

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

選択的NK<sub>1</sub>受容体拮抗型制吐剤

# アプレピタントカプセル80mg「NK」 アプレピタントカプセル125mg「NK」 アプレピタントカプセルセット「NK」

アプレピタントカプセル

Aprepitant Capsules 80mg・125mg・Set「NK」

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アプレピタントカプセル80mg「NK」: 1カプセル中にアプレピタント80.0mg含有 アプレピタントカプセル125mg「NK」: 1カプセル中にアプレピタント125.0mg含有 アプレピタントカプセルセット「NK」: 1シート中に125mgカプセル×1、80mgカプセル×2
一般名	和名:アプレピタント(JAN) 洋名:Aprepitant(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2019年8月15日 薬価基準収載年月日:2019年12月13日 発売年月日:2019年12月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282(フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本IFは2019年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IFの様式】

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### 【IFの作成】

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

## 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名(命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 3
4. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 5
7. 溶出性 ..... 5
8. 生物学的試験法 ..... 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9
11. 力価 ..... 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 9
14. その他 ..... 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 用法及び用量 ..... 10
3. 臨床成績 ..... 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 12
2. 薬理作用 ..... 12

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 13
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 14
3. 吸収 ..... 14
4. 分布 ..... 14
5. 代謝 ..... 15
6. 排泄 ..... 15
7. トランスポーターに関する情報 ..... 15
8. 透析等による除去率 ..... 15

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 16
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 16
7. 相互作用 ..... 17
8. 副作用 ..... 18
9. 高齢者への投与 ..... 19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 19
11. 小児等への投与 ..... 19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 19
13. 過量投与 ..... 19
14. 適用上の注意 ..... 19
15. その他の注意 ..... 20
16. その他 ..... 20

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………21
2. 毒性試験……………21

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………22
2. 有効期間又は使用期限……………22
3. 貯法・保存条件……………22
4. 薬剤取り扱い上の注意点……………22
5. 承認条件等……………22
6. 包装……………22
7. 容器の材質……………22
8. 同一成分・同効薬……………23
9. 国際誕生年月日……………23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………23
11. 薬価基準記載年月日……………23
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………23
14. 再審査期間……………23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………23
16. 各種コード……………23
17. 保険給付上の注意……………24

## XI. 文献

1. 引用文献……………25
2. その他の参考文献……………25

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………26
2. 海外における臨床支援情報……………26

## XIII. 備考

- その他の関連資料……………27

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イメンド<sup>®</sup>カプセル（一般名：アプレピタント）は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）に対する新規作用機序の予防薬として、Merck Sharp & Dohme Corp.（MSD）が開発した世界初の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。国内での臨床開発は小野薬品工業株式会社が行い、2009年10月に「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）」の効能・効果で製造販売承認を得た。

一方、小児がん患者においても成人と同様、CINVががん化学療法の大きな課題となっており、2008年3月に日本小児血液学会から、2008年8月に日本小児がん学会からアプレピタントの小児適応取得に関する要望書が厚生労働省に提出された。これを受けて、小野薬品工業株式会社は国内で12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験を行い、標準治療（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）併用時の本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、2012年6月に「他の制吐剤との併用において、通常、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。」の用法・用量が追加された。

アプレピタントカプセル 80mg・125mg・セット「NK」は、先発製剤イメンド<sup>®</sup>カプセル 80mg・125mg・セットと有効成分、効能・効果及び用法・用量が同一の後発医薬品（ジェネリック医薬品）として、日本化薬株式会社が2019年8月に承認を取得し、同年12月に販売を開始した。

®：登録商標

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

● 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）に適応を持つ経口投与の制吐剤である。

（「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照）

● 80mgは3号カプセル、125mgは2号カプセルとした。

（「IV. 製剤に関する項目」の「1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」を参照）

● カプセル本体及び台紙に「アプレピタント+規格+NK」と印字されている。

（「IV. 製剤に関する項目」の「1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」を参照）

● 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。重大な副作用（頻度不明）として、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「ショック、アナフィラキシー」が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「8. 副作用」を参照）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アプレピタントカプセル80mg「NK」  
アプレピタントカプセル125mg「NK」  
アプレピタントカプセルセット「NK」

