

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NK₁受容体拮抗型制吐剤

イメンド[®]カプセル125mg

イメンド[®]カプセル80mg

イメンド[®]カプセルセット

EMEND[®] Capsules 125mg・80mg・Set

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	イメンドカプセル125mg 1カプセル中 アプレピタント125mg イメンドカプセル80mg 1カプセル中 アプレピタント80mg イメンドカプセルセット (1シート中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)、aprepitant (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年10月16日 薬価基準収載年月日：2009年12月11日 発売年月日：2009年12月11日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00 (土日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL http://www.ono.co.jp/

® Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

本IFは2019年3月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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ホームページ（<http://www.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を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて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か審査・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、添付文書で赤枠・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。
- ②IF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総合機構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・一部改変)

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 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 11
 - (1) 臨床データパッケージ(成人・小児) 11
 - (2) 臨床効果(成人) 13
 - (2) 臨床効果(小児) 14
 - (3) 臨床薬理試験(成人) 15
 - (4) 探索的試験(成人) 16

(5) 検証的試験〈成人・小児〉	18
1) 無作為化並行用量反応試験〈成人〉	18
2) 比較試験〈成人〉	21
2) 比較試験〈小児〉	25
3) 安全性試験〈小児〉	26
4) 患者・病態別試験〈成人〉	27
(6) 治療の使用〈成人・小児〉	29

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	30
2. 薬理作用	30
(1) 作用部位・作用機序	30
(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
(3) 作用発現時間・持続時間	35

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	36
(1) 治療上有効な血中濃度	36
(2) 最高血中濃度到達時間	36
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	36
(4) 中毒域	40
(5) 食事・併用薬の影響	40
(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	50
2. 薬物速度論的パラメータ	51
3. 吸収	51
4. 分布	52
5. 代謝	54
6. 排泄	55
7. トランスポーターに関する情報	56
8. 透析等による除去率	56

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	57
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	57
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	57
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	57
5. 慎重投与内容とその理由	58
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	58
7. 相互作用	59
(1) 併用禁忌とその理由	59
(2) 併用注意とその理由	59
8. 副作用	62
(1) 副作用の概要	62
(2) 重大な副作用と初期症状	62
(3) その他の副作用	63

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	64
(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	69
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	69
9. 高齢者への投与	69
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	70
11. 小児等への投与	70
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	70
13. 過量投与	70
14. 適用上の注意	71
15. その他の注意	71
16. その他	71
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	74
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	78
2. 有効期間又は使用期限	78
3. 貯法・保存条件	78
4. 薬剤取扱い上の注意点	78
5. 承認条件等	78
6. 包装	78
7. 容器の材質	78
8. 同一成分・同効薬	78
9. 国際誕生年月日	79
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	79
11. 薬価基準収載年月日	79
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	79
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	79
14. 再審査期間	79
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	79
16. 各種コード	80
17. 保険給付上の注意	80
XI. 文献	
1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	81
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	83
XIII. 備考	
その他の関連資料	85

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イメンドカプセル（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（NK1）受容体拮抗型制吐剤である。

抗悪性腫瘍剤の投与を受けるがん患者にとって、CINVは最も苦痛を感じる副作用の一つである。また、悪心・嘔吐の症状がひどい場合には患者の身体的及び精神的状態の悪化を招き、がん化学療法の継続に支障を来すことも少なくない。悪心・嘔吐の予防、あるいは症状の軽減は、がん患者のQOLの維持及び化学療法を継続する上で極めて重要である。

CINVは延髄の最後野に存在する化学受容器引金帯（CTZ）が刺激を受けることにより発現するが、抗悪性腫瘍剤投与により延髄外側網様体の孤束核でのサブスタンスPの分泌が亢進し、嘔吐中枢のNK1受容体に結合することで嘔吐を誘発することが明らかになり、制吐療法の新たなターゲットとして注目されるようになった。

本剤は非臨床試験（フェレット）において、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐やモルヒネの中枢性嘔吐に対して強い制吐作用を示したことから、CINVに対する新規作用機序の予防薬として、MSDにより海外で臨床試験が開始され、急性期のみならず、既存薬の効果が不十分とされている遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示した。

2003年3月に米国で、2003年11月にEU諸国で、「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として承認され、FDAは作用機序の新規性と医学的必要性から優先審査（Priority Review）で審査・承認した。その後、2005年4月にEU諸国で、2005年10月に米国で、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤（MEC）投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として効能・効果が追加承認され、2015年3月現在、米国・EU諸国・日本を含め世界85の国と地域で承認されている。また、日本癌治療学会、米国臨床腫瘍学会（ASCO）、国際癌支持療法学会（MASCC）及び米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）等が公表する制吐療法ガイドラインでも、CINVの予防薬として本剤の使用が推奨されている。

小野薬品工業株式会社は、本剤の国内での臨床開発を行い、本剤の薬物動態は健康成人、悪性腫瘍患者のいずれにおいても、日本人と外国人に大きな差はなかった。また、海外後期第Ⅱ相試験と類似の試験デザインで実施された国内第Ⅱ相試験により、本剤の有効性が日本人においても確認され、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本剤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。小野薬品工業株式会社は、本剤の125mg及び80mgカプセル剤の服薬が可能と考えられる年齢層を考慮して、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-HT₃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。また、薬物動態についても成人と大きな差異のないことが確認され、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。

なお、2015年6月、米国においても、12歳以上の患者および、12歳未満の患者で体重が少なくとも30kgで、経口カプセルを飲みこむことが可能な患者にCINVの予防薬として承認された。

その後の製造販売後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2018年12月20日に再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 非ペプチド性の選択的サブスタンスP／ニューロキニン1（NK1）受容体拮抗型制吐剤である。（P.30～32 参照）
- (2) シスプラチン誘発による急性及び遅発性嘔吐反応を抑制する。（フェレット、P.32～34 参照）
- (3) アポモルヒネ並びにモルヒネ誘発による中枢性嘔吐反応を抑制する。（フェレット、P.35 参照）
- (4) デキサメタゾン*、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤との併用により、成人及び12歳以上の小児悪性腫瘍患者の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う遅発期を含む消化器症状（悪心、嘔吐）に優れた制吐効果が認められている。（P.13～14 参照）

*：本剤は薬物代謝酵素CYP3A4の阻害作用を有するため、併用するデキサメタゾン等のコルチコステロイドの用法・用量については、**V. 治療に関する項目**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及びその解説（P.10～11）、**VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**「7. 相互作用」及びその解説（P.59～61）を参照のこと。

- (5) 成人を対象に国内で実施された臨床試験において、318例中135例（42.5％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。（承認時）

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、22例中7例（31.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。（用法・用量追加時）

なお、重大な副作用として、1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、2) 穿孔性十二指腸潰瘍、3) ショック、アナフィラキシーが報告されている。（P.62～63 参照）

II. 名称に関する項目

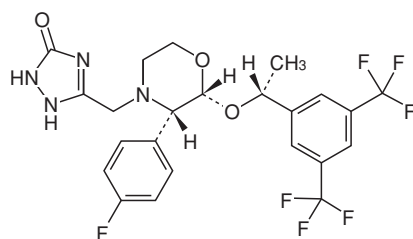
1. 販売名

- (1) 和名 イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット
- (2) 洋名 EMEND Capsules 125mg
EMEND Capsules 80mg
EMEND Capsules Set
- (3) 名称の由来 嘔吐 (EMESIS) が止まる (END) から命名

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)
aprepitant (INN)
- (3) ステム ニューロキニン (NK) 受容体拮抗薬：-tant
ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗薬：-pitant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

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

開発記号：ONO-7436 (小野薬品工業株式会社)
MK-0869、L-754030 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

7. CAS登録番号

170729-80-3 (Aprepitant)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶 液	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
メチルエチルケトン	38.6	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	24.0	やや溶けにくい
酢酸イソプロピル	8.8	溶けにくい
アセトニトリル	2.8	溶けにくい
水 (室温)	0.00055	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融解開始温度：254℃

ピーク温度：255℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.70

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH7の緩衝液系における本品の分配係数 (室温) は 6.5×10^4 (Log Pとして 4.8 ± 0.1) である。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +66.0 ~ +70.0° (脱水物及び脱溶媒物に換算したもの0.25g、

メタノール、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結 果
長期保存試験	25℃-60%RH	60ヵ月	ポリエチレン袋 /ファイバードラム	変化なし
加速試験	40℃-75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋 /ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	開放シャーレ	変化なし
	光	白色蛍光ランプ120万lx・hr及び 近紫外蛍光ランプ200W・hr/m ²		変化なし

「変化なし」は規格値内での変動を示す

3. 有効成分の確認試験法

(1) 日局 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める

(2) 日局 液体クロマトグラフィー

本品及びアプレピタント標準品のクロマトグラムを比較するとき、同一保持時間（±2.5%）のところにアプレピタントのピークを認める。

4. 有効成分の定量法



日局 液体クロマトグラフィーによる

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するアプレピタントを含む。

販売名	イメンドカプセル 125mg	イメンドカプセル 80mg	
	イメンドカプセルセット		
剤形	硬カプセル剤		
外形			
号数	1号	2号	
長径(mm)	約19.3	約17.8	
短径(mm)	約6.6	約6.0	
質量(mg)	約414	約279	
色調	頭部	淡赤色不透明	白色不透明
	胴部	白色不透明	白色不透明

(2) 製剤の物性

硬カプセル剤

(3) 識別コード

イメンドカプセル125mg：0N0 332（本体及びPTP包装に表示）

イメンドカプセル80mg：0N0 331（本体及びPTP包装に表示）

(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

イメンドカプセル125mg：1カプセル中 アプレピタント 125mg含有

イメンドカプセル80mg：1カプセル中 アプレピタント 80mg含有

(2) 添加物

イメンドカプセル 125mg		イメンドカプセル 80mg	
日局	ヒドロキシプロピルセルロース	日局	ヒドロキシプロピルセルロース
日局	ラウリル硫酸ナトリウム	日局	ラウリル硫酸ナトリウム
日局	精製白糖	日局	精製白糖
薬添規	結晶セルロース（粒）	薬添規	結晶セルロース（粒）
カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタンを含有する。		カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。	

(3) その他

該当しない

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

(1) 長期保存試験 25℃、60%RH、遮光、PTP 包装

〈イメンドカプセル 125mg〉

項目 \ 期間	開始時	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	48ヵ月
外 観	淡赤色／白色のカプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定 量	99.8	101.9	101.3	101.6	101.0
(%)	(100)	(102.1)	(101.5)	(101.8)	(101.2)

〈イメンドカプセル 80mg〉 *：上市品は白色のカプセル剤

項目 \ 期間	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
外 観	淡赤色のカプセル剤*	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定 量	99.9	100.1	100.7	100.1	100.5
(%)	(100)	(100.2)	(100.8)	(100.2)	(100.6)

(2) 加速試験 40℃、75%RH、遮光、PTP 包装

〈イメンドカプセル 125mg〉

項目 \ 期間	開始時	3ヵ月	6ヵ月
外 観	淡赤色／白色のカプセル剤	変化なし	変化なし
定 量	99.8	101.4	100.9
(%)	(100)	(101.6)	(101.1)

〈イメンドカプセル 80mg〉 *：上市品は白色のカプセル剤

項目 \ 期間	開始時	3ヵ月	6ヵ月
外 観	淡赤色のカプセル剤*	変化なし	変化なし
定 量	99.9	101.9	100.7
(%)	(100)	(102.0)	(100.8)

(3) 光安定性

無包装状態（シャーレ）：25℃、白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m²

〈イメンドカプセル 125mg〉

項目 \ 期間	開始時	曝光後
外 観	淡赤色／白色のカプセル剤	変化なし
定 量	99.8	101.6
(%)	(100)	(101.8)

〈イメンドカプセル 80mg〉 *：上市品は白色のカプセル剤

項目 \ 期間	開始時	曝光後
外 観	淡赤色のカプセル剤*	変化なし
定 量	99.9	101.9
(%)	(100)	(102.0)

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

日局 溶出試験法 パドル法による

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

- (1) 日局 紫外可視吸光度測定法による
- (2) 日局 液体クロマトグラフィーによる

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィーによる

11. 力価

本剤の有効成分含量は、化学物質全体（アプレピタント）量と同一である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の製造中及び安定性試験において、製剤特有の分解物の生成は認められなかった。

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

該当しない

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）

（解説）

がん化学療法を受ける成人悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁾、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験²⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験^{3~5)}の結果、主要評価項目である抗悪性腫瘍剤投与後0~120時間（全期間）における嘔吐なし、かつ救済治療なし（Complete Response）の症例を有効とした有効率は、「(2) 臨床効果〈成人〉」（P.13）に示すとおり標準治療群より有意に高く、特に副次評価項目において、標準治療で効果が不十分とされていた抗悪性腫瘍剤投与後24<~120時間（遅発期）に対しても有効性が確認されたことより、表記のような効能・効果とした。

また、がん化学療法を受ける12歳以上の小児悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験⁶⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験⁷⁾においても、「(2) 臨床効果〈小児〉」（P.14）に示すとおり本剤の有効性が確認されたことから、成人と同様の効能・効果とした。

〈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。（「臨床成績」の項参照）

（解説）

成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁾、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験²⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①~②^{3~4)}は、「シスプラチン70mg/m²以上」の高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）を用いた悪性腫瘍患者を対象として、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③⁵⁾は、「シクロホスファミド750~1500mg/m²」、「シクロホスファミド500~1500mg/m²+ドキシソルビシン60mg/m²以下」、あるいは「シクロホスファミド500~1500mg/m²+エピルビシン100mg/m²以下」のいずれかの中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）を用いた悪性腫瘍患者を対象として実施された。また、12歳以上の小児での国内第Ⅲ相一般臨床試験⁶⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験⁷⁾は、「シスプラチン、シクロホスファミド、カルボプラチン」のいずれかを含む催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC/MEC）を用いた悪性腫瘍患者を対象として実施された。その一方、軽度催吐性抗悪性腫瘍剤が投与される患者では本剤を投与する必要性が明確ではないことから、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）を投与する場合に限り使用するよう注意を喚起した。

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。

（解説）

食事摂取の有無は、本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、食事のタイミングに関わらず投与可能である（P.40 参照）。

また、小児での国内第Ⅲ相一般臨床試験において、外国人での比較結果と同様に小児における曝露量は成人に比べて低くなる傾向が認められたが、その差は成人で認められた個体間差の範囲内であり、忍容性も良好であったことより、成人と同様の用法・用量とした。（P.38 参照）。

なお、服用時間については次頁〈用法・用量に関連する使用上の注意〉(3)の（解説）を参照。

〈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。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃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」、「薬物動態」及び「臨床成績」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。

（解説）

- (1) 成人での海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験において、本剤を抗悪性腫瘍剤投与1日目から5日間投与で検討を行い、この用法による有効性が確認された。一方、海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験において本剤単回投与で約2日間効果が持続する結果が得られたこと、また海外前期・後期第Ⅱ相試験において初回嘔吐発作が4日目以降に発現した症例がほとんど認められなかったことから、本剤の3日間投与で十分な効果が得られると考えられた。そのため、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験は投与期間を3日間（1日目125mg、2～3日目80mg）として実施し、その結果として本剤の3日間投与による有効性が検証されたことから、「本剤の投与期間は3日間を目安とすること。」とした。

なお、成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験は、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験と対比するため同様の試験デザイン（5日間投与）で実施されており、国内外における各試験において5日間を超える投与経験がないため、5日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性が確立されていないことを注意喚起した。

一方、12歳以上の小児での国内第Ⅲ相一般臨床試験及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験は、いずれも投与期間を3日間（1日目125mg、2～3日目80mg）として実施し、成人とは異なり3日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性が確立されていないことから注意を喚起した。

(2) **3剤（本剤、コルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤）併用について**

成人での海外臨床試験において、本剤の単独投与、本剤とコルチコステロイドとの2剤併用投与、本剤と5-HT₃受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイドとの3剤併用投与による「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）」に対する有効性のうち、3剤併用投与が最も効果的であった。また、成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験は3剤併用投与で実施し、標準治療（コルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の2剤併用投与）群と比べて有意な有効性を示している。なお、本剤、コルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の3剤併用での制吐療法は、日本癌治療学会、米国臨床腫瘍学会（ASCO）をはじめ、国際癌支持療法学会（MASCC）及び米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）などが公表している制吐療法ガイドラインにおいて推奨されている。

コルチコステロイドの用量について

日本人の成人悪性腫瘍患者を対象とした母集団薬物動態（PPK）解析の結果、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の投与に加え、本剤125mgを経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本剤非併用時に比べて0.53倍に低下した（P.46参照）。

また、海外において健康成人に対して、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の投与に加え、デキサメタゾンを1日目に20mg、2～5日目に8mg経口投与した時、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施したところ、本剤併用群のデキサメタゾンのAUCは、本剤非併用群に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した（P.46参照）。

以上より、「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。」とした。

- (3) 経口投与した際の本剤の血漿中濃度推移から、本剤の投与は抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に行うことが望ましいと考えられた。また、2日目以降は初日のおよそ24時間後の投与となるようにした。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈成人：2009年10月承認時資料〉

	国内試験	海外試験
忍容性・薬物動態試験(健康成人)	<ul style="list-style-type: none"> ◎国内第 I 相単回投与試験 (RC869A101 試験) 日本人健康成人(31例) ◎国内第 I 相反復投与試験 (RC869A102 試験) 日本人健康成人(39例) 	<ul style="list-style-type: none"> ◎海外第 I 相試験 (白) (P067 試験) 外国人健康成人 (37例) (下記ワルファリン相互作用試験と同試験) ◎民族間比較 PK 試験 (米) (P083 試験) 日本人 / 外国人健康成人(31例)
薬物動態検討試験(悪性腫瘍患者)	<ul style="list-style-type: none"> ◎国内悪性腫瘍患者 PK 試験 (ONO-7436-02 試験) 日本人成人悪性腫瘍患者 (HEC/MEC：20例) 	<ul style="list-style-type: none"> ◎海外悪性腫瘍患者 PK 試験 (P051 試験) 外国人成人悪性腫瘍患者(欧米11例) (下記ドセタキセル相互作用試験と同試験)
薬物間相互作用試験	—	<ul style="list-style-type: none"> ◎デキサメタゾン、オンダンセトロン、ミダゾラム相互作用試験 (P041 試験) 外国人健康成人(米49例) ◎ケトコナゾール、リファンピシン相互作用試験 (P046 試験) 外国人健康成人(米25例) ◎ジゴキシン相互作用試験 (P047 試験) 外国人健康成人(独12例) ◎グラニセトロン相互作用試験 (P050 試験) 外国人健康成人(米18例) ◎ドセタキセル相互作用試験 (P051 試験) 外国人成人悪性腫瘍患者(欧米11例) ◎メチルプレドニゾロン相互作用試験 (P064 試験) 外国人健康成人(米10例) ◎ワルファリン相互作用試験 (P067 試験) 外国人健康成人(白37例) ◎ビノレルビン相互作用試験 (P101 試験) 外国人成人悪性腫瘍患者(蘭14例)
特別な患者集団における薬物動態試験	—	<ul style="list-style-type: none"> ◎肝障害患者 PK 試験 (P056 試験) (米40例) ◎腎障害患者 PK 試験 (P057 試験) (米33例)
薬力学的試験	—	<ul style="list-style-type: none"> ◎PET 試験 (芬蘭) (P075 試験) 日本人 / 外国人健康成人(19例)

	国内試験	海外試験
探索的試験	—	○海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験① 外国人成人悪性腫瘍患者 (P007 試験) (HEC：米 161 例) ○海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験② 外国人成人悪性腫瘍患者 (P012 試験) (HEC：南米 354 例)
用量反応試験		◎海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 外国人成人悪性腫瘍患者 (P040C1 試験) (HEC：欧米・中南米・他 583 例)
検証的試験	◎国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (ONO-7436-01 試験) 日本人成人悪性腫瘍患者 (HEC：453 例)	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験① 外国人成人悪性腫瘍患者 (P052 試験) (HEC：欧米・他 536 例) ◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験② 外国人成人悪性腫瘍患者 (P054 試験) (HEC：中南米 569 例) ◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③ 外国人成人悪性腫瘍患者 (P071 試験) (MEC：欧米・他 866 例)

