾール誘発性痙攣発作に対する本剤の抗痙攣作用を評価した．抗痙攣作用の陽性対照物質としてジアゼパム（5 mg/kg，経口投与）を使用した．メトラゾールは，媒体及び本剤投与の約 5 分後，陽性対照物質投与の 30 分後に皮下投与した．評価パラメータとして，初回痙攣の発生時間及び後肢の強直性屈曲又は強直性伸展，痙攣及び振戦の有無を設定した．

すべての用量について，初回痙攣発生時間に媒体群との有意差はみられず，間代性及び/又は強直性痙攣発作を示した動物数は媒体群と差がなかった．71.4 mg/kg 群のすべての動物に一過性かつ軽度の活動性低下が観察され，そのうち 1 例には嗜眠が認められた．陽性対照物質では，初回痙攣発現時間の有意な延長と間代性・強直性痙攣を示した動物数の有意な減少が確認された．

以上より，本実験条件において本剤は抗痙攣作用を有さないと考えられた．

2.6.2.4.4　ラット呼吸器系機能への影響 （PNET-14-19）

無麻酔下のラットを用いて 0（媒体），11.9，35.7，及び 71.6 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，本剤の呼吸器系機能への影響を評価した．陽性対照物質としてテオフィリン（25 mg/kg，皮下投与）を使用した．

吸気時間，呼気時間，ピーク時吸気流量，ピーク時呼気流量，一回換気量，緩和時間，分時容量，呼吸数及び気道収縮指数について投与約 1 時間前から投与 4 時間後まで連続して測定し，呼吸パラメータは，投与前及び投与後 5，15，30 分，及び 1，1.5，2，3，4 時間の間隔で測定した．

投与後 5 及び 15 分に対照群を含むすべての動物で，ほぼすべての呼吸パラメータに変動が認められたが，これらは投与によるストレスに起因する変動，すなわち，本剤の影響ではないと判断した．その後，これらの変化は対照群及び本薬群ともに投与前値まで回復した．陽性対照物質では，30 分から 3〜4 時間まで呼吸機能への影響が認められた．

以上より，本実験条件において本剤は呼吸器系機能に影響しないと考えられた．

2.6.2.4.5　hERG 電流（IKr）に対する影響 （PNET-12-06）

HEK293 細胞を用いた hERG によってエンコードされた IKr に対する本剤の作用について，5.8 μM 及び 30 μM の濃度にて検証した．陽性対照物質としてテルフェナジン（1 μM）を設定した．なお，30 μM 被験液濃度に問題はなかったものの，当初設定した 10 μM の被験液濃度は灌流前及び最終濃度でそれぞれ 5.623 及び 5.805 μM であったことから，評価用量として 5.8 μM を採用した．

本剤の 5.8 及び 30 μM ともに媒体群（−1.8 ± 1.1%）と比較して有意な IKr の抑制を示したものの（それぞれ−7.0 ± 2.0%及び−8.3 ± 1.1%），この作用は 10%未満の阻害であり生物学的意義に乏

しいと判断した．なお，陽性対照物質のテルフェナジン 1 μM 群では，IKr の有意かつ著しい抑制が認められた（−76.2 ± 5.5%，$p < 0.001$）．

以上より，本実験条件において本剤は 30 μM の濃度まで IKr への作用を有さないと考えられた．

2.6.2.4.6　イヌ心血管系への影響　（PNET-12-35）

無麻酔下のイヌに 0（媒体），1.19，3.57 及び 11.9 mg/kg/day の用量で 2 週間反復静脈内投与し，本剤の心血管系機能に対する影響を評価した．

実験は 2 フェーズで行われ，第一フェーズは雌雄各 3 例の 2 群構成にて媒体及び 1.19 mg/kg/day をそれぞれ 2 週間投与した．第一フェーズ投与終了後，3 週間のウォッシュアウト期間を経て，第二フェーズでは，第一フェーズで媒体を投与した群に 11.9 mg/kg/day を，1.19 mg/kg/day を投与した群に 3.57 mg/kg/day をそれぞれ 14 日間投与し，症状，体重，摂餌量，収縮期・拡張期血圧及び平均動脈圧について評価した．更に，投与 1 時間前から投与後 24 時間まで心拍数及び心電図の測定を実施した．血中濃度及び心電図データの評価は，投与前，投与直後，投与後 5，15 及び 30 分と，投与後 1，2，4 及び 8 時間の間隔で実施した．血中動態パラメータの解析は，本剤及び代謝物について実施した．