#### (2) 洋名

Aprepitant Capsules 80mg・125mg・Set「NK」

#### (3) 名称の由来

平成17年9月22日付、薬食審査発第0922001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

アプレピタント(JAN)

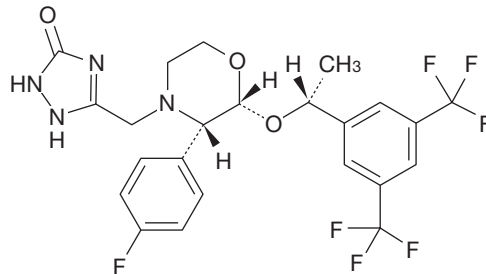
#### (2) 洋名(命名法)

Aprepitant(JAN)

#### (3) ステム(stem)

-pitant:ニューロキニン1(NK<sub>1</sub>)受容体拮抗薬

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS登録番号

170729-80-3

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

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。

### (3) 吸湿性

該当資料なし

### (4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

該当資料なし

### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

### (6) 分配係数

該当資料なし

### (7) その他の 主な示性値

旋光度:  $[\alpha]_D^{25}$ : +66.0 ~ +70.0°  
(脱水物に換算したもの0.5g、メタノール、50mL、100mm)

## 2. 有効成分の 各種条件下における 安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	1次包装(ポリエチレン(LDPE)袋)、 2次包装(アルミニウム袋)、 外包装(高密度ポリエチレン(HDPE)ドラム)	3箇月	変化なし* (試験継続中)
加速試験	40℃ 75%RH		3箇月	変化なし* (試験継続中)

\*「変化なし」は規格値内での変動を示す

測定項目: 性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質)、水分、含量 (%) 等

## 3. 有効成分の 確認試験法

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

## 4. 有効成分の定量法

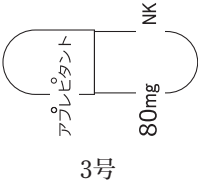
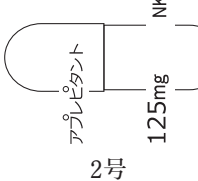
液体クロマトグラフィー



# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別、 外観及び性状

販売名	アプレピタントカプセル 80mg「NK」	アプレピタントカプセル 125mg「NK」
	アプレピタントカプセルセット「NK」	
外形		
剤形	硬カプセル剤	
性状	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	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
全長(mm)	15.8	17.8
質量(mg)	約225	約338

### (2) 製剤の物性

該当資料なし

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) pH、浸透圧比、粘度、 比重、無菌の旨及び 安定なpH域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分 (活性成分)の 含量

販売名	アプレピタントカプセル 80mg「NK」	アプレピタントカプセル 125mg「NK」
	アプレピタントカプセルセット「NK」	
成分・含量 (1カプセル中)	アプレピタント	
	80.0mg	125.0mg

### (2) 添加物

販売名	アプレピタントカプセル 80mg「NK」	アプレピタントカプセル 125mg「NK」
	アプレピタントカプセルセット「NK」	
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
		—

### (3) その他

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下に おける安定性<sup>1)</sup>

アプレピタントカプセル80mg、125mg「NK」の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (アルミニウムフィルム・ アルミニウム箔)/紙箱	6箇月	変化なし*

\*「変化なし」は規格値内での変動を示す

測定項目: 性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量(%)等

### 5. 調製法及び溶解後の 安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

### 7. 溶出性<sup>2)</sup>

(1) アプレピタントカプセル125mg「NK」

平成9年12月22日医薬審第487号(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号により一部改正)「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に準じ、アプレピタントカプセル125mg「NK」と標準製剤(カプセル125mg)の溶出挙動の類似性を評価した。溶出試験の結果、いずれの試験液及び回転数においても、溶出挙動の判定基準に適合し、両剤の溶出挙動が類似していることを確認した。