〈小児：2012年6月用法・用量追加時資料〉

	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験 検証的試験 薬物動態検討試験	◎国内第Ⅲ相一般臨床試験 (ONO-7436-03 試験) 日本人小児悪性腫瘍患者 (HEC/MEC：22 例)	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 外国人小児悪性腫瘍患者 (P097 試験) (HEC/MEC：米・豪・伯 50 例)
薬物動態検討試験	○国内悪性腫瘍患者 PK 試験 (ONO-7436-02 試験) 日本人成人悪性腫瘍患者 (HEC/MEC：20 例)	○海外第Ⅰ相試験 (白) (P067 試験) 外国人健康成人 (37 例) ○民族間比較 PK 試験 (米) (P083 試験) 日本人 / 外国人健康成人 (31 例) ○海外悪性腫瘍患者 PK 試験 (P051 試験) 外国人成人悪性腫瘍患者 (欧米 11 例)
第Ⅱ相試験	○国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (ONO-7436-01 試験) 日本人成人悪性腫瘍患者 (HEC：453 例)	○海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 外国人成人悪性腫瘍患者 (P040C1 試験) (HEC：欧米・中南米・他 583 例)
第Ⅲ相試験		○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験① 外国人成人悪性腫瘍患者 (P052 試験) (HEC：欧米・他 536 例) ○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験② 外国人成人悪性腫瘍患者 (P054 試験) (HEC：中南米 569 例) ○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③ 外国人成人悪性腫瘍患者 (P071 試験) (MEC：欧米・他 866 例) ○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験④ 外国人成人悪性腫瘍患者 (P130 試験) (MEC：欧米・中南米・他 848 例)

◎：評価資料、○：参考資料
HEC：高度催吐性の抗悪性腫瘍剤
MEC：中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤

(2) 臨床効果〈成人〉

1) 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例（Complete Response）を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁾

抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間	主要評価項目	副次評価項目	
	全期間 (0～120時間)	急性期 (0～24時間)	遅発期 (24<～120時間)
本剤群 ^{注2)}	70.5%* (103/146例)	87.0% (127/146例)	72.6%* (106/146例)
標準治療群 ^{注3)}	50.3% (75/149例)	83.3% (125/150例)	51.7% (77/149例)

* : p<0.05 [vs 標準治療群、 χ^2 検定 (両側検定)]

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) : 本剤の投与は1日目 125mg/日、2～5日目 80mg/日の5日間。

また、グラニセトロンは1日目 40 μ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目 6mg/日 (iv)、2～3日目 4mg/日 (iv)を併用投与した。

注3) : グラニセトロンは1日目 40 μ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目 12mg/日 (iv)、2～3日目 8mg/日 (iv)を併用投与した。

2) 海外臨床試験

海外で実施された二重盲検比較試験において、初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例（Complete Response）を有効とした有効率は以下のとおりである。^{2～5)}

抗悪性腫瘍剤 投与からの時間	主要評価項目	副次評価項目	
	全期間 (0～120時間)	急性期 (0～24時間)	遅発期 (24<～120時間)
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ^{注1)}			
本剤群 ^{注3)}	71.0%* (93/131例)	83.2%* (109/131例)	72.7%* (96/132例)
標準治療群 ^{注5)}	43.7% (55/126例)	71.4% (90/126例)	45.2% (57/126例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験① ^{注1)}			
本剤群 ^{注4)}	72.7%* (189/260例)	89.2%* (231/259例)	75.4%* (196/260例)
標準治療群 ^{注5)}	52.3% (136/260例)	78.1% (203/260例)	55.8% (145/260例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験② ^{注1)}			
本剤群 ^{注4)}	62.7%* (163/260例)	82.8%* (216/261例)	67.7%* (176/260例)
標準治療群 ^{注5)}	43.3% (114/263例)	68.4% (180/263例)	46.8% (123/263例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験③ ^{注2)}			
本剤群 ^{注4)}	50.8%* (220/433例)	75.7%* (327/432例)	55.4% (240/433例)
標準治療群 ^{注5)}	42.5% (180/424例)	69.0% (292/423例)	49.1% (208/424例)

* : p<0.05 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) : 抗悪性腫瘍剤として、シクロホスファミド、シクロホスファミド+ドキソルビシン、もしくはシクロホスファミド+エピルビシンが投与される患者を対象とした。

注3) : 本剤の投与は1日目 125mg/日、2～5日目 80mg/日の5日間。

また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注4) : 本剤の投与は1日目 125mg/日、2～3日目 80mg/日の3日間。

また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注5) : オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

(2) 臨床効果〈小児〉

1) 国内臨床試験

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。⁶⁾

抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
本剤群 ^{注2)}	45.5% (10/22例)	68.2% (15/22例)	59.1% (13/22例)

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者を対象とした。

注2)：本剤の投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。

また、グラニセトロンは1日目40 μ g/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1~3日目4mg/日(iv)を併用投与した。なお、2日目以降は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40 μ g/kg/日(iv)の予防投与を行ってもよいとした。

2) 海外臨床試験

12歳以上17歳以下の小児を対象に海外で実施された臨床試験において、二重盲検で実施した第1部の初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。⁷⁾

抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
本剤群 ^{注2)}	28.6% (8/28例)	60.7% (17/28例)	35.7% (10/28例)
標準治療群 ^{注3)}	5.6% (1/18例)	38.9% (7/18例)	5.6% (1/18例)

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者、もしくは以前のがん化学療法時に悪心・嘔吐が認められ今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者を対象とした。

注2)：本剤の投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。

また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注3)：オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

《参考》

成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①～③における〈有効性評価項目〉は、以下の通りである。

	主要評価項目	副次評価項目
Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合	全期間	急性期、遅発期
Complete Protection（嘔吐なし、救済治療なし、かつ有意な悪心なし）の患者割合		全期間、急性期、遅発期
Total Control（嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし）の患者割合		全期間、急性期、遅発期
嘔吐なし、有意な悪心なし、悪心なし、救済治療なしの各患者割合		全期間、急性期、遅発期
初回嘔吐発現までの時間、嘔吐の頻度、初回救済治療までの時間、悪心の程度、等		全期間

全期間：抗悪性腫瘍剤投与後0～120時間

急性期：抗悪性腫瘍剤投与後0～24時間

遅発期：抗悪性腫瘍剤投与後24<～120時間

悪心の程度

有意な悪心なし：国内では4段階カテゴリー尺度で最大悪心が「軽度」以下、海外では最大悪心がVAS<25mm

悪心なし：国内では4段階カテゴリー尺度で「なし」、海外では最大悪心がVAS<5mm〔VAS：Visual Analog Scale（100mm水平視覚アナログ尺度）〕

(3) 臨床薬理試験〈成人〉

1) 単回投与試験（RC869A101試験）

日本人の健康成人男性31例を対象として、本剤40、125、250、375及び500mgを空腹時に、125mgを食後に単回経口投与した。副作用として、傾眠10例（40mg群2例、125mg群1例、250mg群2例、375mg群2例、500mg群2例、125mg食後群1例）、倦怠感2例（40mg群1例、250mg群1例）、AST増加1例（250mg群）、ALT増加1例（250mg群が認められたが、いずれも軽度で無処置にて回復した。心理作業検査（タッピング検査）の結果、本剤の投与は被験者の短時間における瞬発的作業能力に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、食事の摂取は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが確認された。⁸⁾

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相単回・反復投与試験）

2) 反復投与試験（RC869A102試験）

日本人の健康成人男性39例を対象として、本剤40、80及び160mgを食後に28日間反復経口投与した。副作用として80mg群でALT及びAST増加が1例認められたが、いずれも軽度で無処置にて回復した。また、本剤の投与は被験者の精神運動機能（反応時間、集中力、協調性運動、記憶等）への影響は少ないと考えられた。⁸⁾

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相単回・反復投与試験）

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(4) 探索的試験〈成人〉

1) 海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験① (P007 試験)⁹⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応探索試験				
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度嘔吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)				
主な登録基準	18歳以上の男女でシスプラチン70mg/m ² 以上のがん化学療法の初回コースを受ける悪性腫瘍患者 (肺癌、非上皮性及び上皮性卵巣癌、頭頸部癌、膀胱癌、子宮頸部癌、原発不明の腺癌等を想定)、等				
主な除外基準	1) 治験開始前後1週間以内に腹部又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 2) シスプラチン投与開始前24時間以内に嘔吐又は空嘔吐した患者 3) 治験開始前72時間以内に制吐薬を使用した患者、等				
試験方法	投与群	薬 剤	1日目	2～5日目	
	反復投与群	アプレピタント錠*	400mg (p.o.)	300mg (p.o.)	
		グラニセトロン	10μg/kg (i.v.)	—	
		デキサメタゾン	20mg (p.o.)	—	
	単回投与群	アプレピタント錠*	400mg (p.o.)	0mg (p.o.)	
		グラニセトロン	10μg/kg (i.v.)	—	
		デキサメタゾン	20mg (p.o.)	—	
	標準治療群	アプレピタント錠*	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	
		グラニセトロン	10μg/kg (i.v.)	—	
		デキサメタゾン	20mg (p.o.)	—	
※: 本剤の開発初期に使用された剤形で、承認されたカプセル剤より吸収率が低い錠剤					
目 的	本剤の単回投与と反復投与の比較及び本剤の標準治療 (グラニセトロン+デキサメタゾン) に対する上乗せ効果の検討				
主要評価項目	Complete Responseの患者割合 (遅発期)				
副次評価項目	Complete Responseの患者割合 (全期間、急性期) 嘔吐なし・悪心なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)				
結 果	主要評価項目		標準治療群	単回投与群	反復投与群
	Complete Response 遅発期		8/51 (15.7%)	23/54 (42.6%)**	26/50 (52.0%)***
	** : p < 0.01, *** : p < 0.001 [vs 標準治療群、Fisherの直接確率検定]				
	副次評価項目		標準治療群	単回投与群	反復投与群
	Complete Response	全期間	7/51 (13.7%)	22/54 (40.7%)	25/50 (50.0%)**
		急性期	29/51 (56.9%)	45/54 (83.3%)**	41/53 (77.4%)*
	嘔吐なし	全期間	16/51 (31.4%)	39/54 (72.2%)	41/50 (82.0%)
		急性期	34/51 (66.7%)	51/54 (94.4%)***	49/53 (92.5%)***
		遅発期	17/51 (33.3%)	42/54 (77.8%)***	41/50 (82.0%)***
	悪心なし	全期間	13/51 (25.5%)	26/54 (48.2%)*	25/50 (50.0%)*
		急性期	33/51 (64.7%)	40/54 (74.1%)	39/53 (73.6%)
		遅発期	12/51 (23.5%)	26/54 (48.2%)*	26/50 (52.0%)**
	* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 [vs 標準治療群、Fisherの直接確率検定]				
副作用発現率 [#]		標準治療群	単回投与群	反復投与群	
臨床所見		10/51 (19.6%)	17/54 (31.5%)	18/54 (33.3%)	
臨床検査値異常		1/51 (2.0%)	0/54 (0.0%)	3/54 (5.6%)	
本剤の反復・単回投与群は標準治療群より優れており、反復投与群の方が単回投与群を上回った。また、本剤の標準治療に対する上乗せ効果が確認された。					
治験実施施設	25施設 (米国)				

Navari R. M. et al. : N. Engl. J. Med., 340 (3) : 190, 1999

: 治験責任医師により治験薬との因果関係が5段階のうち「明らかに関連あり (Definite)」、「多分関連あり (Probable)」、「関連ないともいえない (Possible)」と判定された有害事象。以下の各試験も同じ。

2) 海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験② (P012試験) ¹⁰⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応探索試験				
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)				
主な登録基準	16歳以上の男女でシスプラチン70mg/m ² 以上のがん化学療法の初回コースを受ける悪性腫瘍患者 (肺癌、非上皮性及び上皮性卵巣癌、頭頸部癌、膀胱癌、子宮頸部癌、原発不明の腺癌等を想定)、等				
主な除外基準	1) 治験開始前後7日間以内に腹部又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 2) シスプラチン投与開始前24時間以内に嘔吐又は空嘔吐した患者 3) 治験開始前72時間以内に制吐薬を使用した患者、等				
試験方法	投与群	薬 剤	前日	1日目	2~5日目
	A (標準治療) 群	アプレピタント錠*	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)
		グラニセトロン	—	10 μ g/kg (i.v.)	—
		デキサメタゾン	—	20mg (p.o.)	—
	B 群	アプレピタント錠*	0mg (p.o.)	400mg (p.o.)	300mg (p.o.)
		グラニセトロン	—	10 μ g/kg (i.v.)	—
		デキサメタゾン	—	20mg (p.o.)	—
	C (前日投与) 群	アプレピタント錠*	400mg (p.o.)	400mg (p.o.)	300mg (p.o.)
		グラニセトロン	—	0 μ g/kg (i.v.)	—
		デキサメタゾン	—	20mg (p.o.)	—
	D 群	アプレピタント錠*	0mg (p.o.)	400mg (p.o.)	300mg (p.o.)
		グラニセトロン	—	0 μ g/kg (i.v.)	—
デキサメタゾン		—	20mg (p.o.)	—	
※: 本剤の開発初期に使用された剤形で、承認されたカプセル剤より吸収率が低い錠剤					
目 的	本剤の標準治療 (グラニセトロン+デキサメタゾン) に対する上乗せ効果及び本剤の前日投与による上乗せ効果の検討				
主要評価項目	嘔吐なしの患者割合 (急性期)				
副次評価項目	Complete Responseの患者割合 (急性期、遅発期)、等				
結 果	主要評価項目	A (標準治療) 群	B 群	C (前日投与) 群	D 群
	嘔吐なし 急性期	51/90 (56.7%)	67/84 (79.8%)*	41/89 (46.1%)	36/84 (42.9%)
	*: p < 0.05 [vs A (標準治療) 群、Fisherの直接確率検定]				
	副次評価項目	A (標準治療) 群	B 群	C (前日投与) 群	D 群
	Complete Response 急性期	46/90 (51.1%)	63/84 (75.0%)*	39/89 (43.8%)	34/84 (40.5%)
	Complete Response 遅発期	20/90 (22.2%)	34/84 (40.5%)*	34/88 (38.6%)	33/84 (39.3%)
	他の項目は略、*: p < 0.05 [vs A (標準治療) 群、Fisherの直接確率検定]				
	副作用発現率 [#]	A (標準治療) 群	B 群	C (前日投与) 群	D 群
	臨床所見	16/90 (17.8%)	19/86 (22.1%)	21/89 (23.6%)	22/86 (25.6%)
	臨床検査値異常	5/90 (5.6%)	4/85 (4.7%)	7/89 (7.9%)	4/86 (4.7%)
本剤の標準治療に対する上乗せ効果が確認されたが、本剤の前日投与による上乗せ効果は認められなかった。					
治験実施施設	7施設 (南米)				

Campos D.et al.: J.Clin.Oncol., 19 (6) : 1759, 2001

以上の結果から、抗悪性腫瘍剤投与1日目に、本剤、5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾンの3剤を併用投与し、また「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」は5日間程度継続することも踏まえ、本剤を5日間投与する方法が最も有効であると考えられた。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(5) 検証的試験〈成人・小児〉

1) 無作為化並行用量反応試験〈成人〉

i) 海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 (P040C1 試験) ²⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応試験																																																																								
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)																																																																								
主な登録基準	18歳以上の男女でシスプラチン70mg/m ² 以上のがん化学療法初の初回コースを受ける組織学的に悪性固形癌と診断された患者、等																																																																								
主な除外基準	1) がん化学療法と並行して幹細胞移植を受ける患者 2) 中枢神経系悪性腫瘍患者 (原発性又は転移性) 3) シスプラチン投与日の前後に中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与 (Hesketh レベル3以上) を受ける予定の患者 4) 治験開始前1週間～治験開始6日目に腹部又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 5) 治験開始日のシスプラチン投与開始前24時間以内に嘔吐した患者 6) 治験開始前72時間以内に制吐薬を使用した患者、等																																																																								
試験方法	本試験から、従来の錠剤より吸収率が改善されたカプセル剤 (承認された剤形) を使用																																																																								
	投与群	薬 剤	1日目																																																																						
	125/80mg群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)																																																																					
		オンダンセトロン	32mg (i.v.) [#]	—																																																																					
		デキサメタゾン	20mg (p.o.)	8mg (p.o.)																																																																					
	40/25mg群	イメンドカプセル	40mg (p.o.)	25mg (p.o.)																																																																					
オンダンセトロン		32mg (i.v.) [#]	—																																																																						
デキサメタゾン		20mg (p.o.)	8mg (p.o.)																																																																						
標準治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)																																																																						
	オンダンセトロン	32mg (i.v.) [#]	—																																																																						
	デキサメタゾン	20mg (p.o.)	8mg (p.o.)																																																																						
2～5日目																																																																									
主要評価項目	Complete Responseの患者割合 (全期間)																																																																								
副次評価項目	Complete Responseの患者割合 (急性期、遅発期) Complete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、等																																																																								
結 果	<table border="1"> <thead> <tr> <th>主要評価項目</th> <th>標準治療群</th> <th>40/25mg群</th> <th>125/80mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete Response 全期間</td> <td>55/126 (43.7%)</td> <td>70/119 (58.8%)*</td> <td>93/131 (71.0%)**</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*: p < 0.05, **: p < 0.01 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]</p>				主要評価項目	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群	Complete Response 全期間	55/126 (43.7%)	70/119 (58.8%)*	93/131 (71.0%)**																																																													
	主要評価項目	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群																																																																					
	Complete Response 全期間	55/126 (43.7%)	70/119 (58.8%)*	93/131 (71.0%)**																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副次評価項目</th> <th>標準治療群</th> <th>40/25mg群</th> <th>125/80mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Complete Response</td> <td>急性期</td> <td>90/126 (71.4%)</td> <td>90/119 (75.6%)</td> <td>109/131 (83.2%)*</td> </tr> <tr> <td>遅発期</td> <td>57/126 (45.2%)</td> <td>76/119 (63.9%)**</td> <td>96/132 (72.7%)**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Complete Protection</td> <td>全期間</td> <td>50/126 (39.7%)</td> <td>64/119 (53.8%)*</td> <td>85/131 (64.9%)**</td> </tr> <tr> <td>急性期</td> <td>84/126 (66.7%)</td> <td>86/119 (72.3%)</td> <td>104/131 (79.4%)*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>遅発期</td> <td>52/126 (41.3%)</td> <td>69/119 (58.0%)**</td> <td>89/132 (67.4%)**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Total Control</td> <td>全期間</td> <td>39/126 (31.0%)</td> <td>53/119 (44.5%)*</td> <td>62/131 (47.3%)**</td> </tr> <tr> <td>急性期</td> <td>74/126 (58.7%)</td> <td>75/119 (63.0%)</td> <td>89/131 (67.9%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>遅発期</td> <td>41/126 (32.5%)</td> <td>61/119 (51.3%)**</td> <td>68/132 (51.5%)**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">嘔吐なし</td> <td>全期間</td> <td>61/126 (48.4%)</td> <td>78/119 (65.5%)**</td> <td>100/131 (76.3%)**</td> </tr> <tr> <td>急性期</td> <td>92/126 (73.0%)</td> <td>96/119 (80.7%)</td> <td>114/131 (87.0%)**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>遅発期</td> <td>63/126 (50.0%)</td> <td>83/119 (69.7%)**</td> <td>102/132 (77.3%)**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">救済治療なし</td> <td>全期間</td> <td>80/126 (63.5%)</td> <td>87/119 (73.1%)</td> <td>109/131 (83.2%)**</td> </tr> <tr> <td>急性期</td> <td>118/126 (93.7%)</td> <td>104/119 (87.4%)</td> <td>123/131 (93.9%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>遅発期</td> <td>80/126 (63.5%)</td> <td>90/119 (75.6%)*</td> <td>113/132 (85.6%)**</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*: p < 0.05, **: p < 0.01 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]</p>				副次評価項目	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群	Complete Response	急性期	90/126 (71.4%)	90/119 (75.6%)	109/131 (83.2%)*	遅発期	57/126 (45.2%)	76/119 (63.9%)**	96/132 (72.7%)**	Complete Protection	全期間	50/126 (39.7%)	64/119 (53.8%)*	85/131 (64.9%)**	急性期	84/126 (66.7%)	86/119 (72.3%)	104/131 (79.4%)*		遅発期	52/126 (41.3%)	69/119 (58.0%)**	89/132 (67.4%)**	Total Control	全期間	39/126 (31.0%)	53/119 (44.5%)*	62/131 (47.3%)**	急性期	74/126 (58.7%)	75/119 (63.0%)	89/131 (67.9%)		遅発期	41/126 (32.5%)	61/119 (51.3%)**	68/132 (51.5%)**	嘔吐なし	全期間	61/126 (48.4%)	78/119 (65.5%)**	100/131 (76.3%)**	急性期	92/126 (73.0%)	96/119 (80.7%)	114/131 (87.0%)**		遅発期	63/126 (50.0%)	83/119 (69.7%)**	102/132 (77.3%)**	救済治療なし	全期間	80/126 (63.5%)	87/119 (73.1%)	109/131 (83.2%)**	急性期	118/126 (93.7%)	104/119 (87.4%)	123/131 (93.9%)		遅発期	80/126 (63.5%)	90/119 (75.6%)*	113/132 (85.6%)**
	副次評価項目	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群																																																																					
	Complete Response	急性期	90/126 (71.4%)	90/119 (75.6%)	109/131 (83.2%)*																																																																				
		遅発期	57/126 (45.2%)	76/119 (63.9%)**	96/132 (72.7%)**																																																																				
	Complete Protection	全期間	50/126 (39.7%)	64/119 (53.8%)*	85/131 (64.9%)**																																																																				
		急性期	84/126 (66.7%)	86/119 (72.3%)	104/131 (79.4%)*																																																																				
		遅発期	52/126 (41.3%)	69/119 (58.0%)**	89/132 (67.4%)**																																																																				
		Total Control	全期間	39/126 (31.0%)	53/119 (44.5%)*	62/131 (47.3%)**																																																																			
	急性期		74/126 (58.7%)	75/119 (63.0%)	89/131 (67.9%)																																																																				
		遅発期	41/126 (32.5%)	61/119 (51.3%)**	68/132 (51.5%)**																																																																				
		嘔吐なし	全期間	61/126 (48.4%)	78/119 (65.5%)**	100/131 (76.3%)**																																																																			
	急性期		92/126 (73.0%)	96/119 (80.7%)	114/131 (87.0%)**																																																																				
	遅発期	63/126 (50.0%)	83/119 (69.7%)**	102/132 (77.3%)**																																																																					
	救済治療なし	全期間	80/126 (63.5%)	87/119 (73.1%)	109/131 (83.2%)**																																																																				
急性期		118/126 (93.7%)	104/119 (87.4%)	123/131 (93.9%)																																																																					
	遅発期	80/126 (63.5%)	90/119 (75.6%)*	113/132 (85.6%)**																																																																					