すべての用量群で症状は観察されず，体重及び摂餌量に有意な本剤の影響は認められなかった．更に，投与 1，7 及び 14 日における血中パラメータにも影響はみられなかった．11.9 mg/kg 群の雄のみにみられた軽微な QT 間隔及び QRS 波の変動を除いて，本剤に起因すると考えられる心電図パラメータの明らかな変化は認められなかった．この軽微な変動についても，すべて正常範囲内であり，QTc に有意な延長は認められなかった．

血中動態解析から，本剤の血中における速やかな NETU への変換と，反復投与後の NETU の蓄積が示唆された．更に，反復投与による M1 の蓄積と代謝物 M2 及び M3 の軽微な蓄積が示唆された．反復投与終了後の本剤及び M2 の心臓組織内濃度は測定可能レベル以下であり，一方，NETU 及び M1 の心臓組織内濃度は 11.9 mg/kg/day 群において本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後 24 時間の血漿中濃度より高値であった．M3 の心臓組織内濃度も同様に，11.9 mg/kg/day 群では本剤の C_{max} よりも高値であった．心臓組織内濃度及び投与後 24 時間の血漿中濃度比は，3.57 mg/kg/day 群の雌雄でそれぞれ 4.3 及び 2.5 倍，11.9 mg/kg/day 群の雌雄でそれぞれ 5.5 及び 4.1 倍であった．

以上より，本試験条件において本剤は無麻酔下イヌの心血管系機能に毒性学的な変化を誘発しないと考えられた．

2.6.2.4.7　ラット消化管運動への影響　（PNET-13-67）

ラットに，0（媒体），11.9，35.7，及び 71.4 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，本剤の消化管運動に対する影響を評価した．陽性対照物質として硫酸アトロピン（5 mg/kg，経口投与）を使用した．

絶食下のラットに媒体又は本剤を静脈内投与し，その約 5 分後に炭末懸濁液を経口投与した．陽性対照群は，硫酸アトロピンの経口投与後 30 分に炭末懸濁液を経口投与した．いずれの群も炭末懸濁液の投与後 30 分に動物を安楽殺し胃腸管全体を採取のうえ，炭末にて染色された内容物の幽門括約筋から回盲接合部までの移動距離と胃腸管全長との比（%）を算出し評価した．

11.9 及び 35.7 mg/kg 群において，ラットの消化管運動に影響は認められなかった．71.4 mg/kg 群では内容物の移動距離に有意な減少がみられた（媒体群の 65.46%に対して 52.31%）．陽性対照群の移動距離にも有意な減少がみられた（50.12%）．

以上より，本剤の 71.4 mg/kg という高用量域でのみ消化管運動機能への影響が確認され，35.7 mg/kg の用量まで影響は認められなかった．なお，他の NK_1 拮抗薬でも同様の作用が認められている [1]．

2.6.2.4.8　　ラット腎機能への影響　（PNET-13-34）

ラットに，0（媒体），11.9，35.7 及び 71.4 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，本剤の腎機能に対する影響について評価した．陽性対照物質としてフロセミド（25 mg/kg，経口投与）を使用した．

本剤投与後 1，2，3，4 及び 5 時間，並びに 5～24 時間の蓄積尿について，個体別に尿量を測定し，投与後 5 時間に収集した尿サンプルを用いて，Na^+，K^+，Cl^-，pH，クレアチニン及び総タンパクを測定した．更に，投与後 5 時間に血液を用いて血清クレアチニンを測定し，血清及び尿中のクレアチニンにより算出されたクレアチニンクリアランスにより，糸球体濾過率（GFR）を評価した．

11.9 mg/kg 群では尿量に影響はみられなかったが，35.7 及び 71.4 mg/kg 群で尿量の減少がみられ，うち 71.4 mg/kg 群の投与後 1 及び 3 時間で有意差が認められた．その後 35.7 及び 71.4 mg/kg 群とも正常範囲内に回復し，合算した蓄積尿量（0～24 時間）では投与群と対照群に有意差はなかったことから，この尿量の変動は一過性であることが示唆された．更に，35.7 及び 71.4 mg/kg 群では尿中の K^+及び/又は Cl^-の減少が観察されたが，GFR に有意な影響は認められなかった．よって，これらの変化は一過性又は GFR への影響がなかったことから，毒性学的意義は乏しいと判断した．陽性対照物質では，腎機能への影響が認められた．

以上より，本剤の 11.9 mg/kg まで腎機能への変化はみられないと考えられた．

2.6.2.5　　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし．

2.6.2.6　　考察及び結論

本剤は催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，呼吸器系機能についても影響はなかった．

心血管系機能については，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 波の変動については，心臓組織への蓄積が示唆された NETU の代謝物である 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臨床用量を超える用量域に認められたが，げっ歯類の消化管運動の役割を担う平滑筋に発現している NK_1 受容体に影響した可能性が示唆された．

腎機能影響について，本剤の毒性学的に有意な影響はみられなかった．

2.6.2.7　　図表

本文中に記載した．

2.6.2.8　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 NK_1 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.