<試験条件>

装置: バドル法

回転数: 50rpm又は100rpm

試験液の量: 900mL

試験液の温度: 37℃±0.5℃

測定法: 液体クロマトグラフィー

薬 剤: 標準製剤: カプセル125mg

試験製剤: アプレピタントカプセル125mg「NK」

## IV. 製剤に関する項目

試験液 (回転数)	比較時点 (分)	平均溶出率(%)		試験製剤の適合範囲 (%)		判定
		標準製剤	試験製剤			
pH1.2 (50rpm)	30 120	9.7 16.5	10.6 16.4	±9	0.7~18.7 7.5~25.5	類似
pH4.0 (50rpm)	360	0.0	0.0	±9	0.0~9.0	類似
pH6.8 (50rpm)	360	0.0	0.0	±9	0.0~9.0	類似
水 (50rpm)	360	0.0	0.0	±9	0.0~9.0	類似
1.0%PS添加 pH1.2 (50rpm)	30 120	43.4 74.2	32.7 66.3	±12	31.4~55.4 62.2~86.2	類似
1.0%PS添加 pH4.0 (50rpm)	30 240	39.8 84.3	29.1 82.2	±15	24.8~54.8 69.3~99.3	類似
1.0%PS添加 pH6.8 (50rpm)	30	46.2	29.6	±15	31.2~61.2 72.9~102.9	類似
	180	87.9	91.8			
	45	55.4	f2=56.7 42.0			
	90	72.6	68.6			
	120	79.4	80.0			
180	87.9	91.8	f2関数の値が 42以上			
1.0%PS添加 pH4.0 (100rpm)	15	87.8	79.6	85%以上		類似
				±15	72.8~102.8	

PS:ポリソルベート

溶出挙動の類似性の判定基準

**【pH1.2 (50rpm)、pH4.0 (50rpm)、pH6.8 (50rpm)、水 (50rpm)】**

規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

**【1.0%PS添加pH1.2 (50rpm)】**

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

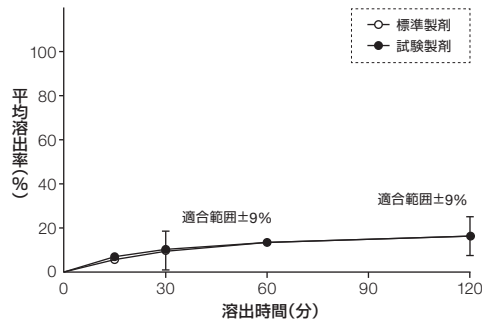
**【1.0%PS添加pH4.0 (50rpm)、1.0%PS添加pH6.8 (50rpm)】**

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上になるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

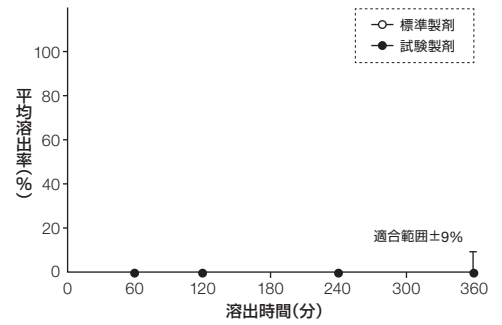
**【1.0%PS添加pH4.0 (100rpm)】**

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

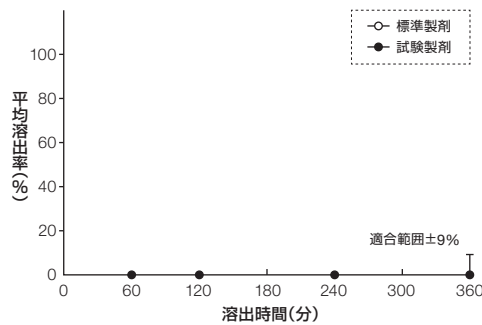
## IV. 製剤に関する項目



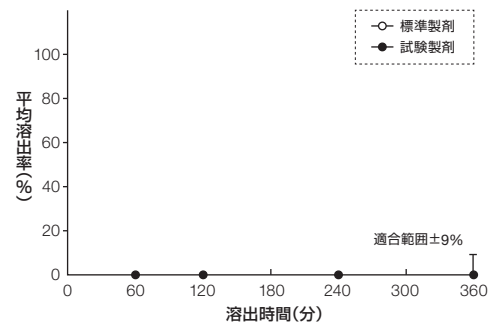
パドル法、毎分50回転、pH1.2における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



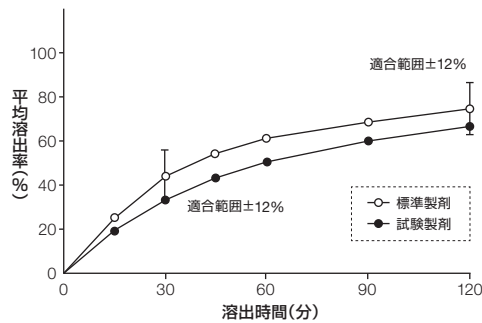
パドル法、毎分50回転、pH4.0における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