結 果	副作用発現率 [#]	標準治療群	40/25mg 群	125/80mg 群
	臨床所見	54/212 (25.5%)	32/120 (26.7%)	57/214 (26.6%)
	臨床検査値異常	18/212 (8.5%)	7/120 (5.8%)	16/213 (7.5%)
	主要評価項目において、125/80mg 群及び40/25mg 群はいずれも標準治療群に対して有意に高く、125/80mg 群は40/25mg 群を上回った。副次評価項目のComplete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの全期間の患者割合においても、125/80mg 群及び40/25mg 群は標準治療群と比べて優れていることが示され、いずれも125/80mg 群は40/25mg 群を上回った。安全性評価において、本剤投与群で重篤な有害事象として感染及び発熱性好中球減少症の発現率が高かったが、これらの事象は本剤との薬物相互作用によりデキサメタゾンの血漿中濃度が上昇したことに起因したと考えられた (P.39参照)。			
治験実施施設	50施設 (米国、EU7カ国、カナダ、オーストラリア、南アフリカ、中南米8カ国)			

Chawla S.P.et al.: Cancer, 97 (9) : 2290, 2003

: 治験当時の海外での承認用量で現在は変更されており、国内の承認用量とも異なる。以下の各試験も同じ。

ii) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (ONO-7436-01 試験) ¹⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応試験				
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)				
主な登録基準	20歳以上でシスプラチン70mg/m ² 以上を3時間以内で単回静脈内投与する予定の悪性腫瘍患者 (細胞診などで確定診断されていること)、等				
主な除外基準	1) シスプラチン化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者 2) 症候性の脳転移の患者 3) 治験開始6日前～治験開始6日目に中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤 (Hesketh レベル3以上) 等を投与した患者又は投与する予定の患者 4) 治験開始6日前～治験開始6日目に腹部 (横隔膜以下とする) 又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 5) 治験開始日の中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンを含む) の開始前24時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者 6) 治験開始前48時間以内に制吐薬を使用した患者、等				
試験方法	本剤の投与期間は海外後期第Ⅱ相試験との比較を考慮して5日間投与とし、また、本剤との薬物相互作用によるデキサメタゾンの血漿中濃度上昇を考慮して、以下の用量群で実施した (P.10参照)。				
	投与群	薬 剤	1日目	2～3日目	4～5日目
	125/80 mg 群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)	80mg (p.o.)
		グラニセトロン	40 μ g/kg (i.v.)	—	—
		デキサメタゾンリン酸エステル (デキサメタゾンとして)	6mg (i.v.) (4.95mg)	4mg (i.v.) (3.3mg)	—
	40/25 mg 群	イメンドカプセル	40mg (p.o.)	25mg (p.o.)	25mg (p.o.)
グラニセトロン		40 μ g/kg (i.v.)	—	—	
デキサメタゾンリン酸エステル (デキサメタゾンとして)		8mg (i.v.) (6.6mg)	6mg (i.v.) (4.95mg)	—	
標 準 治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	
	グラニセトロン	40 μ g/kg (i.v.)	—	—	
	デキサメタゾンリン酸エステル (デキサメタゾンとして)	12mg (i.v.) (9.9mg)	8mg (i.v.) (6.6mg)	—	
目 的	本剤を含む3剤併用療法の標準治療に対する優越性、至適用量及び安全性の検討				
主要評価項目	Complete Responseの患者割合 (全期間)				
副次評価項目	Complete Responseの患者割合 (急性期、遅発期) Complete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、等				

結 果	主要評価項目				
	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群		
	Complete Response	全期間	75/149(50.3%)	95/143(66.4%)**	103/146(70.5%)***
	** : p < 0.01、*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、 χ^2 検定 (両側検定)]				
	副次評価項目				
	標準治療群	40/25mg群	125/80mg群		
	Complete Response	急性期	125/150(83.3%)	129/143(90.2%)	127/146(87.0%)
		遅発期	77/149(51.7%)	100/143(69.9%)**	106/146(72.6%)***
	Complete Protection	全期間	64/149(43.0%)	76/143(53.1%)	90/146(61.6%)**
		急性期	123/150(82.0%)	115/143(80.4%)	122/146(83.6%)
	遅発期	66/149(44.3%)	79/143(55.2%)	95/146(65.1%)**	
	全期間	36/149(24.2%)	40/143(28.0%)	49/146(33.6%)	
Total Control	急性期	97/150(64.7%)	91/143(63.6%)	97/146(66.4%)	
	遅発期	39/149(26.2%)	43/143(30.1%)	50/146(34.2%)	
嘔吐なし	全期間	76/149(51.0%)	106/143(74.1%)***	112/146(76.7%)***	
	急性期	125/150(83.3%)	129/143(90.2%)	131/146(89.7%)	
	遅発期	79/149(53.0%)	111/143(77.6%)***	115/146(78.8%)***	
	全期間	118/149(79.2%)	115/143(80.4%)	118/146(80.8%)	
救済治療なし	急性期	144/150(96.0%)	141/143(98.6%)	139/146(95.2%)	
	遅発期	119/149(79.9%)	116/143(81.1%)	120/146(82.2%)	
** : p < 0.01、*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、 χ^2 検定 (両側検定)]					
副作用発現率#					
標準治療群	40/25mg群	125/80mg群			
副作用全体	30/151 (19.9%)	28/148 (18.9%)	35/150 (23.3%)		
臨床所見	26/151 (17.2%)	23/148 (15.5%)	27/150 (18.0%)		
臨床検査値異常	10/151 (6.6%)	11/148 (7.4%)	12/150 (8.0%)		
<p>主要評価項目において、125/80mg群及び40/25mg群はいずれも標準治療群に対して有意に高く、125/80mg群は40/25mg群を上回った。副次評価項目のComplete Protection、嘔吐なしの全期間の患者割合においても、125/80mg群は標準治療群に対して有意に高く、いずれも125/80mg群は40/25mg群を上回った。また、遅発期の結果は全期間と類似しており、標準治療では効果不十分な遅発期に対して、本剤が有効であることを特徴付けた結果であった。安全性評価において、副作用の発現率は投与群間で差異はなく、有害事象及び副作用のGrade分類による分布においても投与群間で大きな差異はなかった。</p>					
治験実施施設	127施設 (日本)				

高橋 利明ほか：Cancer Sci., 101 (11) : 2455, 2010

以上より、125/80mgが本剤の推奨投与量と判断された。一方、海外前期第Ⅱ相試験①の結果より、本剤の単回投与に比べ反復（5日間）投与が優れた有効性を示したが、2日目までは効果にほとんど差は無く、3日目以降効果が上回ったことから、本剤単回投与で約2日間効果が持続すると考えられ、また海外前期・後期第Ⅱ相試験において初回嘔吐発作が4日目以降に発現した症例がほとんど認められなかったことから、本剤の3日間投与で5日間投与とほぼ同等の有効性を得られることが示唆された。そこで、海外第Ⅲ相試験は投与期間を3日間（1日目125mg、2～3日目80mg）として実施されることになった。

なお、催吐刺激が最も強い抗悪性腫瘍剤の投与初期から中枢神経系のNK₁受容体占有率を高率に維持するため、本剤投与1日目の投与量を最大とし、2日目以降は本剤の血漿中濃度を一定に保つための投与量にする用法を選択したが、薬物動態のデータからもこの投与方法によって、投与期間中一定した血漿中濃度が得られることが確認された（P.52参照）。

注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

2) 比較試験〈成人〉

i) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験① (P052 試験) ³⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験					
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)					
主な登録基準	18歳以上の男女でシスプラチン70mg/m ² 以上の単回投与 (3時間以内) を含むがん化学療法の初回コースを受ける組織学的に悪性固形癌と診断された患者、等					
主な除外基準	1) がん化学療法と並行して幹細胞移植による救済治療を受ける患者 2) 症候性の中樞神経系悪性腫瘍患者 (原発性又は転移性) 3) シスプラチン投与日の前後6日間に中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与を受ける予定の患者 4) 治験開始前1週間～治験開始6日目に腹部又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 5) 治験開始日のシスプラチン投与開始前24時間以内に嘔吐又は空嘔吐した患者 6) 治験開始前48時間以内に制吐薬を使用した患者、等					
試験方法	本剤の投与期間は3日間とし、デキサメタゾンの投与期間は米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドライン (1999年版) に準拠して4日間とした。また、本剤との薬物相互作用によるデキサメタゾンの血漿中濃度上昇を考慮して、以下の用量群で実施した (P.10 参照)。					
	投与群	薬 剤	1 日目	2～3 日目	4 日目	
	本剤群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)	—	
		オンダンセトロン	32mg (i.v.) [#]	—	—	
		デキサメタゾン	12mg (p.o.)	8mg (p.o.)	8mg (p.o.)	
標準治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	—		
	オンダンセトロン	32mg (i.v.) [#]	—	—		
	デキサメタゾン	20mg (p.o.)	16mg (p.o.)	16mg (p.o.)		
主要評価項目	Complete Response の患者割合 (全期間)					
副次評価項目	Complete Response の患者割合 (急性期、遅発期) Complete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、等					
結 果	主要評価項目		標準治療群	本剤群		
	Complete Response 全期間		136/260 (52.3%)	189/260 (72.7%)***		
	*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]					
	副次評価項目		標準治療群	本剤群		
	Complete Response	急性期	203/260 (78.1%)	231/259 (89.2%)***		
		遅発期	145/260 (55.8%)	196/260 (75.4%)***		
	Complete Protection	全期間	128/260 (49.2%)	163/257 (63.4%)**		
		急性期	194/260 (74.6%)	217/256 (84.8%)**		
	Total Control	遅発期	134/260 (51.5%)	172/259 (66.4%)**		
		全期間	104/260 (40.0%)	117/257 (45.5%)		
		急性期	167/260 (64.2%)	181/256 (70.7%)		
	嘔吐なし	遅発期	111/260 (42.7%)	127/259 (49.0%)		
		全期間	143/260 (55.0%)	202/260 (77.7%)**		
		急性期	207/261 (79.3%)	234/260 (90.0%)**		
	救済治療なし	遅発期	153/260 (58.8%)	210/260 (80.8%)**		
全期間		184/260 (70.8%)	210/260 (80.8%)**			
急性期		231/260 (88.8%)	244/259 (94.2%)*			
遅発期	191/260 (73.5%)	211/260 (81.2%)*				
* : p < 0.05、** : p < 0.01、*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]						
副作用発現率[#]		標準治療群	本剤群			
臨床所見		29/265 (10.9%)	38/261 (14.6%)			
臨床検査値異常		3/261 (1.1%)	6/258 (2.3%)			

結 果	主要評価項目において、本剤群は標準治療群に対して有意に高く、副次評価項目である Complete Protection、嘔吐なし、救済治療なしの全期間の患者割合においても有意に高かった。また、遅発期の結果は全期間と類似しており、全期間で3回以上の嘔吐発作を認めた患者割合は標準治療群 28.1%、本剤群 13.5%であり嘔吐発作の頻度を低下させた。なお、本剤群の主な副作用はしゃっくり 5.7% (15/261例)、頭痛 2.3% (6/261例)、便秘 1.9% (5/261例)、胸やけ 1.9% (5/261例)であった。
治験実施施設	58施設 (米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾)

Hesketh P.J et al.: J.Clin.Oncol., 21 (22) : 4112, 2003

ii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験② (P054試験) 4)

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験			
対 象	成人悪性腫瘍患者 (高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与患者)			
主な登録基準	海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①と同一のプロトコールで実施			
主な除外基準				
試験方法				
主要評価項目				
副次評価項目				
結 果	主要評価項目		標準治療群	本剤群
	Complete Response 全期間		114/263 (43.3%)	63/260 (62.7%)**
	** : p < 0.01 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]			
	副次評価項目		標準治療群	本剤群
	Complete Response	急性期	180/263 (68.4%)	216/261 (82.8%)**
		遅発期	123/263 (46.8%)	176/260 (67.7%)**
	Complete Protection	全期間	107/263 (40.7%)	145/261 (55.6%)**
		急性期	170/263 (64.6%)	208/260 (80.0%)**
		遅発期	116/263 (44.1%)	159/261 (60.9%)**
	Total Control	全期間	84/263 (31.9%)	116/261 (44.4%)**
		急性期	149/263 (56.7%)	166/261 (63.6%)
		遅発期	89/263 (33.8%)	130/261 (49.8%)**
	嘔吐なし	全期間	117/263 (44.5%)	172/260 (66.2%)**
		急性期	181/263 (68.8%)	218/261 (83.5%)**
		遅発期	127/263 (48.3%)	186/260 (71.5%)**
	救済治療なし	全期間	191/263 (72.6%)	214/260 (82.3%)**
		急性期	236/263 (89.7%)	251/261 (96.2%)**
		遅発期	195/263 (74.1%)	216/260 (83.1%)*
	* : p < 0.05, ** : p < 0.01 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]			
	副作用発現率#		標準治療群	本剤群
臨床所見		41/285 (14.4%)	55/283 (19.4%)	
臨床検査値異常		11/282 (3.9%)	16/281 (5.7%)	
主要評価項目において、本剤群は標準治療群に対して有意に高く、副次評価項目である Complete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの全期間の患者割合においても有意に高かった。また、遅発期の結果は全期間と類似しており、全期間で3回以上の嘔吐発作を認めた患者割合は標準治療群 38.4%、本剤群 21.9%であり嘔吐発作の頻度を低下させた。なお、本剤群の主な副作用は無力症/疲労 5.3% (15/283例)、食欲不振 3.9% (11/283例)、しゃっくり 3.5% (10/283例)、便秘 2.5% (7/283例)、消化不良 2.5% (7/283例)であった。				
治験実施施設	18施設 (アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、グアテマラ、メキシコ、ペルー、ベネズエラ)			

Poli-Bigelli S et al.: Cancer, 97 (12) : 3090, 2003

iii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③ (P071 試験) ⁵⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験			
対 象	成人悪性腫瘍患者 (中等度催吐性抗悪性腫瘍剤 (MEC) 投与患者)			
主な登録基準	<p>乳癌と診断された18歳以上の男女の患者で、下記のシスプラチン以外の中等度催吐性がん化学療法の初回コースを予定している患者、等</p> <ul style="list-style-type: none"> - シクロホスファミド静脈内投与 750~1500mg/m² (±5%) - シクロホスファミド静脈内投与 500~1500mg/m² (±5%) 及びドキシソルピシン静脈内投与 ≤60mg/m² (±5%) - シクロホスファミド静脈内投与 500~1500mg/m² (±5%) 及びエピルピシン静脈内投与 ≤100mg/m² (±5%) 			
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 症候性の中樞神経系悪性腫瘍患者 (原発性又は転移性) 2) 中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与 (Hesketh レベル3以上) を受ける患者 (ただし上記の中等度催吐性がん化学療法は除く) 3) 中等度以上の催吐性がん化学療法 (Hesketh レベル3以上) による治療歴がある患者 4) 治験開始前1週間~治験開始6日目に腹部又は骨盤の放射線療法を受けた患者又は受ける予定の患者 5) 治験開始前24時間以内に嘔吐した患者 6) 治験開始前48時間以内に制吐薬を使用した患者、等 			
試験方法	本剤の投与期間は3日間とし、標準治療の投与は国際癌支持療法学会 (MASCC) のガイドライン (1998年版) 及び米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドライン (1999年版) に準拠し実施した。			
	投与群	薬 剤	1日目	2~3日目
	本剤群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)
		オンダンセトロン	16mg (p.o.)	0mg (p.o.)
デキサメタゾン		12mg (p.o.)	—	
標準治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	
	オンダンセトロン	16mg (p.o.)	16mg (p.o.)	
	デキサメタゾン	20mg (p.o.)	—	
主要評価項目	Complete Response の患者割合 (全期間)			
副次評価項目	Complete Response の患者割合 (急性期、遅発期) Complete Protection、Total Control、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、等			
結 果	主要評価項目		標準治療群	本剤群
	Complete Response 全期間		180/424 (42.5%)	220/433 (50.8%)*
	* : p < 0.05 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]			
	副次評価項目		標準治療群	本剤群
	Complete Response	急性期	292/423 (69.0%)	327/432 (75.7%)*
		遅発期	208/424 (49.1%)	240/433 (55.4%)
	Complete Protection	全期間	156/424 (36.8%)	184/433 (42.5%)
		急性期	272/423 (64.3%)	296/431 (68.7%)
	Total Control	遅発期	180/424 (42.5%)	203/433 (46.9%)
		全期間	115/424 (27.1%)	125/433 (28.9%)
		急性期	222/423 (52.5%)	241/431 (55.9%)
	嘔吐なし	遅発期	132/424 (31.1%)	139/433 (32.1%)
		全期間	249/424 (58.7%)	327/432 (75.7%)*
		急性期	327/423 (77.3%)	378/432 (87.5%)*
救済治療なし	遅発期	293/424 (69.1%)	349/432 (80.8%)*	
	全期間	237/422 (56.2%)	253/431 (58.7%)	
	急性期	336/420 (80.0%)	355/429 (82.8%)	
遅発期		253/423 (59.8%)	271/432 (62.7%)	
* : p < 0.05、*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]				

結 果	副作用発現率[#]	標準治療群	本剤群
	臨床所見	84/428 (19.6%)	94/438 (21.5%)
	臨床検査値異常	8/426 (1.9%)	4/436 (0.9%)
	主要評価項目において、本剤群は標準治療群に対して有意に高く、副次評価項目である嘔吐なしの全期間の患者割合においても有意に高かった。また全期間で3回以上の嘔吐発作を認めた患者割合は標準治療群 21.2%、本剤群 12.7%であり嘔吐発作の頻度を低下させた。		
治験実施施設	109施設 (米国、ドイツ、オーストリア、カナダ、香港、ハンガリー、スペイン、英国、イタリア、オーストラリア、ギリシャ)		

Warr D.G.et al.: J.Clin.Oncol., 23 (12) : 2822, 2005

〈参考〉海外第Ⅲ相二重盲検比較試験④ (P130試験)¹¹⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験			
対 象	成人悪性腫瘍患者 (中等度催吐性抗悪性腫瘍剤 (MEC) 投与患者)			
主な登録基準	18歳以上の男女で、Heskethの分類で中等度又は高度の催吐性抗悪性腫瘍剤投与未経験であり、治験開始1日目に下記の中程度催吐性抗悪性腫瘍剤を1種類以上投与する予定の患者 - オキサリプラチン、カルボプラチン、エピルピシン、イダルピシン、イホスファミド、イリノテカン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン - シクロホスファミド (<1500mg/m ²) - シタラビン (>1g/m ²)			
試験方法	投与群	薬 剤	1日目	
	本剤群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	
		オンダンセトロン	16mg (p.o.)	
		デキサメタゾン	12mg (p.o.)	
	標準治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	
		オンダンセトロン	16mg (p.o.)	
デキサメタゾン		20mg (p.o.)		
	2~3日目	80mg (p.o.)		
		0mg (p.o.)		
		—		
		0mg (p.o.)		
		16mg (p.o.)		
		—		
主要評価項目	嘔吐なしの患者割合 (全期間)			
副次評価項目	Complete Responseの患者割合 (全期間) Complete Response、嘔吐なしの患者割合 (急性期、遅発期)、等			
結 果	主要評価項目	標準治療群	本剤群	
	嘔吐なし	全期間 252/406 (62.1%)	324/425 (76.2%)***	
	*** : p < 0.001 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]			
	副次評価項目	標準治療群	本剤群	
	Complete Response	全期間	229/407 (56.3%)	292/425 (68.7%)***
		急性期	326/406 (80.3%)	378/424 (89.2%)***
		遅発期	248/407 (60.9%)	301/425 (70.8)**
	嘔吐なし	急性期	340/406 (83.7%)	390/424 (92.0%)***
		遅発期	272/407 (66.8%)	331/425 (77.9%)***
	** : p < 0.01, *** : p < 0.001 [vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析]			
副作用発現率[#]	標準治療群	本剤群		
副作用全体	39/418 (9.3%)	31/430 (7.2%)		
全期間の嘔吐なし (主要評価項目) 及び Complete Response (副次評価項目) の患者割合において、本剤群は標準治療群に対して有意に高かった。				
治験実施施設	58施設 (米国、メキシコ、香港、イスラエル、カナダ、南アフリカ、オーストラリア、フランス、ブラジル、ドイツ、ロシア、パナマ、チリ、ペルー、コロンビア)			

