

選択的NK<sub>1</sub>受容体拮抗型制吐剤

処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号

872391

## アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」

## アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」

## アプレピタントカプセルセット「サワイ」

## APREPITANT

アプレピタントカプセル

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

	カプセル125mg	カプセル80mg	カプセルセット
承認番号	30100AMX00184000	30100AMX00183000	30100AMX00185000
薬価収載	2019年12月	2019年12月	2019年12月
販売開始	2019年12月	2019年12月	2019年12月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

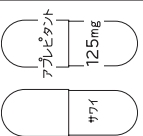
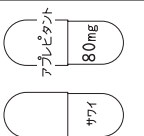
- 1) 本剤の成分又はホスアプレピタントメグルミンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) ピモジド投与中の患者(「相互作用」の項参照)

## 【組成・性状】

## ・組成

品名	アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」	アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」
	アプレピタントカプセルセット「サワイ」	
有効成分 [1カプセル中]	アプレピタント	
	125mg	80mg
添加剤	カプセル内容物	結晶セルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸Na
	カプセル本体	酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸Na
		三酸化鉄

## ・製剤の性状

品名	アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」	アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」
	アプレピタントカプセルセット「サワイ」	
外形	 2号	 3号
剤形	硬カプセル剤	
性状	頭部：淡赤色不透明 胴部：白色不透明 内容物：白色～灰白色の顆粒又は粉末	頭部：白色不透明 胴部：白色不透明 内容物：白色～灰白色の顆粒又は粉末
全長(mm)	17.8	15.8
重量(mg)	約338	約225

## 【効能・効果】

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

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

## 【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とすること。また、成人では5日間を超えて、12歳以上の小児では3日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。なお、併用する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の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。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。(「相互作用」の項参照)
- 3) 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

重度の肝障害患者(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&gt;9)患者での使用経験はない。)

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は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。(「相互作用」の項参照)
- 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。(「相互作用」の項参照)
- 3) 潮紅、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック、アナフィラキシーを起こすことがあるため、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照)

### 3. 相互作用

本剤は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。

#### 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 (オーバーラップ)	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。

#### 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	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本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
ジルチアゼム	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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤により本剤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 メチルプレドニゾロン ミダゾラム 等	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。なお、その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
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	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤の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	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがあるので、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。

### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用(頻度不明)

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

- 穿孔性十二指腸潰瘍：穿孔性十二指腸潰瘍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適切な処置を行うこと。

- ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。(「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照)

#### 2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	発疹、そう痒、光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、ご瘡
精神神経系	頭痛、眠気、不眠症、めまい、失見当識、多幸症、不安、異常な夢、認知障害
循環器	不整脈、動悸、潮紅、ほてり、徐脈、頻脈
消化器	便秘、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内炎、腹部膨満、おくび、鼓腸、胃炎、腸炎、口内乾燥
呼吸器	しゃっくり、くしゃみ、咽喉刺激感、咽頭炎、後鼻漏、咳嗽
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、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、BUN上昇、尿糖、クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿、多尿、血尿
血液	貧血、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、単球数減少
筋骨格系	四肢痛、筋痙攣、筋痛
その他	疲労、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、高血糖、体重増加、体重減少、口渇、アルブミン減少、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症、無力症、胸部不快感、嗜眠、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、脱水、多飲症、カンジダ症、ブドウ球菌感染症、結膜炎

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は血漿中濃度(AUC、Cmax)が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告がある。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおいて乳汁中に移行することが報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(12歳未満の小児等に対する使用経験がない)。

### 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

### 9. その他の注意

- ラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg 1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/kg 1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg 1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg 1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/kg 1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。

2) 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/kg 1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び膈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。

また、本剤の水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントを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、腔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。

### 【薬物動態】

#### 生物学的同等性試験

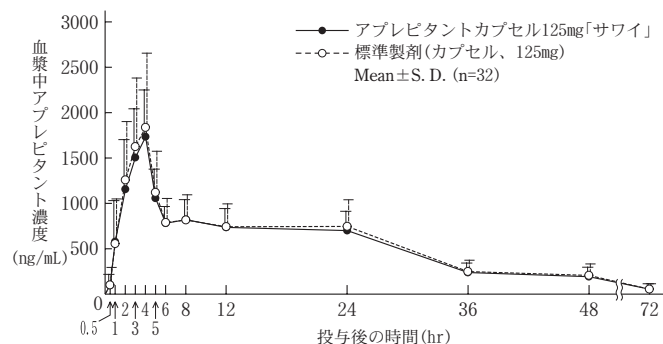
アプレピタントカプセル125mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1カプセル(アプレピタントとして125mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アプレピタント濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

なお、アプレピタントカプセル80mg「サワイ」は、容れ目違いであるアプレピタントカプセル125mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、製剤間に差がないことが確認された。<sup>1)</sup>

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)
アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」	1758 ± 507	3.8 ± 0.6	14.1 ± 5.9	30807 ± 9154
標準製剤 (カプセル、125mg)	1895 ± 827	3.6 ± 0.7	13.9 ± 4.8	32128 ± 12090

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 【薬効薬理】

アプレピタントはニューロキニン1 (NK1) 受容体拮抗薬である。サブスタンスPの受容体に対する拮抗作用があり、抗悪性腫瘍薬による急性および遅発性悪心、嘔吐を抑制する。<sup>2)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

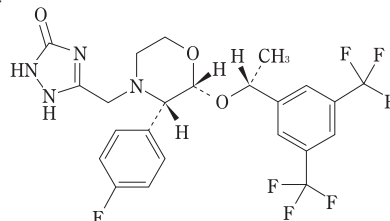
一般名：アプレピタント (Aprepitant)

化学名：5-[[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3, 5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-1, 2-dihydro-3H-1, 2, 4-triazol-3-one

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：534.43

構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

### 【取扱い上の注意】

・安定性試験

包装品を用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。<sup>3)、4)</sup>

### 【包装】

アプレピタントカプセル125mg「サワイ」:

PTP: 6カプセル(2Cap×3)

アプレピタントカプセル80mg「サワイ」:

PTP: 6カプセル(2Cap×3)、20カプセル(2Cap×10)

アプレピタントカプセルセット「サワイ」:

PTP: 1シート(125mgカプセル×1、80mgカプセル×2)

### 【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]
- 2) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 484.
- 3)、4) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター  
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30  
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元

**沢井製薬株式会社**  
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D01 A190901