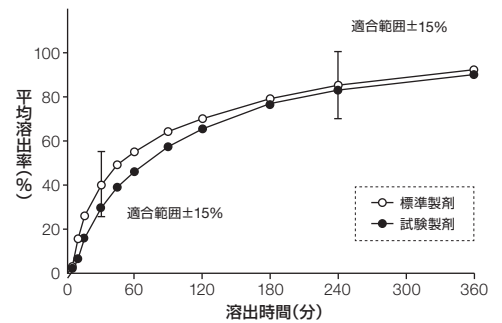
パドル法、毎分50回転、pH6.8における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



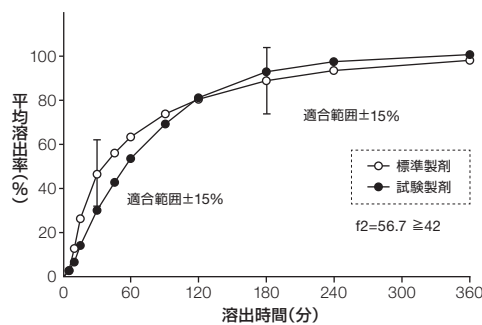
パドル法、毎分50回転、水における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



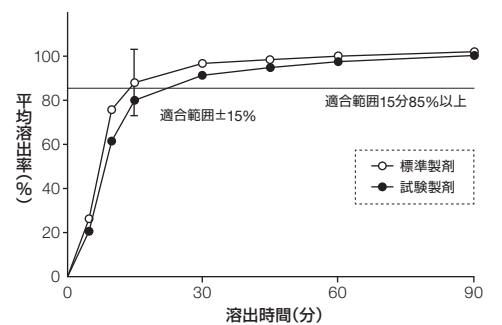
パドル法、毎分50回転、1.0%PS添加pH1.2における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



パドル法、毎分50回転、1.0%PS添加pH4.0における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



パドル法、毎分50回転、1.0%PS添加pH6.8における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



パドル法、毎分100回転、1.0%PS添加pH4.0における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線

(2) アプレピタントカプセル80mg「NK」

アプレピタントカプセル80mg「サワイ」とアプレピタントカプセル125mg「サワイ」は、同じ顆粒をディスク式で充てんした容れ目違いの硬カプセル剤である。そのため、平成24年2月29日薬食審査発0229第10号 別紙2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」Q-21より、両製剤を崩壊性、溶出試験等の適切な方法で製剤間に差がないことを確認することで、生物学的同等性試験の溶出試験は不要であると考えられた。試験製剤をアプレピタントカプセル80mg「NK」、標準製剤をアプレピタントカプセル125mg「NK」として溶出挙動の同等性を評価した。いずれの時点においても標準製剤と試験製剤の平均溶出率に差はなく、同様の溶出挙動を示したことから両製剤間に差はないことが確認された。

<試験条件>

装置：パドル法（ハンギングシンカー）

回転数：75rpm

試験液：0.5%PS添加pH1.2

試験液の量：900mL

試験液の温度：37°C±0.5°C

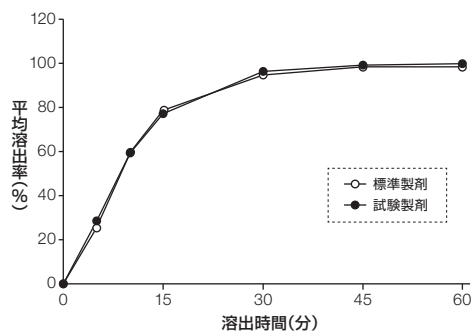
測定法：液体クロマトグラフィー

薬 剤：標準製剤：アプレピタントカプセル125mg「NK」

試験製剤：アプレピタントカプセル80mg「NK」

PS：ポリソルベート

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
標準製剤	25.6	60.0	78.5	94.7	98.5	98.6
試験製剤	28.5	59.5	77.4	96.5	99.2	100.0



パドル法（ハンギングシンカー）、毎分75回転、  
0.5%PS添加pH1.2における  
試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