Rapoport B. L. et al.: Support Care Cancer, 18 (4) : 423, 2010

2) 比較試験〈小児〉

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P097 試験) ⁷⁾

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験					
対 象	小児悪性腫瘍患者 (高度/中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者)					
主な登録基準	悪性腫瘍と診断された12歳以上17歳以下の患者で、シスプラチン、シクロホスファミド、カルボプラスチンのいずれかを含む催吐性がん化学療法の初回コースを予定している患者、ただし、以前のがん化学療法において悪心・嘔吐が認められ、今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者も登録可能とする、等					
主な除外基準	1) がん化学療法と共に幹細胞移植による救済治療を受ける患者 2) 治験開始前48時間以内に制吐薬 (5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤、フェノチアジン系製剤、ブチロフェノン系製剤、カンナビノイド系製剤、ベンズアミド系製剤、ドンペリドン) を使用した患者 3) 治験開始前48時間以内にベンゾジアゼピン又はオピオイド療法を使用した患者 (トリアゾラム、テマゼパム又はミダゾラムの1日1回投与は除く)、等					
試験方法	投与群	薬 剤	1日目	2日目	3日目	4日目
	本剤群	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)	80mg (p.o.)	—
		オンダンセトロン	0.45mg/kg (i.v.)	0.45mg/kg (i.v.)	—	—
		デキサメタゾン	8mg (p.o.)	4mg (p.o.)	4mg (p.o.)	4mg (p.o.)
	標準治療群	イメンドカプセル	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	0mg (p.o.)	—
		オンダンセトロン	0.45mg/kg (i.v.)	0.45mg/kg (i.v.)	—	—
デキサメタゾン		16mg (p.o.)	8mg (p.o.)	8mg (p.o.)	8mg (p.o.)	
目 的	小児悪性腫瘍患者を対象とした催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対する本剤の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態の検討					
評価項目	Complete Response、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、悪心なしの患者割合 (全期間)、等					
結 果	評価項目		標準治療群	本剤群		
	Complete Response	全期間	1/18 (5.6%)	8/28 (28.6%)		
		急性期	7/18 (38.9%)	17/28 (60.7%)		
		遅発期	1/18 (5.6%)	10/28 (35.7%)		
	嘔吐なし	全期間	1/18 (5.6%)	9/28 (32.1%)		
		急性期	8/18 (44.4%)	18/28 (64.3%)		
		遅発期	1/18 (5.6%)	11/28 (39.3%)		
	救済治療なし	全期間	4/18 (22.2%)	12/28 (42.9%)		
		急性期	11/18 (61.1%)	20/28 (71.4%)		
		遅発期	5/18 (27.8%)	14/28 (50.0%)		
悪心なし	全期間	3/17 (17.6%)	12/27 (44.4%)			
薬物動態についてはP.38 参照						
副作用発現率 ^{##}		標準治療群	本剤群			
副作用全体		3/18 (16.7%)	8/32 (25.0%)			
Complete Responseの患者割合において、本剤群は全期間、急性期及び遅発期のいずれにおいても、標準治療群と比較して高かった。また全期間で3回以上の嘔吐発作を認めた患者割合は標準治療群72.2% (13/18例)、本剤群57.1% (16/28例) であった。						
治験実施施設	10施設 (米国、オーストラリア、ブラジル)					

Gore L. et al.: Pediatr. Blood Cancer, 52 (2) : 242, 2009

##: 治験責任医師により治験薬との因果関係が5段階のうち「明らかに関連あり (Definite)」、「多分関連あり (Probable)」、「関連ないともいえない (Possible)」、「関連ありそうにない (Unlikely)」と判定された有害事象。以下の試験も同じ。

3) 安全性試験〈小児〉

国内第Ⅲ相一般臨床試験 (ONO7436-03 試験) ⁶⁾

試験デザイン	非対照、非盲検試験			
対 象	小児悪性腫瘍患者 (高度/中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与患者)			
主な登録基準	悪性腫瘍と診断された12歳以上18歳以下の入院患者で、シスプラチン、シクロホスファミド、カルボプラチンのいずれかを含む催吐性がん化学療法を予定している患者、等			
主な除外基準	1) がん化学療法と共に幹細胞移植による救済治療を受ける患者 2) 治験薬開始前48時間以内に制吐薬 (5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤、フェノチアジン系製剤、ブチロフェノン系製剤、ベンズアミド系製剤、ドパミン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、NK ₁ 受容体拮抗薬) を使用した患者 3) 治験薬開始前48時間以内にベンゾジアゼピン製剤又は麻薬製剤を開始した患者 4) 治験薬開始前72時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者 5) 治験開始前24時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者、等			
試験方法	薬 剤	1日目	2～3日目	4～5日目
	イメンドカプセル	125mg (p.o.)	80mg (p.o.)	—
	グラニセトロン	40 μ g/kg (i.v.)	[40 μ g/kg (i.v.)] [*]	[40 μ g/kg (i.v.)] [*]
	デキサメタゾンリン酸エステル (デキサメタゾンとして)	4mg (i.v.) (3.3mg)	4mg (i.v.) (3.3mg)	—
	[*] : 2日目以降のシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、もしくは中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40 μ g/kg/日 (iv) の予防投与を行ってもよいとした。			
目 的	12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者における、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する本剤の安全性、有効性及び薬物動態の検討			
評価項目	Complete Response、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、Total Control、悪心なしの患者割合 (全期間)、等			
結 果	評価項目		本剤群	
	Complete Response	全期間	10/22 (45.5%)	
急性期		15/22 (68.2%)		
遅発期		13/22 (59.1%)		
Total Control	全期間	9/22 (40.9%)		
	急性期	14/22 (63.6%)		
	遅発期	16/22 (72.7%)		
嘔吐なし	全期間	14/22 (63.6%)		
	急性期	16/22 (72.7%)		
	遅発期	16/22 (72.7%)		
悪心なし	全期間	11/22 (50.0%)		
	急性期	13/22 (59.1%)		
	遅発期	16/22 (72.7%)		
救済治療なし	全期間	13/22 (59.1%)		
	急性期	18/22 (81.8%)		
	遅発期	16/22 (72.7%)		
	薬物動態についてはP.38 参照			
	副作用発現率 ^{##}		7/22 (31.8%)	
	Complete Response (全期間) の患者割合は、45.5% (10/22名) であり、急性期及び遅発期の患者割合はそれぞれ68.2% (15/22名)、59.1% (13/22名) であった。また、全期間に3回以上の嘔吐発作を認めた患者割合は125/80mg群 27.3% (6/22名) であった。			
治験実施施設	8施設 (日本)			

小野薬品工業社内資料 (国内小児癌患者PK試験&第Ⅲ相一般臨床試験)

4) 患者・病態別試験〈成人〉

主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合について、成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験及び海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①～③における、性別、年齢別、体重別、人種別、癌腫別、シスプラチンの投与量別の結果を比較した（なお、本剤群は承認用量である 125/80mg 群のみとした）。

〈性別〉

試験名	性別	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲検比較試験	男性	61/111 (55.0%)	79/111 (71.2%)
	女性	14/ 38 (36.8%)	24/ 35 (68.6%)
海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験	男性	33/ 72 (45.8%)	58/ 72 (80.6%)
	女性	22/ 54 (40.7%)	35/ 59 (59.3%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①	男性	98/162 (60.5%)	113/162 (69.8%)
	女性	38/ 98 (38.8%)	76/ 98 (77.6%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験②	男性	63/142 (44.4%)	96/142 (67.6%)
	女性	51/121 (42.1%)	67/118 (56.8%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③	男性	0/ 0 (-)	1/ 2 (50.0%)
	女性	180/424 (42.5%)	219/431 (50.8%)

〈年齢別〉

試験名	年齢	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲検比較試験	65歳未満	43/ 87 (49.4%)	64/ 92 (69.6%)
	65歳以上	32/ 62 (51.6%)	39/ 54 (72.2%)
海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験	65歳未満	35/ 95 (36.8%)	67/ 95 (70.5%)
	65歳以上	20/ 31 (64.5%)	26/ 36 (72.2%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①	65歳未満	86/176 (48.9%)	110/162 (67.9%)
	65歳以上	50/ 84 (59.5%)	79/ 98 (80.6%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験②	65歳未満	84/199 (42.2%)	118/195 (60.5%)
	65歳以上	30/ 64 (46.9%)	45/ 65 (69.2%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③	65歳未満	147/364 (40.4%)	178/364 (48.9%)
	65歳以上	33/ 60 (55.0%)	42/ 69 (60.9%)

〈体重別〉

試験名	体重	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲検比較試験	70kg未満	65/134 (48.5%)	84/120 (70.0%)
	70kg以上	10/ 15 (66.7%)	19/ 26 (73.1%)
海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験	70kg未満	37/ 84 (44.0%)	53/ 80 (66.3%)
	70kg以上	18/ 42 (42.9%)	40/ 51 (78.4%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①	70kg未満	56/114 (49.1%)	103/129 (79.8%)
	70kg以上	80/146 (54.8%)	86/131 (65.6%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験②	70kg未満	74/191 (38.7%)	110/180 (61.1%)
	70kg以上	40/ 72 (55.6%)	53/ 80 (66.3%)
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③	70kg未満	102/226 (45.1%)	107/218 (49.1%)
	70kg以上	78/197 (39.6%)	112/214 (52.3%)
	不明	0/ 1 (0.0%)	1/ 1 (100.0%)

〈人種別〉

試験名	人種	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲験比較試験	日本人	75/149 (50.3%)	103/146 (70.5%)
海外後期第Ⅱ相二重盲験比較試験	アジア人	—	3/ 4 (75.0%)
	白人	32/ 71 (45.1%)	60/ 77 (77.9%)
	黒人	7/ 9 (77.8%)	5/ 6 (83.3%)
	混血	12/ 33 (36.4%)	17/ 33 (51.5%)
	ヒスパニック その他	4/ 12 (33.3%) 0/ 1 (0.0%)	8/ 11 (72.7%) —
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験①	アジア人	5/ 8 (62.5%)	9/ 13 (69.2%)
	白人	127/240 (52.9%)	172/233 (73.8%)
	黒人	3/ 4 (75.0%)	5/ 10 (50.0%)
	混血	0/ 2 (0.0%)	—
	ヒスパニック その他	1/ 6 (16.7%) —	3/ 4 (75.0%) —
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験②	アジア人	2/ 3 (66.7%)	2/ 3 (66.7%)
	白人	33/ 77 (42.9%)	58/ 84 (69.0%)
	黒人	10/ 17 (58.8%)	10/ 15 (66.7%)
	混血	41/102 (40.2%)	57/ 98 (58.2%)
	ヒスパニック その他	28/ 64 (43.8%) —	36/ 60 (60.0%) —
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験③	アジア人	15/ 36 (41.7%)	13/ 33 (39.4%)
	白人	148/328 (45.1%)	179/345 (51.9%)
	黒人	12/ 36 (33.3%)	18/ 33 (54.5%)
	混血	—	—
	ヒスパニック その他	4/ 21 (19.0%) 1/ 3 (33.3%)	8/ 19 (42.1%) 2/ 3 (66.7%)

〈癌腫別〉

試験名	癌腫	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲験比較試験	呼吸器系	51/104 (49.0%)	78/109 (71.6%)
	泌尿生殖器系	13/ 22 (59.1%)	15/ 23 (65.2%)
	目、耳、鼻、咽喉系	7/ 11 (63.6%)	4/ 5 (80.0%)
	消化器系	3/ 7 (42.9%)	4/ 5 (80.0%)
	その他	1/ 5 (20.0%)	3/ 5 (60.0%)
海外後期第Ⅱ相二重盲験比較試験	呼吸器系	34/ 60 (56.7%)	52/ 63 (82.5%)
	泌尿生殖器系	15/ 36 (41.7%)	17/ 34 (50.0%)
	目、耳、鼻、咽喉系	0/ 3 (0.0%)	0/ 2 (0.0%)
	消化器系	3/ 7 (42.9%)	7/ 12 (58.3%)
	その他	3/ 20 (15.0%)	17/ 20 (85.0%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験①	呼吸器系	66/110 (60.0%)	90/121 (74.4%)
	泌尿生殖器系	23/ 58 (39.7%)	32/ 47 (68.1%)
	目、耳、鼻、咽喉系	2/ 3 (66.7%)	6/ 7 (85.7%)
	消化器系	15/ 30 (50.0%)	30/ 39 (76.9%)
	その他	30/ 59 (50.8%)	31/ 46 (67.4%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験②	呼吸器系	48/106 (45.3%)	79/109 (72.5%)
	泌尿生殖器系	40/ 97 (41.2%)	43/ 75 (57.3%)
	目、耳、鼻、咽喉系	2/ 3 (66.7%)	3/ 5 (60.0%)
	消化器系	6/ 17 (35.3%)	15/ 27 (55.6%)
	その他	18/ 40 (45.0%)	23/ 44 (52.3%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験③	乳 癌	180/424 (42.5%)	220/433 (50.8%)

〈シスプラチンの投与量別〉

試験名	シスプラチンの投与量	Complete Response (全期間) の患者割合	
		標準治療	本剤群
国内第Ⅱ相二重盲験比較試験	80mg/m ² 未満	40/ 70 (57.1%)	43/ 61 (70.5%)
	80mg/m ² 以上	35/ 79 (44.3%)	60/ 85 (70.6%)
海外後期第Ⅱ相二重盲験比較試験	80mg/m ² 未満	35/ 70 (50.0%)	58/ 82 (70.7%)
	80mg/m ² 以上	20/ 56 (35.7%)	35/ 49 (71.4%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験①	80mg/m ² 未満	108/187 (57.8%)	138/176 (78.4%)
	80mg/m ² 以上	28/ 73 (38.4%)	51/ 84 (60.7%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験②	80mg/m ² 未満	74/161 (46.0%)	103/164 (62.8%)
	80mg/m ² 以上	40/102 (39.2%)	60/ 96 (62.5%)
海外第Ⅲ相二重盲験比較試験③	—	—	—

(6) 治療的使用〈成人・小児〉

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）

〈成人〉

中央登録方式による特定使用成績調査（長期使用に関する調査）で、全国の327施設から3,010例の症例を収集した。有効性解析対象症例2,656例において、初回コースの本剤使用開始日から5日間（全期間）を主要評価対象期間とし、1日目（急性期）及び2～5日間（遅発期）それぞれを副次評価対象期間とした。初回コースにおけるCR（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合は80.8%（2,146/2,656例）であった。2回目以降、8回目までコース回数の増加により本剤の効果が減弱することはなく、複数回使用において特に問題は認められなかった。一方、安全性解析対象症例副作用発現割合は10.6%（316/2,988例）であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合42.5%（135/318例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

〈小児〉

中央登録方式による特定使用成績調査（12歳以上18歳以下の患者の長期使用に関する調査）で、全国の39施設から114例の症例を収集した。有効性解析対象症例97例において、初回コースの本剤使用開始日から5日間（全期間）を主要評価対象期間とし、1日目（急性期）及び2～5日間（遅発期）それぞれを副次評価対象期間とした。初回コースにおけるCRの患者割合は62.9%（61/97例）であった。2回目以降、8回目までコース回数の増加により本剤の効果が減弱することはなく、複数回使用において特に問題は認められなかった。安全性解析対象症例112例のうち、副作用は21例で認められ、副作用発現割合は18.8%（21/112例）であった。承認時までの臨床試験とは実施や評価の方法等に違いはあるが、本調査の副作用発現割合は承認時までの臨床試験の副作用発現割合31.8%（7/22例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

●再審査結果

2018年1月に再審査申請を行った結果、2018年12月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器法）第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

該当しない

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

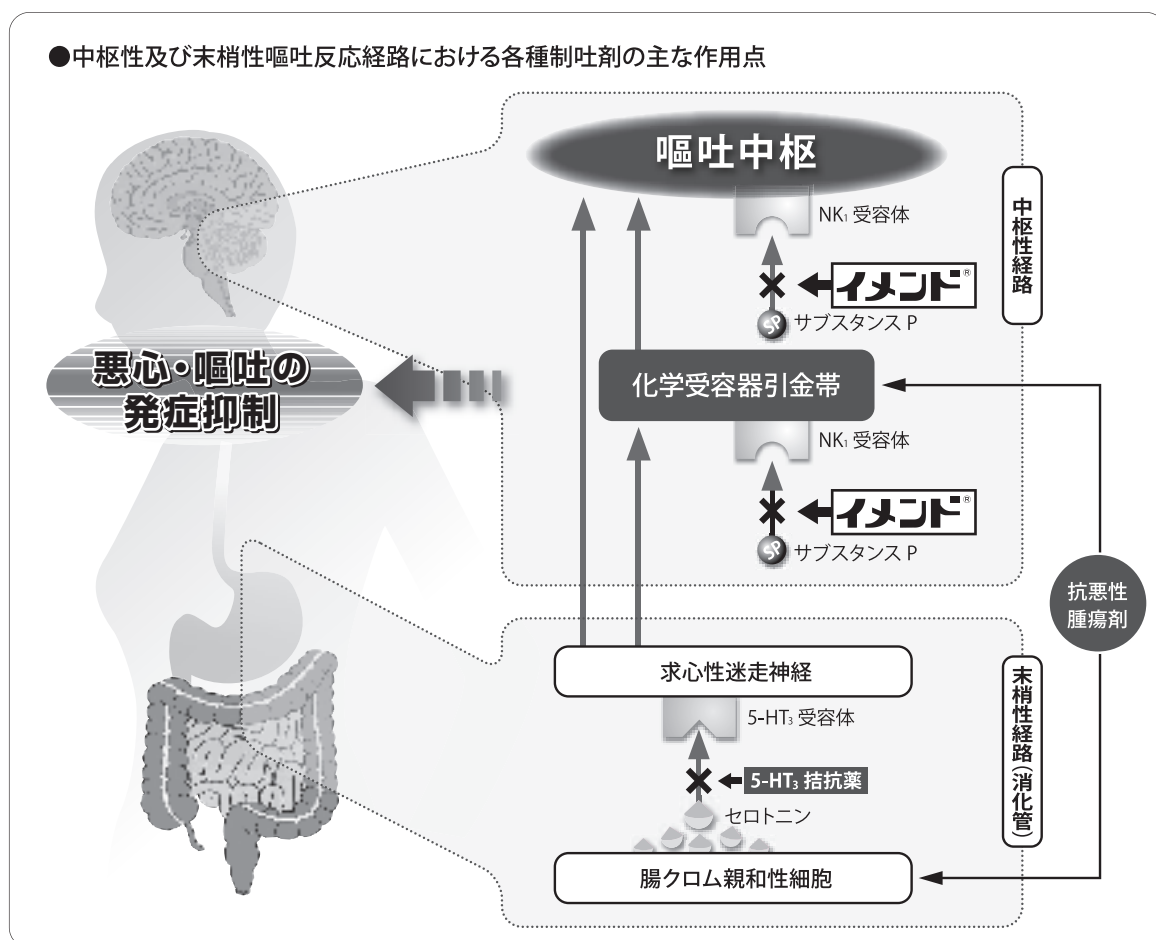
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

本剤は主に中枢性の嘔吐反応経路において、選択的にニューロキニン1 (NK₁) 受容体に拮抗する(下図)。その結果、抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う悪心・嘔吐における、急性期のみならず、従来治療で不十分であった遅発期に対しても発症抑制作用を示す。



がん化学療法に伴う悪心・嘔吐 (CINV) は、延髄に存在する嘔吐中枢が刺激を受けることにより発現する。その主な経路は次の2つが挙げられる。

①中枢性経路

延髄の最後野や孤束核にはNK₁受容体が多く存在し、抗悪性腫瘍剤の投与によりサブスタンスP (SP) の分泌が亢進する。SPは中枢神経系のNK₁受容体に結合し、嘔吐を誘発する。

②末梢性経路

消化管粘膜にはクロム親和性細胞 (EC細胞) が多く存在し、抗悪性腫瘍剤の投与によりEC細胞からセロトニン (5-HT) の分泌が亢進する。5-HTは消化管の5-HT₃受容体に結合し、求心性に嘔吐中枢に作用する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗作用 (*in vitro*)