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）

2.6.3　薬理試験の概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.3　薬理試験の概要表 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 6
2.6.3.3　副次的薬理試験 10
2.6.3.4　安全性薬理試験 11
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 14

2.6.3　薬理試験の概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location M4
Primary Pharmacodynamics					
Binding profile (Pro-NETU)	Various	*In vitro*	[redacted], France	PNET-12-32	M4.2.1.1.1
Affinity for the NK_1 receptor (NETU)	Human recombinant NK_1 receptors expressed in CHO cells	*In vitro*	Roche, Switzerland	1006030	M4.2.1.1.2
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*			
Affinity for the NK_1 receptor (NETU metabolites)	Human recombinant NK_1 receptors expressed in CHO cells	*In vitro*			
In vitro actions (Pro-NETU and NETU)	CHO cells and guinea pig ileum	*In vitro*	Univ. Ferrara, Italy	NA	–
SBL test (Pro-NETU and NETU)	CD1 mice	i.v.	Univ. Ferrara, Italy	PNET-13-72	M4.2.1.1.3
Pharmacokinetic study (Pro-NETU and NETU)	Wistar rats	i.v.	[redacted], Italy	PNET-13-15	M4.2.2.2.2
Foot-Tapping (NETU)	Gerbils	i.p., p.o.	Roche, Switzerland	1006030	M4.2.1.1.2
Various emetogens-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.			

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location M4
CDDP or apomorphine-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	Roche, Switzerland	1006030	M4.2.1.1.2
CDDP-induced acute and delayed emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.			
CDDP-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	Chinese Univ., Hong Kong	NETU-11-09	M4.2.1.1.4
Secondary Pharmacodynamics					
Binding profile (Pro-NETU)	Various	*In vitro*	[redacted], France	PNET-12-32	M4.2.1.1.1
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*	Roche, Switzerland	1006030	M4.2.1.1.2
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*	[redacted], France	NETU-10-24	M4.2.1.2.1
Affinity for the Ca^{2+} channel (NETU)	Rat cerebral cortex	*In vitro*	[redacted], France	834013	M4.2.1.2.2

Pro-NETU: Fosnetupitant
NETU: Netupitant
i.v.: Intravenous administration
i.p.: Intraperitoneal administration
p.o.: Per os

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Fosnetupitant

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location M4
Safety Pharmacology					
CNS: Irwin	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-12-01	M4.2.1.3.1
Pro-convulsant	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-13-69	M4.2.1.3.2
Anti-convulsant	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-13-70	M4.2.1.3.3
Respiratory	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-14-19	M4.2.1.3.4
Cardiac Safety (hERG)	Recombinant HEK cells	*In vitro*	[redacted], France/ [redacted] Italy	PNET-12-06	M4.2.1.3.5
Cardiovascular	Dog	IV	[redacted], Italy	PNET-12-35	M4.2.1.3.6
Gastrointestinal Tract	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-13-67	M4.2.1.3.7
Renal	Rat	IV	[redacted], Italy	PNET-13-34	M4.2.1.3.8

IV = intravenous

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
Binding profile (Pro-NETU)	Various	*In vitro*	Pro-NETU: 1×10^{-12} to 1×10^{-4} M	NA	Pro-NETU had higher affinity to hNK_1 receptor (agonist-ligand, $pK_i = 9.92$) than hNK_3 receptor (antagonist- and agonist-ligand, $pK_i = 6.37$ and 6.38, respectively) and the other receptors.	No	PNET-12-32	M4.2.1.1.1
Affinity for the NK_1 receptor (NETU)	Various	*In vitro*	NETU: Various	NA	NETU had higher affinity to the hNK_1 receptor than hNK_2 and NK_3.	No	1006030	M4.2.1.1.2
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*	NETU: 0.1 and 10 μM	NA	NETU was found that the only significant hits from this screen was an interaction at the histamine H_2, adenosine A_3, DA and 5-HT reuptake sites and the L-type Ca^{2+} channel.			
Affinity for the NK_1 receptor (NETU metabolites)	Human recombinant NK_1 receptors expressed in CHO cells	*In vitro*	M1, M2, M3: Various	NA	NETU metabolites had similarly affinity to the hNK_1 receptor compared with NETU.			