液体クロマトグラフィー、紫外可視吸収スペクトル

## IV. 製剤に関する項目

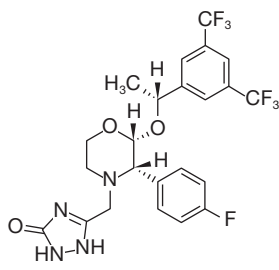
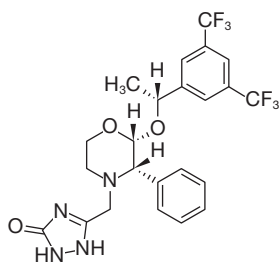
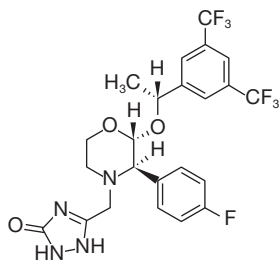
10. 製剤中の有効成分の  
定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性の  
ある夾雑物

—	名称	構造式
—	アプレピタント	
1	デスフルオロ体 WI-0283	
2	ジアステレオマー WI-0282	

13. 注意が必要な容器・  
外観が特殊な容器に  
関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

# V. 治療に関する項目

## 1. 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）

### 〈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。

## 2. 用法及び用量

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。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データ パッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床効果

該当資料なし

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行 用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別 試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・ 特定使用成績 調査(特別調査)・ 製造販売後臨床 試験(市販後 臨床試験)

該当資料なし

#### 2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した 試験の概要

該当資料なし



# VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	なし
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序 <sup>3)</sup>	アプレピタントはニューロキニン1 (NK <sub>1</sub> ) 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及び遅発性悪心、嘔吐を抑制する。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	該当資料なし
(3) 作用発現時間・持続時間	該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

### (1) 治療上有効な血中濃度

### (2) 最高血中濃度到達時間

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2)</sup>

該当資料なし

「VII. 薬物動態に関する項目」の「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

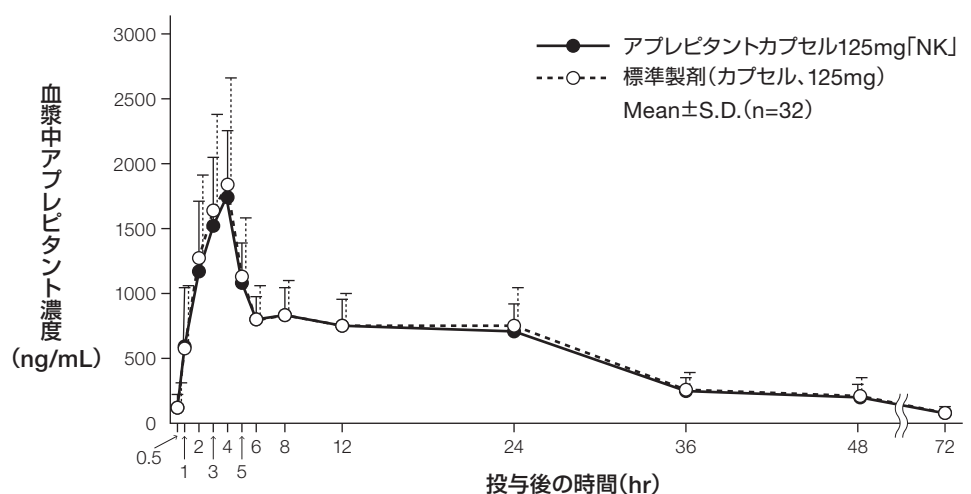
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成9年12月22日医薬審第487号、平成24年2月29日薬食審査発0229第10号により一部改正)に従い、生物学的同等性試験を実施した。

健康成人男性34例(解析対象32例)に試験製剤アプレピタントカプセル125mg「NK」と標準製剤(カプセル125mg)をそれぞれ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、 $C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)
アプレピタントカプセル125mg 「NK」	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.)