①NK₁受容体に対する親和性

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK₁受容体に対する¹²⁵I-サブスタンスPの特異的結合を、IC₅₀値として0.1nmol/L、Kd値として86pmol/L (Hill係数=1.1) で抑制した。¹²⁾

NK₁ 受容体に対する IC₅₀

動物種	リガンド	IC ₅₀ (nmol/L)	n 数
ヒト	¹²⁵ I-サブスタンスP	0.1	5
モルモット	¹²⁵ I-サブスタンスP	0.1	2
フェレット	¹²⁵ I-サブスタンスP	0.7	1
イヌ	¹²⁵ I-サブスタンスP	0.4	2
ラット	¹²⁵ I-サブスタンスP	5.5	2

〈参考〉NK₁受容体に対する選択性

ヒトNK₂及びNK₃受容体に対するIC₅₀値は1μmol/L以上及び300nmol/Lであった。¹²⁾

ヒト NK 受容体及び各種受容体に対する IC₅₀

ヒト受容体	IC ₅₀ (nmol/L)
NK ₁ 受容体	0.1
NK ₂ 受容体	> 1000
NK ₃ 受容体	300
β ₁ 、β ₂ 、β ₃ アドレナリン受容体	> 10000
α _{1a} 、α _{1b} 、α _{1c} アドレナリン受容体	> 10000
α _{2a} 、α _{2b} 、α _{2c} アドレナリン受容体	> 10000
M ₁ 、M ₂ 、M ₃ 、M ₄ 、M ₅ ムスカリン受容体	> 10000
D ₂ 、D ₃ 、D ₄ ドパミン受容体	> 10000
C5a 受容体	> 10000
IL-8 受容体	> 10000
ET _A 、ET _B エンドセリン受容体	> 10000
グルカゴン受容体	> 10000
GLP-1 受容体	> 10000
NPY-Y ₁ 、NPY-Y ₂ 受容体	> 10000
5-HT uptake	> 10000
5-HT _{1A}	> 10000
5-HT _{2A} 、5-HT _{2C}	> 3000

②各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

サブスタンスP-O-メチルエステル（NK₁受容体作動薬）誘発回腸縦走筋収縮に対し強力な拮抗作用を示し、そのKa値は $0.09 \pm 0.02 \text{ nmol/L}$ （n=3）であった。一方、(Nle¹⁰)-ニューロキニンA〔4-10〕（NK₂受容体作動薬）誘発による気管収縮、及びセンクタイド（NK₃受容体作動薬）誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、 $1 \mu \text{ mol/L}$ の濃度において作用を示さなかった。¹²⁾

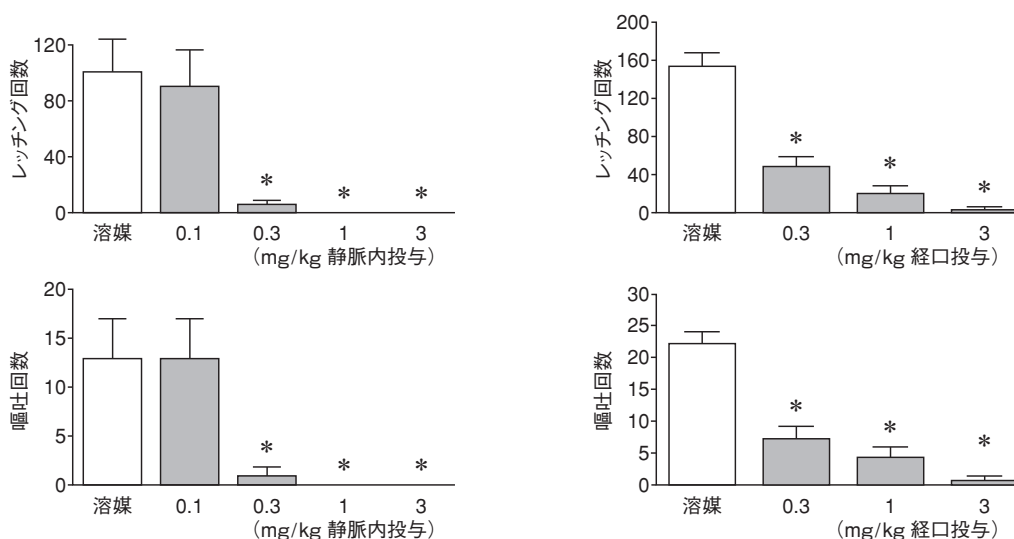
摘出標本	NK受容体作動薬	Ka値 (nmol/L)	n数
回腸縦走筋 (神経叢含む)	サブスタンスP-O-メチルエステル (NK ₁ 受容体作動薬)	$0.09 \pm 0.02^{\text{a}}$	3
気管	(Nle ¹⁰)-ニューロキニンA〔4-10〕 (NK ₂ 受容体作動薬)	> 1000	5~6
上頸神経節	センクタイド (NK ₃ 受容体作動薬)	> 1000	7

a) 平均値 ± 標準誤差

2) シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

①シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、本剤は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では 1 mg/kg 以上の用量で、また経口投与では 3 mg/kg の用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。¹³⁾



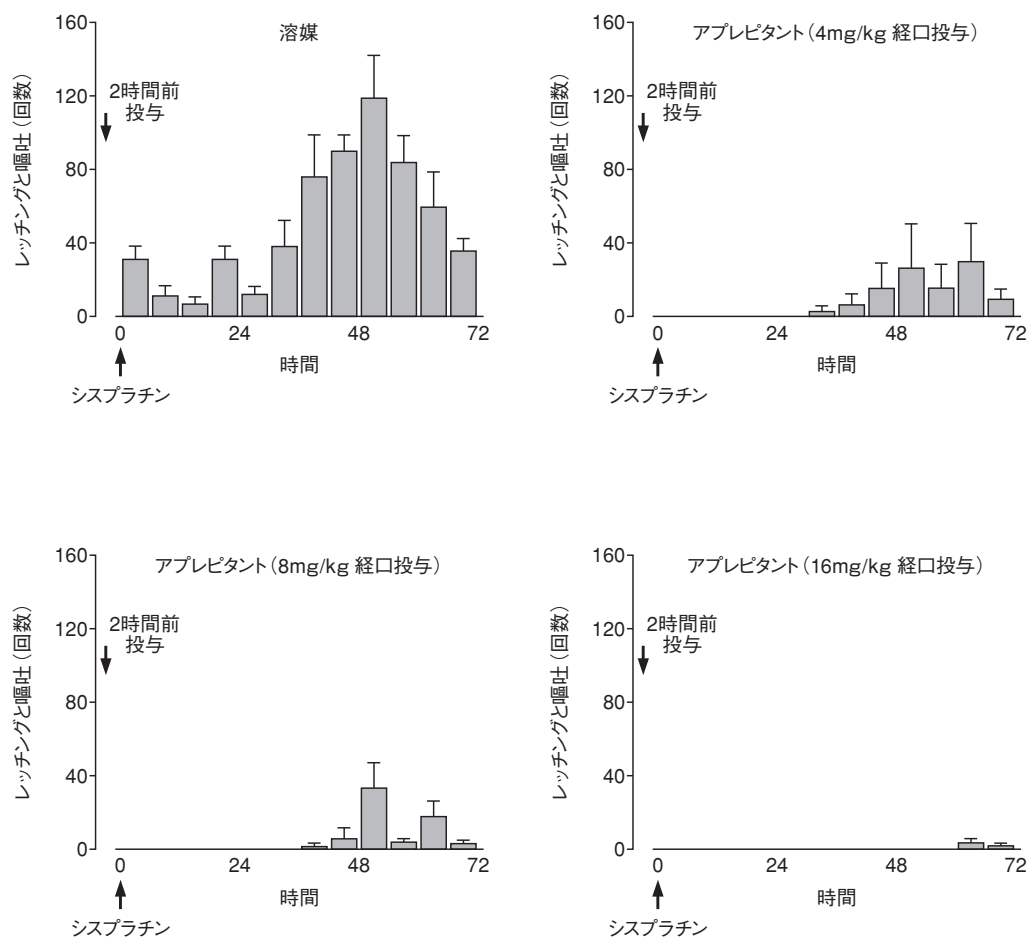
平均 ± 標準誤差、* p < 0.05 : 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

試験方法

雄フェレットにシスプラチン (10 mg/kg) を静脈内投与し、投与4時間後までに誘発されたレッチング (空嘔吐) 及び嘔吐回数を測定した。アプレピタントはシスプラチン投与3分前に静脈内投与 ($0.1, 0.3, 1$ 及び 3 mg/kg , n=4~6)、あるいはシスプラチン投与1時間前に経口投与 ($0.3, 1$ 及び 3 mg/kg , n=4) した。

②シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応（誘発24時間まで）並びに遅発性嘔吐反応（誘発24時間以後72時間まで）を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、本剤は初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。¹³⁾



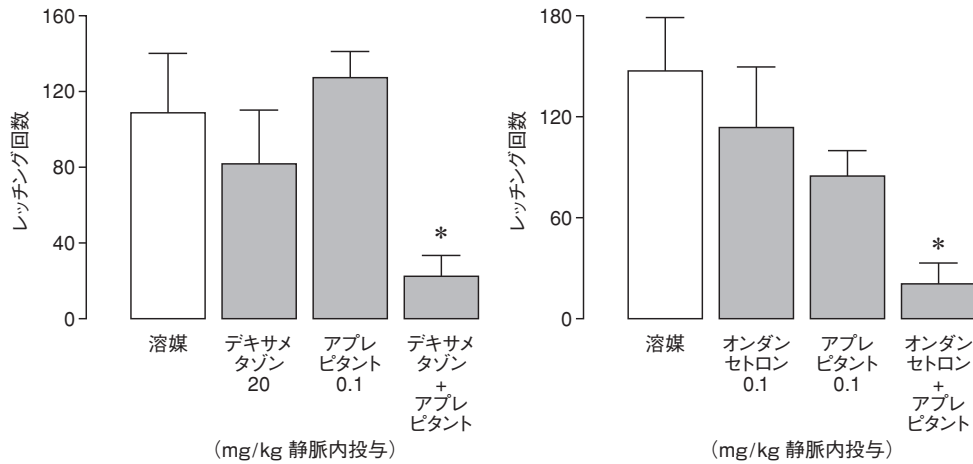
平均値 ± 標準誤差

試験方法

雄フェレットにシスプラチン（5mg/kg）を腹腔内投与し、投与72時間後までの嘔吐反応（レッチングと嘔吐）回数を測定した。アプレピタントはシスプラチン投与2時間前に単回経口投与（4、8及び16mg/kg、n=4~8）した。

③シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオンダンセトロン（5-HT₃受容体拮抗型制吐剤）との併用効果

本剤0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。¹³⁾



平均 ± 標準誤差、* p < 0.05 : 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

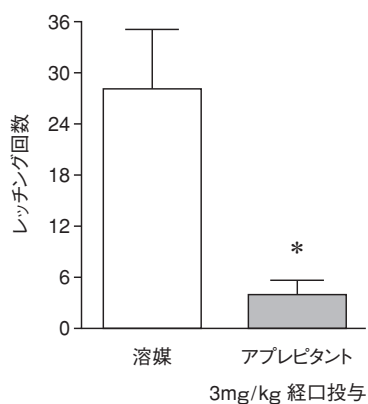
試験方法

雄フェレットにシスプラチン (10mg/kg) を静脈内投与し、投与4時間後までに誘発されたレッチング回数を測定した。アプレピタントは0.1mg/kg静脈内投与とデキサメタゾン20mg/kg静脈内投与、又はオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与と併用した (n=6)。

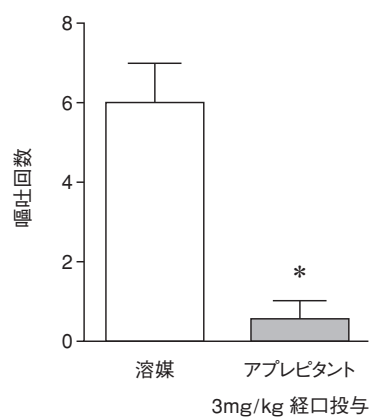
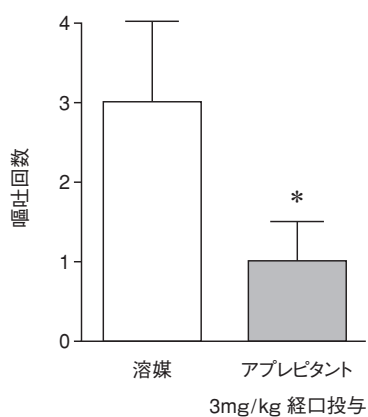
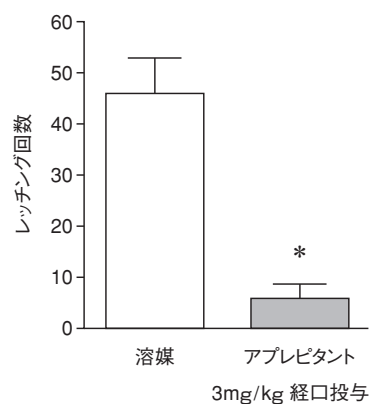
3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中樞性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg単回経口投与で抑制した。¹⁴⁾

a. アポモルヒネ



b. モルヒネ



平均±標準誤差、* p<0.05：溶媒群に対しANOVA後にDunnett検定

試験方法

雄フェレットにアプレピタントを単回経口投与（3mg/kg）し、アプレピタント投与1時間後にアポモルヒネ（0.25mg/kg、n=7）あるいはモルヒネ（0.5mg/kg、n=6）を皮下投与し、投与30分後までの嘔吐反応（レッチング回数及び嘔吐回数）を測定した。

(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

該当資料なし

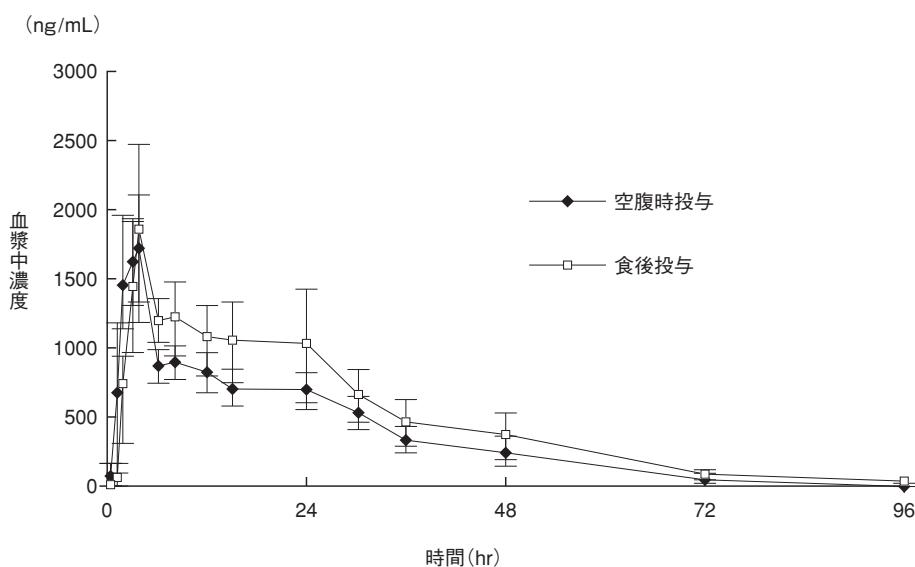
(2) 最高血中濃度到達時間

日本人の健康成人男性に本剤125mgを空腹時（8例）及び食後（7例）に単回経口投与した場合の最高血中濃度到達時間はともに4時間であった。⁸⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（食事の影響）

日本人の健康成人男性（20～35歳）8例に本剤125mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後4時間で最高に達し、その濃度は1,729ng/mLで、消失半減期は10.2時間であった。また、健康成人男性7例に食後（標準的朝食摂取後）投与した時、Cmax及びAUC_{0-∞}は空腹時投与に比べて、それぞれ1.08倍及び1.31倍であった（RC869A101試験）。⁸⁾



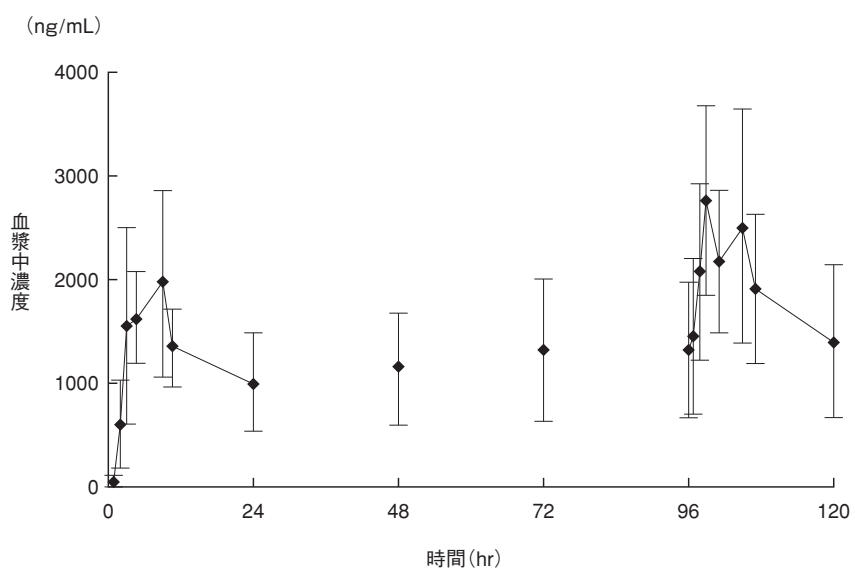
健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人）

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4.0	1729 ± 375	35.4 ± 7.5	10.2 ± 2.0
食後	4.0	1829 ± 647	45.6 ± 14.3	11.4 ± 1.5

平均値 ± 標準偏差、T_{max}のみ中央値

2) 反復投与

日本人の成人悪性腫瘍患者男女10例に本剤を1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与した時、血漿中濃度のトラフ値は1,020~1,410ng/mLで、投与期間を通じて変動は小さく血漿中濃度は安定していた (ONO-7436-02 試験)。¹⁵⁾



成人悪性腫瘍患者における125mg / 80mg 反復経口投与時の
血漿中濃度のトラフ値 (日本人)

投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目
1020 ± 480	1160 ± 530	1340 ± 680	1320 ± 650	1410 ± 720

(ng/mL)

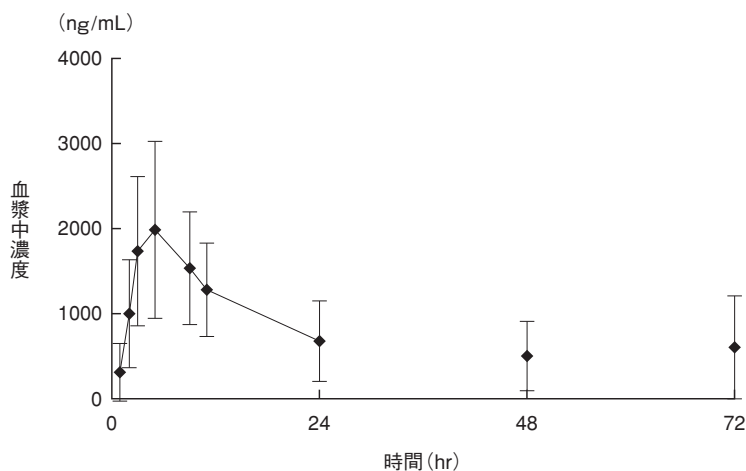
成人悪性腫瘍患者における125mg / 80mg 反復経口投与時の
薬物動態パラメータ (日本人)

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
投与1日目	7.0	2210 ± 870	30000 ± 8700
投与5日目	3.0	3070 ± 850	46000 ± 17100

平均値 ± 標準偏差、T_{max}は中央値

3) 小児

日本人の12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者22例に本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、1日目の血漿中濃度は投与後5時間で最高に達し、C_{max}は2,350ng/mLであり、AUC₀₋₂₄は28.1 μ g \cdot hr/mLであった (ONO-7436-03試験)。⁶⁾



小児悪性腫瘍患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人)

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μ g \cdot hr/mL)
5	2350 \pm 920	28.1 \pm 10.4

平均値 \pm 標準偏差、T_{max}のみ中央値

《小児と成人の薬物動態比較》

日本人における12歳以上の小児悪性腫瘍患者 (ONO-7436-03試験) と成人悪性腫瘍患者 (ONO-7436-02試験) の反復経口投与時の薬物動態パラメータを比較すると、成人に対する小児のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の比 (90%信頼区間) は、1.04 (0.80 - 1.37) 及び0.92 (0.73 - 1.15) であり同程度であった。一方、C_{24hr}、C_{48hr}及びC_{72hr}の比 (90%信頼区間) は、0.61 (0.42 - 0.90)、0.35 (0.20 - 0.61) 及び0.35 (0.19 - 0.67) であり、小児で低値を示す傾向が認められた。