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg)**	**Gender/No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location M4**
In vitro actions (Pro-NETU and NETU)	CHO cells and guinea pig ileum	*In vitro*	Pro-NETU and NETU: 10 and 100 nM	NA	Pro-NETU was an NK_1 antagonist more potent than NETU by approximately 10 fold by calcium mobilization assay. In guinea pig ileum preparations the two compounds behaved similarly inhibited the SP-induced contractions.	No	NA	–
SBL test (Pro-NETU and NETU)	CD1 mice	i.v.	Pro-NETU: 0.09, 0.9, 9 NETU: 0.1, 1, 10	Male / 6-10 per group	Pro-NETU and NETU counteracted Substance P induced nociceptive behavior. Based on the short Pro-NETU half-life the pharmacological effects of Pro-NETU could be entirely interpreted as due to its conversion to NETU.	No	PNET-13-72	M4.2.1.1.3
Pharmacokinetic study (Pro-NETU and NETU)	Wistar rats	i.v.	Pro-NETU: 11.9 NETU: 10.0	Male / 9 per group	Pro-NETU (prodrug) was undergo a rapid conversion to NETU (active drug).	Yes	PNET-13-15	M4.2.2.2.2

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
Foot-Tapping (NETU)	Mongolian gerbils	p.o., i.p.	NETU: p.o.; 0.1, 0.3, 1, 3, i.p.; 0.3, 1, 3	Female / 4-5 (p.o.) and 5-7 (i.p.) per group	Inhibition of NK_1 agonist-induced Foot-Tapping. NETU blocked the Foot-Tapping response elicited by i.c.v. of an NK_1 agonist.	No	1006030	M4.2.1.1.2
Various emetogens-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	NETU: 3	Male / 6 per group	NETU prevented emesis induced by apomorphine (0.125 mg/kg, s.c.), morphine (0.5 mg/kg, s.c.), ipecacuanha (1.2 mg/kg, p.o.) and copper sulphate (100 mg/kg, i.g.).	No	1006030	M4.2.1.1.2
CDDP or apomorphine-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	NETU: 0.03, 0.1, 0.3	Male / 4-6 (CDDP) and 6 (apomorphine) per group	NETU dose-dependently inhibited retches and vomits by CDDP or apomorphine, with 0.1 and 0.3 mg/kg or 0.03, 0.1 and 0.3 mg/kg doses significantly reducing, and ED_{50} was 0.1 mg/kg, respectively.			
CDDP-induced acute and delayed emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	NETU: 1, 3	Male / 4-6 per group	NETU inhibited CDDP-induced acute and delayed emesis. Complete control of emesis throughout the 72h test period was observed.			

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
CDDP-induced emesis study (NETU)	Ferrets	p.o.	NETU: 1	Male / 5-6 per group	The combination of netupitant and palonosetron plus dexamethasone, were effective to significantly antagonize retching and vomiting by CDDP when the effect on the total response (0-72 h) was analyzed.	No	NETU-11-09	M4.2.1.1.4

Pro-NETU: Fosnetupitant
NETU: Netupitant
i.v.: Intravenous administration
i.p.: Intraperitoneal administration
p.o.: Per os
i.c.v.: Intracerebroventricular infusion
s.c.: Subcutaneous injection
i.g.: Intragastric administration

2.6.3.3 副次的薬理試験

Test Article: Fosnetupitant, netupitant and netupitant metabolites

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
Binding profile (Pro-NETU)	Various	*In vitro*	Pro-NETU: 3×10^{-9} to 1×10^{-4} M	NA	Pro-NETU had affinity to NK_3 antagonist and agonist ligands (pK_i = 6.37 and 6.38, respectively), h5-HT_6 agonist (pK_i = 5.52), Ca^{2+} channel (diltiazem site) antagonist (pK_i = 5.80) and Ca^{2+} channel (verapamil site) antagonist (pK_i = 5.57).	No	PNET-12-32	M4.2.1.1.1
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*	NETU: 0.1 and 10 µM	NA	NETU had higher affinity to the hNK_1 receptor than hNK_2 and NK_3.	No	1006030	M4.2.1.1.2
Binding profile (NETU)	Various	*In vitro*	NETU: 1 µM	NA	NETU showed little affinity for various receptors.	No	NETU-10-24	M4.2.1.2.1
Affinity for the Ca^{2+} channel (NETU)	Rat cerebral cortex	*In vitro*	NETU: 0.1 to 30 µM	NA	NETU had a pKi of 5.9 at the diltiazem binding site on the Ca^{2+} channel.	No	834013	M4.2.1.2.2

Pro-NETU: Fosnetupitant
NETU: Netupitant

2.6.3.4　安全性薬理試験

Test Article: Fosnetupitant

Organ Systems Evaluated	Species /Strain	Method of Admin.	Dose (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
Safety Pharmacology								
CNS: Irwin	Rat /Han Wistar	IV	0, 11.9, 35.7, 107.05	Males 5/group	Pro-NETU at 11.9 and 35.7 mg/kg did not induce changes on behavioral, neurological or autonomic functions in rats. At 107.05 mg/kg of Pro-NETU major findings were ataxic gait, increase in pain response and in heart and respiratory rates, observed up to 1 hour after dosing.	Yes	PNET-12-01	M4.2.1.3.1
Pro-convulsant	Rat /Han Wistar	IV	0, 11.9, 35.7, 71.4	Males 10/group	No statistically significant differences observed in the number of animals exhibiting clonic convulsion between Pro-NETU 11.9 and 35.7 mg/kg treated animals and vehicle controls (3/10 vs 2/10). Clonic convulsive seizures, including episode of tonic convulsion were observed only in a single animal of the 71.4 mg/kg group. However, the convulsant activity of metrazol was not enhanced by Pro-NETU.	Yes	PNET-13-69	M4.2.1.3.2

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

Test Article: Fosnetupitant

Organ Systems Evaluated	**Species /Strain**	**Method of Admin.**	**Dose (mg/kg)**	**Gender/No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location M4**
Anti-convulsant	Rat /Han Wistar	IV	0, 11.9, 35.7, 71.4	Males 10/group	Pro-NETU (11.9, 35.7 or 71.4 mg/kg), followed by metrazol administration: no effect on the time to first convulsion appearance.	Yes	PNET-13-70	M4.2.1.3.3
Respiratory	Rat /Han Wistar	IV	0, 11.9, 35.7, 71.6 and 25 Theofilline (positive control)	Males 8/group	No changes of toxicological significance were observed on respiratory parameters recorded up to 4 hour after dosing.	Yes	PNET-14-19	M4.2.1.3.4
Cardiovascular *in vitro:* Effects on hERG current in HEK cells	Stably transfected Human Embryonic Kidney cells	*In vitro*	5.8, 30 µM	NA	Pro-NETU at 5.8 or 30 µM affected the amplitude of IKr encoded by hERG. This slight effect was considered devoid of biologic relevance (below 10% inhibition): Therefore, Pro-NETU up to 30 µM possesses no liability for prolonging QT.	Yes	PNET-12-06	M4.2.1.3.5

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

Test Article: Fosnetupitant

Organ Systems Evaluated	Species /Strain	Method of Admin.	Dose (mg/kg)	Gender/No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location M4
Cardiovascular *in vivo*	Dog /Beagles	IV	0, 1.19, 35.7, 11.9	Males and females 3/group	No clinical signs of toxicological significance. Body weight, food consumption and haemodynamic parameters were not affected. Pro-NETU up to 11.9 mg/kg/day did not induce any alteration of toxicological significance on haemodynamic and electrocardiographic parameters of the conscious dog.	Yes	PNET-12-35	M4.2.1.3.6
Gastrointestinal Tract	Rat /Han Wistar	IV (positive control: PO)	0, 11.9, 35.7, 71.4 and 25 Atropine Sulphate (positive control)	Males 10/group	No alterations in gastrointestinal functions at 11.9 mg/kg. No changes of toxicological relevance in gastrointestinal motility at 35.7 mg/kg. Statistically significant decrease in gastrointestinal transit at 71.4 mg/kg.	Yes	PNET-13-67	M4.2.1.3.7
Renal	Rat /Han Wistar	IV (positive control: PO)	0, 11.9, 35.7, 71.4 and 25 Furosemide (positive control)	Males 10/group	No changes of toxicological relevance in renal function at 11.9 mg/kg. Transient moderate to marked decrease in urine volume output and electrolyte excretion at 35.7 and 71.4 mg/kg.	Yes	PNET-13-34	M4.2.1.3.8

IV = Intravenous, PO = Oral

2.6.3.5　　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.