血漿中濃度並びにAUC、 $C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の条件によって異なる可能性がある。

(4)中毒域	該当資料なし
(5)食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2.薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	該当資料なし
(2)吸収速度定数	該当資料なし
(3)バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4)消失速度定数	該当資料なし
(5)クリアランス	該当資料なし
(6)分布容積	該当資料なし
(7)血漿蛋白結合率	該当資料なし
3.吸収	該当資料なし
4.分布	
(1)血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2)血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3)乳汁への移行性	該当資料なし
(4)髄液への移行性	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

# VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

**【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)

## 3. 効能又は効果に 関連する使用上の 注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に 関連する使用上の 注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容と その理由

**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>9)患者での使用経験はない。]

## 6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法

**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)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 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)併用禁忌とその理由

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)	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)併用注意とその理由

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場合がある。
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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

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。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 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、痒痒感、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。
- 2) 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。
- 3) 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)

#### (3) 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	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、ざ瘡、発疹、痒痒
精神神経系	失見当識、多幸症、不安、異常な夢、認知障害、頭痛、眠気、不眠症、めまい
循環器	徐脈、頻脈、不整脈、動悸、潮紅、ほてり
消化器	おくび、鼓腸、胃炎、腸炎、口内乾燥、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
呼吸器	咽頭炎、後鼻漏、咳嗽、しゃっくり、くしゃみ、咽喉刺激感
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	排尿困難、頻尿、多尿、血尿、蛋白尿、BUN上昇、尿糖、クレアチニン上昇
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	筋痙攣、筋痛、四肢痛
その他	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、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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、  
重症度及び手術の  
有無等背景別の  
副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに  
対する注意及び  
試験法

該当資料なし

9. 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、 $C_{max}$ )が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告がある。

10. 妊婦、産婦、  
授乳婦等への  
投与

- (1) 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にのみ投与すること。  
〔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。〕
- (2) 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。〕

11. 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)。

12. 臨床検査結果に  
及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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、更には穿孔を起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。)



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 15. その他の注意

(1) 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、膈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。

### 16. その他

該当資料なし

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験  
（「VI. 薬効薬理  
に関する項目」  
参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤: アプレピタントカプセル80mg「NK」 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> アプレピタントカプセル125mg「NK」 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> アプレピタントカプセルセット「NK」 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分: アプレピタント 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限: 3年 (外箱に表示)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	【安定性試験】 最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度75%、6ヵ月) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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。
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照すること。 くすりのしおり: 有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	アプレピタントカプセル80mg「NK」: 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125mg「NK」: 6カプセル (2Cap×3) アプレピタントカプセルセット「NK」: (125mgカプセル×1、80mgカプセル×2) /シート×1
7. 容器の材質	PTP包装: アルミニウムフィルム、アルミニウム箔 箱: 紙

## X. 管理事項に関する項目

- |   |   |
|---|---|
| <b>8. 同一成分・同効薬</b>                        | 同一成分：イメンド <sup>®</sup> カプセル80mg・125mg・セット<br>同効薬：ホスアプレピタントメグルミン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤（アザセロン塩酸塩、インジセロン塩酸塩、オンダンセロン塩酸塩水和物、グラニセロン塩酸塩、ラモセロン塩酸塩、パロノセロン塩酸塩）、オランザピン |
| <b>9. 国際誕生年月日</b>                         | 該当しない   |
| <b>10. 製造販売承認年月日及び承認番号</b>                | <製造販売承認年月日><br>2019年8月15日<br><承認番号><br>アプレピタントカプセル80mg「NK」：30100AMX00180<br>アプレピタントカプセル125mg「NK」：30100AMX00181<br>アプレピタントカプセルセット「NK」：30100AMX00182  |
| <b>11. 薬価基準収載年月日</b>                      | 2019年12月13日   |
| <b>12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容</b> | 該当しない   |
| <b>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</b>         | 該当しない   |
| <b>14. 再審査期間</b>                          | 該当しない   |
| <b>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</b>                | 該当しない   |

**16. 各種コード**

販売名	HOT(9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アプレピタント カプセル80mg「NK」	126955001	2391008M1030	622695501
アプレピタント カプセル125mg「NK」	126956701	2391008M2036	622695601
アプレピタント カプセルセット 「NK」	126957401	2391008M3032	622695701

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である

# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 日本化薬株式会社 社内資料:安定性試験
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料:生物学的同等性試験
- 3) 田中千賀子他編:NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 484 (2017)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売状況       | 該当しない  |
| 2. 海外における<br>臨床支援情報 | 該当資料なし |

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし