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot hr/mL)	C _{24hr} (ng/mL)	C _{48hr} (ng/mL)	C _{72hr} (ng/mL)
小児悪性腫瘍患者	2350 \pm 920	28100 \pm 10400	675 \pm 482	492 \pm 408	603 \pm 608
成人悪性腫瘍患者	2210 \pm 870	30000 \pm 8700	1020 \pm 480	1160 \pm 530	1340 \pm 680

算術平均値 \pm 標準偏差 (小児悪性腫瘍患者: n=22、成人悪性腫瘍患者: n=10)

外国人における12歳以上の小児悪性腫瘍患者 (P097試験) と海外第I相試験 (P067試験) での健康成人の反復経口投与時の薬物動態パラメータを比較すると、成人に対する小児のC_{max}、AUC₀₋₂₄、C_{24hr}、C_{48hr}及びC_{72hr}の比 (90%信頼区間) は、0.78 (0.63 - 0.98)、0.81 (0.65 - 1.02)、0.83 (0.59 - 1.16)、0.67 (0.40 - 1.13)、及び0.61 (0.35 - 1.07) であり、小児における曝露量が成人に比べて低くなる傾向が認められたが、90%信頼区間は概ね1を含んでいた。

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot hr/mL)	C _{24hr} (ng/mL)	C _{48hr} (ng/mL)	C _{72hr} (ng/mL)
小児悪性腫瘍患者	1207.6	15836.9	459.6	346.0	375.0
健康成人	1539.2	19455.8	554.1	516.0	612.8

幾何平均値、(小児悪性腫瘍患者: n=17、健康成人: n=12)

4) 高齢者〈外国人データ〉

外国人の健康な高齢者男女（65～85歳）16例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mgを食後経口投与した時、AUC₀₋₂₄は非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

健康高齢者における125mg / 80mg反復経口投与時の
薬物動態パラメータ（外国人）

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
投与1日目	5.0	1719.7	24736.3	—
投与5日目	5.0	2042.2	33621.3	12.1

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

健康高齢者と健康非高齢者の薬物動態の比較（外国人）

	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	
	投与1日目	投与5日目	投与1日目	投与5日目
高齢者	1719.7	2042.2	24736.3	33621.3
非高齢者	1561.7	1647.3	20499.9	24772.8

幾何平均値、高齢者16例、非高齢者（投与1日目27例、投与5日目12例）

5) 腎障害患者〈外国人データ〉

外国人の重度腎機能障害患者男女（33～77歳）8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者男女（26～62歳）8例及び各対照として8例ずつの健康成人男女（24～81歳）16例に本剤240mgを食後単回経口投与した時、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者のAUC_{0-∞}は、健康成人に比べてそれぞれ0.79倍及び0.58倍に低下した。

しかし、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者は血漿蛋白結合率も低下する傾向が認められており、血漿蛋白非結合型未変化体のAUC_{0-∞}は、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者とも健康成人の1.06倍及び0.84倍と同程度であった（P057試験）。¹⁶⁾

重度腎機能障害患者と健康成人の薬物動態の比較（外国人）

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
重度腎機能障害患者	2561.1	77206.2	2825.3
健康成人	3778.3	97986.7	2659.6

幾何平均値（n=8）

末期腎疾患患者と健康成人の薬物動態の比較（外国人）

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
末期腎疾患患者	2004.7	42072.4	1570.8
健康成人	2967.0	72992.8	1879.3

幾何平均値（n=8）

注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

6) 肝障害患者〈外国人データ〉

外国人の軽度肝機能障害患者男女（Child-Pughスコア5～6：45～73歳）10例、中等度肝機能障害患者男女（Child-Pughスコア7～9：41～71歳）10例及び各対照として10例ずつの健康成人男女（44～71歳）20例に本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mgを食後経口投与した時、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者のAUC₀₋₂₄は、健康成人に比べて1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった（P056試験）。

軽度肝機能障害患者と健康成人の薬物動態の比較（外国人）

		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日 目	軽度肝機能障害患者	5.0	1983	30248	—
	健康成人	4.0	2328	33934	—
3 日 目	軽度肝機能障害患者	4.0	1950	32604	9.8
	健康成人	4.0	3135	50834	14.7

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値（n=10）

中等度肝機能障害患者と健康成人の薬物動態の比較（外国人）

		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日 目	中等度肝機能障害患者	4.0	2223	33161	—
	健康成人	4.5	2129	30103	—
3 日 目	中等度肝機能障害患者	4.0	2775	48182	14.1
	健康成人	4.0	2656	40972	12.6

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値（n=10）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

日本人の健康成人男性（20～35歳）に本剤125mgを空腹時及び食後（標準的朝食摂取後）に単回経口投与した時、食後投与のC_{max}及びAUC_{0-∞}は空腹時投与に比べて、それぞれ1.08倍及び1.31倍であった（P.36参照）。⁸⁾

健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人）

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4.0	1729 ± 375	35.4 ± 7.5	10.2 ± 2.0
食 後	4.0	1829 ± 647	45.6 ± 14.3	11.4 ± 1.5

平均値 ± 標準偏差、T_{max}のみ中央値

〈参考：外国人データ〉

- ①外国人の健康成人男女（18～43歳）21例に本剤125mg又は80mgを空腹時及び食後（高脂肪食摂取後）に単回経口投与した時、食後投与のC_{max}及びAUC_{0-∞}は空腹時投与に比べて、125mg投与でそれぞれ1.25倍及び1.20倍、80mg投与でそれぞれ1.14倍及び1.09倍であった（P049試験）。¹⁷⁾

健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ（外国人）

	投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
125mg	空腹時	4.0	1003.3	21633.2	11.1
	食後	4.0	1254.7	25897.9	10.3
80mg	空腹時	4.0	657.9	12135.5	11.6
	食後	4.0	749.1	13195.2	10.5

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

- ②上記の外国人の健康成人男性11例及び女性10例に本剤125mg又は80mgを空腹時及び食後に単回経口投与した試験において、本剤の薬物動態の性差を検討した。
その結果、空腹時投与した時の女性のC_{max}及びAUC_{0-∞}は男性に比べて、125mg投与でそれぞれ1.27倍及び0.90倍、80mg投与でそれぞれ1.03倍及び0.84倍であった。

健康成人における空腹時単回経口投与時の薬物動態の性差比較（外国人）

	性別	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
125mg	男性	4.0	893.9	22850.7	10.8
	女性	4.0	1137.4	20580.0	11.4
80mg	男性	3.0	643.1	13257.7	13.2
	女性	4.0	663.6	11076.3	10.3

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

また、食後投与した時の女性のC_{max}及びAUC_{0-∞}は男性に比べて、125mg投与でそれぞれ1.18倍及び0.96倍、80mg投与でそれぞれ1.05倍及び0.91倍であった。

健康成人における食後単回経口投与時の薬物動態の性差比較（外国人）

	性別	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
125mg	男性	4.0	1163.3	26460.8	11.1
	女性	4.5	1369.5	25413.9	9.6
80mg	男性	4.0	728.3	13816.0	11.9
	女性	5.0	759.3	12602.3	9.3

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

〔併用薬の影響〕

① オンダンセトロン〔5-HT₃受容体拮抗型制吐剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女15例に対して、デキサメタゾンを一日に20mg、2～5日目に8mg食後経口投与し、オンダンセトロン32mg[#]を一日に15分間静脈内持続投与した時、本剤を一日に375mg、2～5日目に250mg食後経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のオンダンセトロンのAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて1.15倍であった。¹⁸⁾

#：治験当時の海外での承認用量で現在は変更されており、国内の承認用量とも異なる。

本剤併用時のオンダンセトロンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	1268.3	4.49
アプレピタント併用群	1456.5	5.04

AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

② グラニセトロン〔5-HT₃受容体拮抗型制吐剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女17例に対して、グラニセトロン2mgを一日に食後経口投与した時、本剤を一日に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のグラニセトロンのAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて1.10倍であった。¹⁸⁾

本剤併用時のグラニセトロンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	3.0	9.0	92.2	6.9
アプレピタント併用群	3.0	9.0	101.4	6.5

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

③ パロノセトロン〔5-HT₃受容体拮抗型制吐剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女12例に対して、パロノセトロン0.25mgを一日に単回静脈内投与した時、本剤を一日に125mg、2～3日目に80mg経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のパロノセトロンのAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて1.01倍であった。¹⁹⁾

本剤併用時のパロノセトロンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/L)	AUC _{0-∞} (ng・hr/L)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	0.05	1700	32900	43.0
アプレピタント併用群	0.05	1680	33200	40.0

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

④ドセタキセル〔CYP3A4で代謝される抗悪性腫瘍剤〕〈外国人データ〉

外国人の成人悪性腫瘍患者男女10例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m²を1日目の本剤投与1時間後に1時間静脈内持続投与した群と、本剤非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のドセタキセルのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて、それぞれ0.95倍及び0.96倍であった。²⁰⁾

本剤併用時のドセタキセルの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	0.71	3.53	3.51	10.1
アプレピタント併用群	0.92	3.37	3.39	8.5

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

⑤ビノレルビン〔CYP3A4で代謝される抗悪性腫瘍剤〕〈外国人データ〉

外国人の成人悪性腫瘍患者男女12例に対して、1日目に本剤125mg及びデキサメタゾン12mg食後経口投与、オンダンセトロン32mg静脈内投与[#]、2～3日目に本剤80mg及びデキサメタゾン8mgを食後経口投与、4日目にデキサメタゾン8mgを食後経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に20分間静脈内持続投与した群と、本剤非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のビノレルビンの投与終了時の血漿中濃度（C_{ei}）及びAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて1日目に1.16倍及び1.01倍、8日目に1.18倍及び1.00倍であった。²¹⁾

[#]：治験当時の海外での承認用量で現在は変更されており、国内の承認用量とも異なる。

本剤併用時のビノレルビンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	C _{ei} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	631.9	584.8	21.4
アプレピタント併用群(1日目)	733.3	589.4	17.1
アプレピタント併用群(8日目)	747.6	582.3	18.7

C_{ei}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

⑥パロキセチン〔CYP2D6で代謝され、CYP2D6を阻害する薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女（23～44歳）18例に対して、アプレピタントの錠剤[※]100mgを1日1回4日間、5日目から200mgを1日1回10日間食後経口投与し、パロキセチン20mg1日1回14日間食後経口投与を併用する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。パロキセチン併用群の本剤のAUC₀₋₂₄は、本剤単独投与群に比べて0.73倍に、本剤併用群のパロキセチンのAUC₀₋₂₄は、パロキセチン単独投与群に比べて0.74倍に低下した。

パロキセチン併用時の本剤の薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
アプレピタント単独投与群	4.0	2156	27973
パロキセチン併用群	4.0	1672	20364

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値

本剤併用時のパロキセチンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
パロキセチン単独投与群	4.0	43.51	670.33
アプレピタント併用群	5.0	34.43	497.69

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値

※：本剤の開発初期に使用された剤形で、吸収率が低く錠剤100mgで承認されたカプセル剤85mgと同程度のAUCが得られる。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

⑦ジゴキシシン〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女11例に対して、ジゴキシシン0.25mgを1日1回13日間反復食後経口投与時に、本剤を7日目に125mg、8～11日目に80mg食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のジゴキシシンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、本剤非併用群に比べて7日目に1.04倍及び0.99倍、11日目に1.02倍及び0.93倍であり、尿中排泄量は本剤併用群と非併用群で同様であった。²²⁾

本剤併用時のジゴキシシンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	尿中排泄量 (μg)
7 日 目	アプレピタント非併用群	1.0	1.20	10.6	100.1
	アプレピタント併用群	1.5	1.25	10.5	91.5
11 日 目	アプレピタント非併用群	1.5	1.15	10.6	97.1
	アプレピタント併用群	1.0	1.17	9.9	96.8

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値

〈参考：併用注意に記載の併用薬の影響〉

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」の項（P.58～60）参照

①ケトコナゾール〔CYP3A4を阻害する薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目に本剤125mgを食後経口投与した群と、本剤単独投与群でクロスオーバー試験を実施した。ケトコナゾール併用群の本剤のCmax及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与群に比べて、それぞれ1.52倍及び4.78倍に上昇した。

ケトコナゾール併用時の本剤の薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント単独投与群	8.0	1211	31747	11.5
ケトコナゾール併用群	8.0	1842	151684	38.7

Tmaxは中央値、Cmax、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

②ジルチアゼム〔CYP3A4で代謝され、CYP3A4を中程度阻害する薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の軽度から中等度の成人高血圧症患者男女9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、アプレピタントの錠剤*300mgを1日1回、5日間食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。ジルチアゼム併用群の本剤のAUC₀₋₂₄は、本剤単独投与群に比べて2.00倍に、本剤併用群のジルチアゼムのAUC₀₋₂₄は、ジルチアゼム単独投与群に比べて1.66倍に上昇した。

ジルチアゼム併用時の本剤の薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
アプレピタント単独投与群	6.0	2898.85	53139.86
ジルチアゼム併用群	6.0	5681.02	106187.50

Tmaxは中央値、Cmax、AUC₀₋₂₄は幾何平均値（n=6）

本剤併用時のジルチアゼムの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
ジルチアゼム単独投与群	4.0	306.58	5114.59
アプレピタント併用群	4.0	472.49	8496.53

Tmaxは中央値、Cmax、AUC₀₋₂₄は幾何平均値（n=9）

※：本剤の開発初期に使用された剤形で、吸収率が低く錠剤300mgで承認されたカプセル剤230mgと同程度のAUCが得られる。

③リファンピシン〔CYP3A4を誘導する薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目に本剤375mgを食後経口投与した群と、本剤単独投与群でクロスオーバー試験を実施した。リファンピシン併用群の本剤のCmax及びAUC_{0-∞}は本剤単独投与群に比べて、それぞれ0.38倍及び0.09倍に低下した。

リファンピシン併用時の本剤の薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント単独投与群	4.0	2792	98652	15.1
リファンピシン併用群	3.0	1056	9217	4.9

Tmaxは中央値、Cmax、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

④デキサメタゾン〔CYP3A4で代謝される薬剤〕

i)日本人の母集団薬物動態（PPK）解析

日本人の成人悪性腫瘍患者440例（プラセボ群150例、本剤40/25mg群144例、本剤125/80mg群146例）から得られた1例あたり約2点の血漿中濃度データ（計847点）を対象とした母集団薬物動態（PPK）解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロンとの投与に加え、本剤125mgを経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本剤非併用時に比べて0.53倍に低下した。²³⁾

ii)外国人データ

外国人の健康成人男女12例に対して、1日目にオンダンセトロン32mg[#]を15分間静脈内持続投与に加え、デキサメタゾンを1日目に20mg、2～5日目に8mg食後経口投与した時、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg食後経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のデキサメタゾンのAUC₀₋₂₄は、本剤非併用群に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した。

また、本剤併用群のデキサメタゾンを1日目に12mg、2～5日目に4mgに減量した群のデキサメタゾンのAUC₀₋₂₄は、デキサメタゾン20/8mg投与（本剤非併用）群に比べて1日目に1.29倍、5日目に1.03倍であった。²⁴⁾

#：治験当時の海外での承認用量で現在は変更されており、国内の承認用量とも異なる。

本剤併用時のデキサメタゾンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日 目	デキサメタゾン20/8mg群	2.50	178.7	896.7	3.62
	デキサメタゾン20/8mg+アプレピタント群	2.50	241.7	1943.0	5.41
	デキサメタゾン12/4mg+アプレピタント群	4.00	152.2	1160.4	5.16
5 日 目	デキサメタゾン20/8mg群	1.50	58.1	292.4	3.92
	デキサメタゾン20/8mg+アプレピタント群	2.00	88.2	641.8	5.62
	デキサメタゾン12/4mg+アプレピタント群	1.75	45.9	302.5	5.34

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

⑤メチルプレドニゾン〔CYP3A4で代謝される薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女（20～44歳）10例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与し、メチルプレドニゾン125mgを1日目に10分間静脈内持続投与、2～3日目に40mg食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のメチルプレドニゾンのAUC₀₋₂₄は、本剤非併用群に比べて静脈内投与（1日目）で1.34倍、経口投与（3日目）で2.46倍に上昇した。²⁴⁾

本剤併用時のメチルプレドニゾンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日 目	アプレピタント非併用群	—	—	6822.1	2.0
	アプレピタント併用群	—	—	9122.8	3.5
3 日 目	アプレピタント非併用群	2.0	341.6	1404.8	2.1
	アプレピタント併用群	2.5	498.9	3462.1	3.7

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC₀₋₂₄は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

⑥ミダゾラム〔CYP3A4で代謝される薬剤〕〈外国人データ〉

- i) 外国人の健康成人男性8例に対して、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg食後経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、本剤併用時のミダゾラムのAUC_{0-∞}は、本剤投与前に比べて1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。²⁵⁾

本剤併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント投与前	1.0	8.1	23.0	1.69
アプレピタント併用時 (1日目)	1.0	11.8	52.1	3.27
アプレピタント併用時 (5日目)	1.0	15.7	75.7	3.32

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

- ii) 外国人の健康成人男女12例に対して、ミダゾラム2mgを静脈内投与し、1時間前に本剤125mgを空腹時経口投与した群と、非投与群でクロスオーバー試験を実施した。本剤併用群のミダゾラムのAUC_{0-∞}は、本剤非併用群に比べて1.47倍に上昇した。²⁶⁾

本剤併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
アプレピタント非併用群	0.15	59.7	75.0	3.7
アプレピタント併用群	0.14	71.8	110.3	5.2

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

- iii) 外国人の健康成人男女12例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与する二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験を実施した。本剤併用群のミダゾラムの投与前に対するAUC_{0-∞}比は、本剤非併用群（12例）に比べて4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった。²⁷⁾

本剤併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ (外国人)

		アプレピタント非併用群	アプレピタント併用群
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	投与前	72.7	70.2
	4日目	76.9	92.5
	8日目	73.7	57.4
	15日目	72.5	67.6
C _{max} (ng/mL)	投与前	134	116
	4日目	124	85
	8日目	112	105
	15日目	120	113

幾何平均値

⑦ワルファリン〔CYP2C9で代謝される薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女11例に対して、ワルファリンを反復投与時に、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験を実施した。本剤併用群の3日目のS(-)-ワルファリン及びR(+)-ワルファリンのAUC₀₋₂₄は、本剤非併用群（12例）に比べて有意な変化は認められなかった。

本剤併用時のワルファリンの薬物動態パラメータ（外国人）

		S(-)-ワルファリン		R(+)-ワルファリン	
		アプレピタント 非併用群	アプレピタント 併用群	アプレピタント 非併用群	アプレピタント 併用群
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	投与前	9789	9523	13173	14020
	3日目	9993	9370	13178	14547
C _{max} (ng/mL)	投与前	529	517	689	718
	3日目	543	512	687	749

幾何平均値

しかし、本剤投与8日目に、本剤併用群のS(-)-ワルファリン血漿中濃度のトラフ値は、本剤非併用群に比べて0.66倍に低下し、INRは本剤投与前に比べて0.86倍に低下した。²⁸⁾

本剤併用群のワルファリン血漿中濃度のトラフ値及びINR（外国人）

	S(-)-ワルファリン	R(+)-ワルファリン	INR
1日目	0.99	1.08	—
2日目	1.04	1.12	0.99
3日目	1.02	1.18	1.01
4日目	0.94	1.08	1.00
5日目	0.81	1.03	1.00
6日目	0.76	1.02	0.96
7日目	0.67	0.91	0.90
8日目	0.66	0.96	0.86

S(-), R(+)-ワルファリン：本剤併用群の本剤非併用群に対する比、INR：投与前値との比

⑧トルブタミド〔CYP2C9で代謝される薬剤〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女12例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与し、トルブタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間試験を実施した。本剤併用群のトルブタミドの投与前に対するAUC_{0-∞}比は、本剤非併用群（12例）に比べて4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下した。²⁷⁾

本剤併用時のトルブタミドの薬物動態パラメータ（外国人）

		アプレピタント非併用群	アプレピタント併用群
		AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	投与前
	4日目	738	471
	8日目	722	432
	15日目	778	549
C _{max} (ng/mL)	投与前	47.6	43.3
	4日目	44.9	42.2
	8日目	48.3	40.9
	15日目	47.4	41.3

幾何平均値

⑨エチニルエストラジオール・ノルエチステロン〔経口避妊薬〕〈外国人データ〉

外国人の健康成人女性19例に対して、経口避妊剤（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）を21日間反復投与時に、本剤125mgを8日目に、80mgを9～10日目に、デキサメタゾン12mgを8日目に、8mgを9～11日目に経口投与し、オンダンセトロン32mg[#]を8日目に静脈内投与する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。本剤非併用群に比べて、10日目に本剤併用群のエチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUC₀₋₂₄は1.05倍であった。

#：治験当時の海外での承認用量で現在は変更されており、国内の承認用量とも異なる。

本剤併用時のエチニルエストラジオール及び
ノルエチステロンの薬物動態パラメータ（外国人）

薬 剤	エチニルエストラジオール		ノルエチステロン	
	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
アプレピタント非併用群	101.0	1139.0	18.0	128.0
アプレピタント併用群	81.0	897.0	15.0	130.0

中央値

また、本剤併用群では9日目から21日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値は、本剤非併用群に比べて、最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。

本剤併用群のエチニルエストラジオール及び
ノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値（外国人）

	エチニルエストラジオール	ノルエチステロン
9日目	0.88	1.02
10日目	0.73	0.93
11日目	0.57	0.89
12日目	0.45	0.68
13日目	0.39	0.56
14日目	0.38	0.50
15日目	0.39	0.45
16日目	0.36	0.43
17日目	0.44	0.51
18日目	0.37	0.44
19日目	0.36	0.40
20日目	0.39	0.45
21日目	0.42	0.46

本剤併用群の本剤非併用群に対する比

(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

国内第Ⅱ相試験の成人悪性腫瘍患者290例（557時点）と国内第Ⅰ相試験の健康成人25例（340時点）の計897時点の血漿中濃度を解析対象として、母集団薬物動態（PPK）解析を行った。NONMEM*によるPPK解析には、ラグタイムのある1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルを用い、体重、年齢、性別、飲酒歴*、喫煙歴、AST（GOT）、ALT（GPT）、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、血中尿素窒素、CYP3A4阻害剤併用の有無、患者と健康成人の別と本剤の経口クリアランス（CL/F）との関係を評価した。²³⁾

※：患者のみ

母集団パラメータ	推定値（95%信頼区間）	個体間変動
経口クリアランス（L/hr）	1.54（1.31～1.77）	53.9%
見かけの分布容積（L）	72.1（68.2～76.0）	21.0%
吸収速度定数（hr ⁻¹ ）	0.893（0.711～1.08）	141%
吸収のラグタイム（hr）	0.295（0.205～0.385）	—
個体内変動	27.7%	—

各共変量が本剤の経口クリアランス（CL/F）に及ぼす影響は以下のようであった。

- ①体重の影響：体重の増加に伴い上昇した。国内第Ⅱ相試験における体重の90%信頼区間の下限値（42kg）と上限値（76kg）のCL/Fを比較すると、国内第Ⅱ相試験における標準的な体重（57.9kg）に比べ、それぞれ24%低値及び26%高値を示した。
- ②年齢の影響：加齢に伴い低下した。国内第Ⅱ相試験における年齢の90%信頼区間（45歳）と上限値（74歳）のCL/Fを比較すると、国内第Ⅱ相試験における標準的な年齢（63歳）に比べ、それぞれ13%高値及び6%低値を示した。
- ③肝機能障害（ALT）の影響：ALT値の上昇に伴い低下した。国内第Ⅱ相試験における標準的なALT値（17 IU/L）と90%信頼区間の上限値（46 IU/L）のCL/Fを比較すると、上限値におけるCL/Fは標準値のそれより15%低値を示した。
- ④腎機能障害（BUN）の影響：BUN値の上昇に伴い上昇した。国内第Ⅱ相試験における標準的なBUN値（14.0mg/dL）と90%信頼区間の上限値（20.3mg/dL）のCL/Fを比較すると、上限値におけるCL/Fは標準値のそれより18%高値を示した。
- ⑤その他の共変量の影響：性別、飲酒歴、喫煙歴、AST、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、CYP3A4阻害剤併用の有無、患者と健康成人の別は、アプレピタントの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

以上、PPK解析より承認用量（125/80mg）のアプレピタントを投与したときの経口クリアランス（CL/F）は、体重、年齢、肝機能パラメータ及び腎機能パラメータの影響を受けることが明らかとなったが、これらのうち最も影響の大きい体重においても、その影響の程度は30%以内であり、経口クリアランス（CL/F）の個体間変動と比較して小さいことから、これらの共変量の影響は小さいと判断した。

* NONMEM（Nonlinear Mixed Effect Model）はカリフォルニア大学サンフランシスコ校の the NONMEM Projectが開発した解析ソフトである。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第Ⅱ相試験の成人悪性腫瘍患者290例（557時点）と国内第Ⅰ相試験の健康成人25例（340時点）の計897時点の血漿中濃度を解析対象として、ラグタイムのある1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルを用い、NONMEMによる母集団薬物動態（PPK）解析を行った。²³⁾

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態（PPK）解析より求めた吸収速度定数（ka）は0.893 hr⁻¹であった。²³⁾

(3) バイオアベイラビリティ〈外国人データ〉

外国人の健康成人男女（18～43歳）21例に、¹³C, ¹⁵N-アプレピタント2mgを空腹時に4時間静脈内持続投与し、同時に本剤125mg又は80mgを単回経口投与した時、バイオアベイラビリティ（B.A.）はそれぞれ59%及び67%であった（P049試験）。¹⁷⁾

健康成人における経口投与時及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ（外国人）

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	B.A. (%)
125mg経口投与	4.0	1003.3	21633.2	11.1	59% (n=20)
2mg静脈内投与	4.0	34.2	560.3	9.4	
80mg経口投与	4.0	657.9	12135.5	11.6	67% (n=18)
2mg静脈内投与	4.0	31.3	461.9	9.8	

T_{max}は中央値、C_{max}、AUC_{0-∞}は幾何平均値、T_{1/2}は調和平均値

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

母集団薬物動態（PPK）解析より求めた経口クリアランス（CL/F）は1.54 L/hrであった。²³⁾

(6) 分布容積

母集団薬物動態（PPK）解析より求めた見かけの分布容積（Vd/F）は72.1 Lであった。²³⁾

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いた*in vitro*における³H-アプレピタントの血漿蛋白結合率（限外濾過法）は、0.01、0.1、1及び10μg/mLの濃度で99.6～99.7%であり、濃度の増加に伴う蛋白結合率の変化は認められなかった。また、主結合蛋白はアルブミンであると考えられた。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

日本人の健康成人男性（23～55歳）8例、外国人の健康成人男性（20～56歳）11例に本剤15mg（日本人2例、外国人2例）、40mg（日本人2例、外国人2例）、80mg（日本人1例、外国人4例）、125mg（日本人1例、外国人1例）及び160mg（日本人2例、外国人2例）を食後に1日1回41～47日間反復経口投与した。本剤の投与前及び最終投与24時間後に、最大170ng（総放射能 最大130MBq）のトレーサーを静脈内投与し、陽電子放射断層撮影（PET）走査を行った。本剤投与前のPET走査の結果、日本人及び外国人のいずれにおいてもNK1受容体の発現は線条体で高く、小脳で低かった。本剤の最終投与24時間後では、線条体中NK1受容体の占有率は、本剤の血漿中濃度の上昇に伴い上昇した。線条体中NK1受容体を90%占有するときの本剤の血漿中濃度は、日本人と外国人で有意な差は認められず（F検定、 $p=0.256$ ）、331.1ng/mLと推定された（P075試験）。²⁹⁾

一方、日本人の成人悪性腫瘍患者男女10例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、血漿中濃度のトラフ値は1,020～1,410ng/mLで、投与期間を通じて血漿中濃度の変動は小さかった（P.37参照）。上記PET試験において得られた血漿中濃度と線条体中NK1受容体占有率の関係に基づき、血漿中濃度のトラフ値における線条体中NK1受容体占有率を推定した結果、93.8～94.6%と推定され、本剤125/80mgの用量で経口投与することで投与期間を通じて線条体中NK1受容体をほぼ完全に占有することが可能であると考えられた。

〈参考〉

¹⁴C-アプレピタント5mg/kgを絶食下で雄ラットに単回経口投与し、本剤の作用部位である中枢神経系（大脳、小脳、延髄及び脊髄）における組織/血漿中放射能濃度比の最高値は1.29～2.03（P.53参照）であり、本剤は血液—脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

10週齢の妊娠ラットを用い、アプレピタント125、250、500及び1,000mg/kgを妊娠6～20日まで反復経口投与し、妊娠20日目の母体の血漿中濃度を測定した。用量を増加しても曝露量は増大せず母体のCmax及びAUCは125mg/kgでプラトーに達した。また、投与4時間後の胎児血漿中濃度は、各用量の母体血漿中濃度の10～14%であった。

	アプレピタント (mg/kg s.i.d.)			
	125	250	500	1000
胎児血漿中濃度 (μg/mL)	0.166	0.142	0.131	0.219
母体血漿中濃度 (μg/mL)	1.41	1.37	1.25	1.58
血漿中濃度比 (胎児/母体)	0.118	0.104	0.105	0.139

平均値 (n=4)

24週齢の妊娠ウサギを用い、アプレピタント5及び25mg/kgを妊娠7～21日まで反復経口投与し、妊娠21日目の母体及び胎児の血漿中濃度を測定すると、投与4時間後の胎児血漿中濃度は、各用量の母体血漿中濃度の34～56%であった。

	アプレピタント (mg/kg s.i.d.)	
	5	25
胎児血漿中濃度 (μg/mL)	0.0820	0.790
母体血漿中濃度 (μg/mL)	0.238	1.40
血漿中濃度比 (胎児/母体)	0.345	0.564

平均値 (n=4)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

10週齢の授乳ラットを用い、アプレピタント 125mg/kgを妊娠15日～哺育14日まで反復経口投与し、哺育14日目の投与2時間後に母体血漿中濃度及び乳汁中濃度を測定すると、乳汁中濃度は母体血漿中濃度の85.5%であり、高い乳汁移行性が認められた。

乳汁中濃度 (μg/mL)	1.36 ± 0.272
母体血漿中濃度 (μg/mL)	1.59 ± 0.318
濃度比 (乳汁 / 血漿)	0.855

平均値 ± 標準誤差 (n = 4)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

絶食下の雄ラットに¹⁴C-アプレピタントを5mg/kgで単回経口投与すると、組織中放射能濃度は約半数の組織で投与4時間後に最高濃度を示した後、時間の経過とともに消失した。中枢神経系(大脳、小脳、延髄及び脊髄)における組織/血漿中放射能濃度比の最高値は1.29～2.03であった。

ラット単回経口投与後の各組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g又はmL)				
	30分後	4時間後	24時間後	48時間後	72時間後
血漿	141 ± 4	666 ± 101	186 ± 1	59.9 ± 6.1	30.5 ± 6.2
血液	114 ± 6	531 ± 77	175 ± 4	69.7 ± 6.5	42.7 ± 18.3
大脳	41.7 ± 5.9	589 ± 156	242 ± 26	73.2 ± 12.9	25.3 ± 9.2
小脳	42.5 ± 4.6	519 ± 168	240 ± 35	69.1 ± 13.3	26.2 ± 6.7
延髄	38.7 ± 7.7	696 ± 143	330 ± 31	90.4 ± 17.5	35.2 ± 8.6
脊髄	31.0 ± 5.6	704 ± 127	377 ± 36	103 ± 19	53.7 ± 33.1
下垂体	1470 ± 960	18400 ± 24900	1560 ± 900	138 ± 76	104 ± 7
眼球	46.2 ± 4.4	460 ± 81	137 ± 9	45.0 ± 9.0	21.7 ± 4.4
ハーダー氏腺	140 ± 10	5640 ± 1070	3960 ± 490	1020 ± 80	326 ± 98
甲状腺	660 ± 153	5160 ± 4600	1060 ± 210	278 ± 38	169 ± 24
気管	107 ± 20	1090 ± 210	314 ± 47	96.3 ± 16.9	48.5 ± 24.9
顎下腺	399 ± 24	4960 ± 1300	756 ± 31	220 ± 37	98.3 ± 20.5
胸腺	113 ± 25	2060 ± 370	450 ± 28	172 ± 17	94.2 ± 2.1
食道	17900 ± 28600	1430 ± 150	291 ± 9	90.5 ± 12.9	41.2 ± 8.5
心臓	606 ± 61	3550 ± 1120	656 ± 60	203 ± 36	88.5 ± 18.8
肺	955 ± 87	4190 ± 360	747 ± 21	228 ± 44	105 ± 27
肝臓	7110 ± 410	14700 ± 3300	2610 ± 90	1110 ± 190	601 ± 115
腎臓	876 ± 76	5590 ± 1450	1080 ± 40	338 ± 58	165 ± 38
副腎	1460 ± 100	9830 ± 1610	1530 ± 90	461 ± 38	236 ± 42
脾臓	383 ± 21	2550 ± 410	725 ± 88	348 ± 38	233 ± 19
膵臓	639 ± 343	5620 ± 1630	953 ± 79	278 ± 63	107 ± 23
白色脂肪	102 ± 25	2870 ± 310	2550 ± 260	856 ± 60	352 ± 117
褐色脂肪	238 ± 38	5550 ± 1620	1630 ± 40	481 ± 45	227 ± 58
骨格筋	89.5 ± 9.6	1770 ± 550	300 ± 35	83.9 ± 12.3	34.1 ± 10.5
大腿骨	21.3 ± 20.4	408 ± 188	56.3 ± 35.9	28.4 ± 7.4	11.8 ± 10.4
骨髄	536 ± 118	5100 ± 740	648 ± 13	207 ± 18	119 ± 11
皮膚	74.5 ± 10.7	1170 ± 200	279 ± 31	100 ± 17	50.2 ± 13.0
大動脈	784 ± 588	2300 ± 1650	341 ± 93	100 ± 30	26.2 ± 22.7

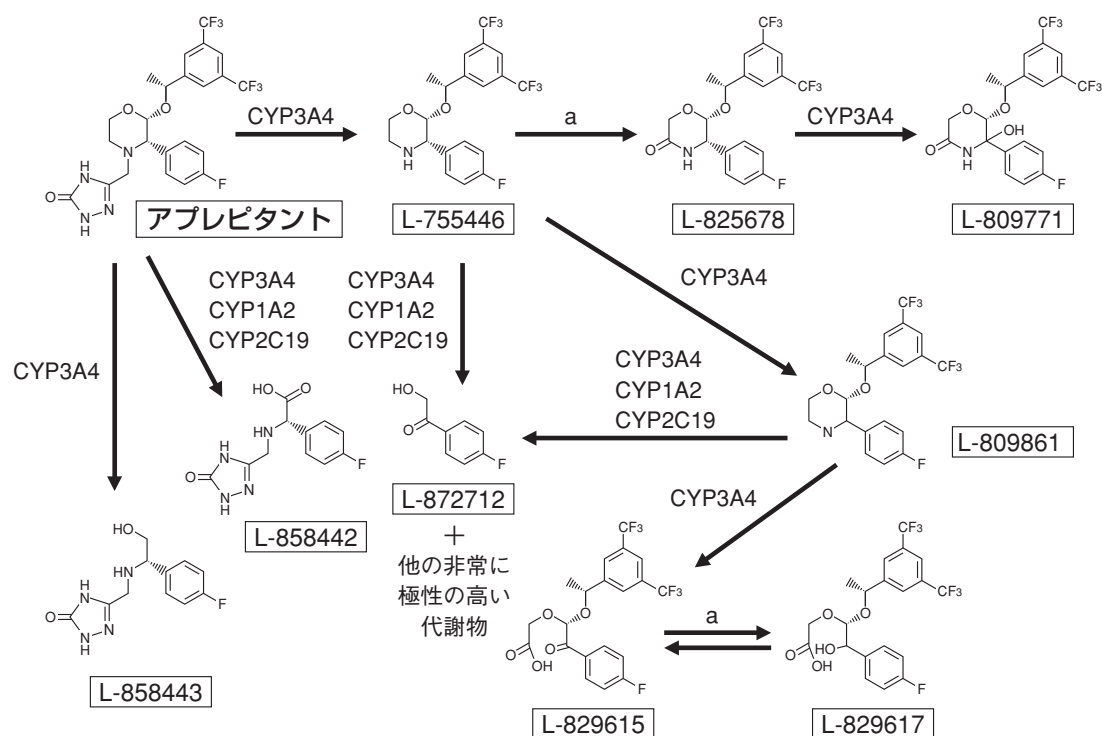
リンパ節(腸間膜)	702 ± 388	3060 ± 520	708 ± 11	278 ± 52	162 ± 26
精 巢	22.6 ± 3.6	543 ± 103	397 ± 32	101 ± 19	37.1 ± 12.4
精巢上体	37.2 ± 4.4	1070 ± 120	904 ± 7	223 ± 1	84.1 ± 22.6
前立腺	117 ± 14	3220 ± 370	873 ± 153	266 ± 45	151 ± 73
精 囊	55.2 ± 5.9	1060 ± 250	250 ± 9	88.9 ± 18.4	38.1 ± 22.4
胃	47800 ± 43900	4130 ± 1070	481 ± 70	174 ± 28	70.6 ± 16.9
十二指腸	26700 ± 13300	4240 ± 1360	736 ± 103	190 ± 30	76.7 ± 19.8
小 腸	20600 ± 4300	13800 ± 1900	1180 ± 140	264 ± 49	96.9 ± 30.7
盲 腸	242 ± 33	9690 ± 6740	1140 ± 310	272 ± 102	91.8 ± 33.9
大 腸	229 ± 89	3180 ± 1530	740 ± 192	171 ± 17	67.8 ± 13.5
膀胱	149 ± 54	2130 ± 880	1550 ± 440	705 ± 250	1040 ± 220

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路〈外国人データ〉

本剤は広範な代謝を受ける。外国人の健康成人男性(28~45歳)8例に、¹⁴C-アプレピタント300mg(放射エネルギー約86 μCi)を空腹時に単回経口投与した時、投与72時間後までの血漿中放射能の約23%が未変化体であり、ヒト血漿中には活性が弱い7種類の代謝物が同定されている(P013C1試験)。本剤は主にO-脱アルキル化されてモルホリン開環体であるL-858442及びL-858443を生成する経路と、N-脱アルキル化されて脱トリアゾロン体であるL-755446を生成する経路で代謝され、次のような代謝物・代謝経路が推定された。



a : CYP 以外の酵素が関与すると考えられる反応

アプレピタントの AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	総放射能の AUC ₀₋₇₂ (ng eq·hr/mL)	アプレピタント/総放射能 (90%信頼区間)
5218	22302	0.23 (0.21 - 0.26)

幾何平均値 (n=8)

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、³H-アプレピタントの代謝はCYP3A4阻害剤 (ケトコナゾール) によって阻害されたが、CYP1A2阻害剤、CYP2C9阻害剤、CYP2D6阻害剤及びCYP2E1阻害剤では阻害されなかった。また、ヒトCYP発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、¹⁴C-アプレピタントは組換えヒトCYP3A4、CYP1A2及びCYP2C19により代謝されたことから、本剤は主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1による代謝は受けないと考えられた。³⁰⁾

また、本剤は軽度から中程度の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。

(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

ヒトにおける本剤の主要代謝物である脱トリアズロン体 (L-755446) は、ヒトNK₁受容体に対して本剤と同様に特異的な阻害を示したが、その活性 (IC₅₀値) は本剤の1/5であった。

また、他の6種類の代謝物のヒトNK₁受容体に対する阻害活性 (IC₅₀値) は、本剤の1/17~1/8,800であった。

アプレピタント及び代謝物のヒトNK₁受容体に対するIC₅₀

	IC ₅₀ (nmol/L)	n 数
アプレピタント	0.1 ± 0.07	5
L-755446	0.5 ± 0.07	4
L-809861	10 ± 1	3
L-809771	30 ± 5	3
L-825678	1.7 ± 1.6	4
L-829615	880 ± 360	3
L-829617	18 ± 5	3
L-829674	3.6 ± 0.3	3

平均値 ± 標準偏差

(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 (外国人データ)

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

(2) 排泄率

糞中85.6%、尿中4.7% (下記参照)

(3) 排泄速度

外国人の健康成人男性 (28~45歳) 8例に、¹⁴C-アプレピタント300mg (放射能量約86μCi) を空腹時に単回経口投与した時、投与後10日間で投与量の4.7%が尿中に、85.6%が糞中に排泄された (P013C1試験)。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

7. トランスポーターに関する情報

Caco-2細胞、KB-V1細胞（P-糖蛋白を過剰発現させた細胞）、KB-3-1細胞（KB-V1細胞の親株）、L-MDR1細胞（ヒトMDR1を導入した細胞）又はL-mdr1a（マウスmdr1aを導入した細胞）を用いた経細胞輸送能又は細胞内蓄積量の検討で、³H-アプレピタントはP-糖蛋白の基質であった（*in vitro*）。

また、Caco-2細胞、KB-V1細胞及びKB-3-1細胞を用いてP-糖蛋白の基質である³H-ビンブラスチンの輸送に対する影響が検討され、Caco-2細胞においてアプレピタントはP-糖蛋白を阻害したが、阻害能（10 μ mol/Lで36%の阻害率）はP-糖蛋白阻害剤として知られているシクロスポリンA及びベラパミルと比較して弱く、KB-V1細胞及びKB-3-1細胞における³H-ビンブラスチンの細胞内取込量に対し、アプレピタント（2及び10 μ mol/L）はほとんど阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

外国人の末期腎疾患患者男女（26～62歳）8例に、血液透析を開始する4時間前及び48時間前に本剤240mgを食後単回経口投与した時、血液透析は本剤のAUC_{0-∞}に有意な影響を及ぼさなかった（P057試験）。¹⁶⁾

投与時点	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
血液透析開始4時間前	41125.1
血液透析開始48時間前	42072.4

幾何平均値

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(3) 直接血液灌流

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）

- (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）

（解説）

- (1) 薬剤を使用する上での一般的な注意として、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は禁忌とした。本剤又はホスアプレピタントメグルミン投与により全身発疹、潮紅、血管浮腫、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック、アナフィラキシーや、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の症例も報告されている（P.62参照）。
- (2) 「7. 相互作用」(1) 併用禁忌の項（P.59）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

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。（「臨床成績」の項参照）

（解説）

V. 治療に関する項目「1. 効能又は効果」の項（P.9）参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (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。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃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」、「薬物動態」及び「臨床成績」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。

（解説）

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」の項（P.9～11）参照。

5. 慎重投与内容とその理由

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。（「薬物動態」の項参照）〕

（解説）

重度肝機能不全（Child-Pughスコア>9）患者における本剤の使用経験はなく、本剤は主に肝で代謝されるため血中濃度が高くなる可能性があることから、重度の肝障害のある患者には、状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、海外での臨床試験において、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mgを1日1回経口投与した際に、成人の軽度肝機能障害患者（Child-Pughスコア5～6）では、健康成人に比べてAUCが1日目は11%、3日目には36%低値を示した。また、成人の中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）では、AUCが1日目は10%、3日目には18%高値を示したことより、軽度から中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア5～9）における本剤のAUCは、健康成人に比べて大きく変化しないことが報告されている（P.40参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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）

（解説）

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4によって代謝される。一方、本剤はCYP3A4の阻害作用並びに誘導作用、CYP2C9の誘導作用も有している。そのため、本剤はCYP3A4を阻害する薬剤、CYP3A4又はCYP2C9で代謝される薬剤と併用した際に薬物相互作用を起こす可能性があり、一部の薬剤については、海外の臨床薬理試験の結果から相互作用が確認されている。したがって、本剤を投与する際には薬物相互作用に十分注意して投与すること（「7. 相互作用」の項（P.59）参照）。

(2) 本剤は薬物代謝酵素CYP2C9の誘導作用を有している。海外の臨床薬理試験において、ワルファリン反復投与している健康成人に、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mgを1日1回経口投与した際、本剤非併用群に比べて8日目にはS(-)-ワルファリン（CYP2C9の基質）の血漿中のトラフ濃度が34%低下し、プロトロンビン時間（INR；国際標準化比）は14%低下した。したがって、ワルファリン療法を施行している患者では本剤の投与開始から2週間、特に7日目から10日目に血液凝固状態に関して綿密に観察すること（P.48参照）。

(3) 本剤又はホスアプレピタントメグルミンにおいて、潮紅、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等の症状のショック、アナフィラキシーが報告されていることから、本剤投与時には患者の観察を十分に行い、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。

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。（「薬物動態」の項参照）

（解説）

VII. 薬物動態に関する項目「5. 代謝」 (2) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種（P.55）を参照。

(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 オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒 1%	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。

（解説）

本剤は薬物代謝酵素CYP3A4の阻害作用を有するため、CYP3A4で代謝される薬剤が併用された場合には、その薬剤の代謝が阻害され効果が増強されるおそれがある。ピモジドは血中濃度の上昇により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り、併用禁忌とした。なお、本剤の海外の添付文書には「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、ピモジドに加えてテルフェナジン、アステミゾール、シサプリドが同様の理由で記載されているが、国内では既に承認整理済で市販されていない薬剤のため記載していない。

(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。（「薬物動態」の 項参照）	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。（「薬物 動態」の項参照）	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。（「薬物動態」の項参照）	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 促進される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。(「薬物動態」の項参照)	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。(「薬物動態」の項参照)	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。(「薬物動態」の項参照)	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。

(解説)

①CYP3A4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)

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤と併用した場合には、本剤の代謝が阻害され効果が増強されるおそれがあることから、CYP3A4を阻害する代表的な薬剤を示し、本剤とこれらの薬剤とは併用注意とした。

〈参考〉

海外での臨床試験において、強力なCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール400mgを健康成人に1日1回10日間反復投与し、投与5日目に本剤125mgを食後経口投与した際、本剤のCmax及びAUCは、本剤単独投与群に比べて、それぞれ1.52倍及び4.78倍に上昇したことが報告されている (P.45参照)。

②ジルチアゼム

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、また、CYP3A4の阻害作用を有する。一方、ジルチアゼムもCYP3A4で代謝され、CYP3A4を中程度阻害するため、本剤とジルチアゼムとの併用により、両薬剤の代謝が競合的に阻害され、両薬剤の曝露量がともに増大するおそれがあることから、本剤とは併用注意とした。

〈参考〉

海外での臨床試験において、軽度から中等度の成人高血圧症患者を対象に、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、本剤の錠剤300mg (本剤の開発初期に使用された剤形で、吸収率が低く承認されたカプセル剤230mgと同程度のAUCが得られる錠剤) を1日1回、5日間併用した際、本剤のAUCは本剤単独投与群に比べて2.00倍上昇し、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与群に比べて1.66倍上昇したことが報告されている (P.45参照)。なお、心電図、心拍数、血圧の変化について、ジルチアゼム単独投与群を上回る臨床的に重要な変化は認められなかった。

③CYP3A4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）

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4を誘導する薬剤と併用した場合には、本剤の代謝が促進され効果が減弱するおそれがあることから、CYP3A4を誘導する代表的な薬剤を示し、本剤とこれらの薬剤とは併用注意とした。

〈参考〉

海外での臨床試験において、CYP3A4を誘導する薬剤リファンピシン600mgを健康成人に1日1回14日間反復投与し、投与9日目に本剤375mgを食後経口投与した際、本剤のCmax及びAUCは、本剤単独投与群に比べて、それぞれ0.38倍及び0.09倍に低下したことが報告されている（P.45参照）。

④CYP3A4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）

本剤は薬物代謝酵素CYP3A4の阻害作用を有するため、CYP3A4で代謝される薬剤と併用した場合には、これらの薬剤の代謝が阻害され効果が増強されるおそれがある。したがって、これらの薬剤、特に併用されることが多いデキサメタゾン等のコルチコステロイドと併用する場合には、必要に応じてこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。

〈参考〉

海外での臨床試験において、本剤とCYP3A4で代謝される薬剤であるデキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、ミダゾラムとの併用で、これらの薬剤のAUCが上昇したことが報告されている。また、メチルプレドニゾロン、ミダゾラム相互作用試験では、静注剤よりも経口剤の方がその影響は大きかった（P.46～47参照）。

なお、CYP3A4で代謝される抗悪性腫瘍剤であるドセタキセル及びビノレルビンでは、これらの薬剤のAUC等に本剤の影響は認められなかったことが報告されている（P.43参照）。また、CYP3A4で代謝される5-HT₃受容体拮抗型制吐剤であるオンダンセトロン及びグラニセトロンでも、これらの薬剤のAUCに本剤の影響は認められなかったことが報告されている（P.42参照）。

⑤CYP2C9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）

本剤は薬物代謝酵素CYP2C9の誘導作用を有するため、CYP2C9で代謝される薬剤と併用した場合には、これらの薬剤の代謝が促進され、効果が減弱するおそれがあることから、CYP2C9で代謝される代表的な薬剤を示し、本剤とこれらの薬剤とは併用注意とした。

〈参考〉

海外での臨床試験において、健康成人に本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg食後経口投与し、CYP2C9で代謝される薬剤トルブタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に食後経口投与した際、トルブタミドの投与前に対するAUC比は、本剤非併用群に比べて4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下したことが報告されている（P.48参照）。

ワルファリンについては「**6. 重要な基本的注意**」の項（2）（P.58）参照。

⑥ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）

エチニルエストラジオール及びノルエチステロン含有の経口避妊薬を投与中の成人女性に本剤を投与した海外の臨床試験において、これらの薬剤の血中濃度の低下が報告されている。機序は不明だが、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進すると考えられ、本剤の最終投与から最大28日間まで影響することが示唆されている。したがって、本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、ホルモン避妊法の有効性が低下する可能性があるため、代替避妊法又は補助的避妊法の考慮をする必要があり、本剤とは併用注意とした（P.49参照）。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された臨床試験において、318例中135例（42.5％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものはしゃっくり42例（13.2％）、ALT（GPT）上昇39例（12.3％）、便秘32例（10.1％）、食欲不振21例（6.6％）、AST（GOT）上昇21例（6.6％）、尿蛋白17例（5.3％）及びBUN上昇15例（4.7％）等であった。（承認時）特定使用成績調査では副作用集計の対象となった2,988例中316例（10.6％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。（再審査終了時）

〈小児〉

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、22例中7例（31.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは血小板数減少4例（18.2％）、白血球数減少4例（18.2％）、好中球数減少4例（18.2％）、リンパ球数減少4例（18.2％）等であった。（用法・用量追加時）特定使用成績調査では副作用集計の対象となった112例中21例（18.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。（再審査終了時）

（解説）

がん化学療法を施行される成人及び12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、本剤投与中に発現した副作用の一覧を「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」(P.64～66) に示す。なお、治験責任医師により治験薬との因果関係が5段階のうち「明らかに関連あり (Definite)」、「多分関連あり (Probable)」、「関連ないともいえない (Possible)」、「関連ありそうにない (Unlikely)」と判定された有害事象を副作用として集計した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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) (いずれも頻度不明[※]) 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 (頻度不明[※]) 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 (いずれも頻度不明[※]) 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）

※：頻度不明は自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

（解説）

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)

海外及び国内において、皮膚粘膜眼症候群が報告されている。皮膚粘膜眼症候群は、重篤な転帰に至ることが考えられることから、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

海外及び国内において、穿孔性十二指腸潰瘍が報告されており、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

海外及び国内において、全身発疹、潮紅、血管浮腫、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック、アナフィラキシーが報告されている。ショック、アナフィラキシーは、重篤な転帰に至ることが考えられることから、観察を十分に行い、このような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。

(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。			
	5～15%未満	5%未満	頻度不明※
皮膚		発疹、瘙痒	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、ざ瘡
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)の上昇	アルカリホスファターゼ、 γ -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

※：頻度不明は自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

(解説)

がん化学療法を施行される成人及び12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において報告された、主な副作用（臨床検査値の異常を含む）を記載した。なお、国内市販後の自発報告又は海外において認められた副作用は、頻度不明として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) Ver.14.0で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

	国内臨床試験		合 計
	成 人	小 児	
調査症例数	318例	22例	340例
副作用発現症例数 (%)	135例 (42.45)	7例 (31.82)	142例 (41.76)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
心臓障害	6例 (1.89)	—	6例 (1.76)
動 悸	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
不整脈	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
洞性不整脈	2件 (0.63)	—	2件 (0.59)
心房細動	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
心室性期外収縮	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
耳及び迷路障害	1例 (0.31)	—	1例 (0.29)
回転性めまい	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
眼障害	1例 (0.31)	—	1例 (0.29)
眼充血	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
胃腸障害	51例 (16.04)	3例 (13.64)	54例 (15.88)
腹部不快感	4件 (1.26)	—	4件 (1.18)
腹 痛	—	1件 (4.55)	1件 (0.29)
上腹部痛	3件 (0.94)	—	3件 (0.88)
便 秘	32件 (10.06)	1件 (4.55)	33件 (9.71)
下 痢	12件 (3.77)	—	12件 (2.94)
悪 心	8件 (2.52)	2件 (9.09)	10件 (0.59)
レッチング	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
嘔 吐	3件 (0.94)	1件 (4.55)	4件 (1.18)
消化不良	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
腹部膨満	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
逆流性食道炎	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
口内炎	5件 (1.57)	—	5件 (1.47)
一般・全身障害及び投与部位の状態	21例 (6.60)	2例 (9.09)	23例 (6.76)
倦怠感	11件 (3.46)	2件 (9.09)	13件 (3.82)
疲 労	7件 (2.20)	—	7件 (2.06)
発 熱	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
浮 腫	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
顔面浮腫	2件 (0.63)	—	2件 (0.59)
口 渴	2件 (0.63)	—	2件 (0.59)
注射部位紅斑	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
肝胆道系障害	1例 (0.31)	—	1例 (0.29)
胆嚢炎	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
感染症及び寄生虫症	—	1例 (4.55)	1例 (0.29)
胃腸炎	—	1件 (4.55)	1件 (0.29)
臨床検査	71例 (22.33)	6例 (27.27)	77例 (22.65)
AST (GOT) 増加	21件 (6.60)	2件 (9.09)	23件 (6.76)
ALT (GPT) 増加	39件 (12.26)	2件 (9.09)	41件 (12.06)
γ-GTP 増加	9件 (2.83)	1件 (4.55)	10件 (2.94)
血中ビリルビン増加	3件 (0.94)	—	3件 (0.88)
血中アルカリホスファターゼ増加	5件 (1.57)	—	5件 (1.47)
血中乳酸脱水素酵素増加	1件 (0.31)	—	1件 (0.29)
血中尿素増加	15件 (4.72)	2件 (9.09)	17件 (5.00)
血中尿素減少	2件 (0.63)	—	2件 (0.59)

	国内臨床試験		合 計
	成 人	小 児	
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
臨床検査	71例(22.33)	6例(27.27)	77例(22.65)
血中クレアチニン増加	10件(3.14)	—	10件(2.94)
血中クレアチニン減少	1件(0.31)	—	1件(0.29)
血中尿酸増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
血中コレステロール増加	—	1件(4.55)	1件(0.29)
血中アルブミン減少	3件(0.94)	—	3件(0.88)
血中ナトリウム減少	9件(2.83)	3件(13.64)	12件(3.53)
血中カリウム増加	2件(0.63)	—	2件(0.59)
血中カリウム減少	4件(1.26)	—	4件(1.18)
血中クロール減少	6件(1.89)	—	6件(1.76)
血中ブドウ糖増加	6件(1.89)	—	6件(1.76)
尿中ブドウ糖陽性	9件(2.83)	—	9件(2.65)
C-反応性蛋白増加	2件(0.63)	—	2件(0.59)
白血球数増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
好中球数増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
単球数増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
リンパ球数増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
白血球数減少	11件(3.46)	4件(18.18)	15件(4.41)
好中球数減少	8件(2.52)	4件(18.18)	12件(3.53)
好酸球数減少	4件(1.26)	—	4件(1.18)
好酸球百分率減少	1件(0.31)	—	1件(0.29)
単球数減少	3件(0.94)	1件(4.55)	4件(1.18)
リンパ球数減少	5件(1.57)	4件(18.18)	9件(2.65)
リンパ球百分率減少	1件(0.31)	—	1件(0.29)
赤血球数減少	6件(1.89)	3件(13.64)	9件(2.65)
ヘモグロビン減少	8件(2.52)	3件(13.64)	11件(3.24)
ヘマトクリット減少	6件(1.89)	3件(13.64)	9件(2.65)
血小板数減少	5件(1.57)	4件(18.18)	9件(2.65)
心電図T波逆転	1件(0.31)	—	1件(0.29)
血圧上昇	1件(0.31)	—	1件(0.29)
体重増加	1件(0.31)	—	1件(0.29)
体重減少	1件(0.31)	—	1件(0.29)
代謝及び栄養障害	21例(6.60)	1例(4.55)	22例(6.47)
食欲減退	21件(6.60)	1件(4.55)	22件(6.47)
筋骨格系及び結合組織障害	1例(0.31)	—	1例(0.29)
四肢痛	1件(0.31)	—	1件(0.29)
神経系障害	14例(4.40)	1例(4.55)	15例(4.41)
頭 痛	5件(1.57)	1件(4.55)	6件(1.76)
浮動性めまい	1件(0.31)	—	1件(0.29)
傾 眠	3件(0.94)	—	3件(0.88)
味覚異常	4件(1.26)	—	4件(1.18)
感覚鈍麻	2件(0.63)	—	2件(0.59)
第7脳神経麻痺	1件(0.31)	—	1件(0.29)
精神障害	6例(1.89)	—	6例(1.76)
不眠症	4件(1.26)	—	4件(1.18)
気分変化	1件(0.31)	—	1件(0.29)
錯乱状態	1件(0.31)	—	1件(0.29)
腎及び尿路障害	18例(5.66)	—	18例(5.29)
蛋白尿	17件(5.35)	—	17件(5.00)
腎不全	1件(0.31)	—	1件(0.29)

	国内臨床試験		合 計
	成 人	小 児	
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	42例(13.21)	1例(4.55)	43例(12.65)
しゃっくり	42件(13.21)	—	42件(12.35)
鼻出血	—	1件(4.55)	1件(0.29)
口腔咽頭不快感	1件(0.31)	—	1件(0.29)
口腔咽頭痛	2件(0.63)	—	2件(0.59)
呼吸困難	1件(0.31)	—	1件(0.29)
くしゃみ	1件(0.31)	—	1件(0.29)
皮膚及び皮下組織障害	7例(2.20)	—	7例(2.06)
発 疹	4件(1.26)	—	4件(1.18)
湿 疹	1件(0.31)	—	1件(0.29)
そう痒症	2件(0.63)	—	2件(0.59)
血管障害	8例(2.52)	—	8例(2.35)
潮 紅	5件(1.57)	—	5件(1.47)
ほてり	1件(0.31)	—	1件(0.29)
高血圧	1件(0.31)	—	1件(0.29)
低血圧	1件(0.31)	—	1件(0.29)

(「小児」用法・用量追加時集計)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.20.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した

対 象	特定使用成績調査	
	成 人	小 児
調査症例数	2,988例	112例
副作用発現症例数(%)	316例(10.58)	21例(18.75)
感染症および寄生虫症	9例(0.30)	2例(1.79)
気管支炎	1件(0.03)	—
胃腸炎	1件(0.03)	—
歯周炎	1件(0.03)	—
咽頭炎	1件(0.03)	—
肺 炎	2件(0.07)	—
ウイルス性上気道感染	1件(0.03)	—
ヘルペス性皮膚炎	1件(0.03)	—
医療機器関連感染	1件(0.03)	—
菌血症	—	1件(0.89)
軟部組織感染	—	1件(0.89)
血液およびリンパ系障害	4例(0.13)	10例(8.93)
無顆粒球症	1件(0.03)	5件(4.46)
貧 血	2件(0.07)	2件(1.79)
播種性血管内凝固	1件(0.03)	—
発熱性好中球減少症	1件(0.03)	3件(2.68)
鉄欠乏性貧血	1件(0.03)	—
代謝および栄養障害	23例(0.77)	3例(2.68)
痛 風	1件(0.03)	—
高カリウム血症	1件(0.03)	1件(0.89)
低アルブミン血症	1件(0.03)	—
低カルシウム血症	2件(0.07)	—
低カリウム血症	3件(0.10)	—
低ナトリウム血症	6件(0.20)	2件(1.79)
食欲減退	10件(0.33)	—
高トリグリセリド血症	—	1件(0.89)
高アマラーゼ血症	—	1件(0.89)

対 象	特定使用成績調査	
	成 人	小 児
精神障害	11例(0.30)	—
不安	1件(0.03)	—
うつ病	2件(0.07)	—
不眠症	7件(0.23)	—
神経症	1件(0.03)	—
身体症状症	1件(0.03)	—
神経系障害	36例(1.20)	3例(2.68)
脳虚血	1件(0.03)	—
浮動性めまい	10件(0.30)	—
異常感覚	1件(0.03)	—
味覚異常	8件(0.27)	—
ジスキネジア	1件(0.03)	—
頭 痛	14件(0.47)	—
片頭痛	1件(0.03)	1件(0.89)
感覚鈍麻	1件(0.03)	—
末梢性ニューロパチー	3件(0.10)	—
末梢性感覚ニューロパチー	2件(0.70)	1件(0.89)
傾 眠	1件(0.03)	1件(0.89)
一過性脳虚血発作	1件(0.03)	—
眼障害	2例(0.70)	—
眼乾燥	1件(0.03)	—
眼瞼浮腫	1件(0.03)	—
耳および迷路障害	2例(0.70)	—
耳 鳴	1件(0.03)	—
聴力低下	1件(0.03)	—
心臓障害	5例(0.17)	—
不整脈	3件(0.10)	—
心筋梗塞	1件(0.03)	—
動 悸	2件(0.70)	—
血管障害	9例(0.30)	—
潮 紅	5件(0.17)	—
高血圧	1件(0.03)	—
深部静脈血栓症	1件(0.03)	—
ほてり	1件(0.03)	—
四肢静脈血栓症	1件(0.03)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72例(2.41)	1例(0.89)
急性呼吸窮迫症候群	1件(0.03)	—
喘 息	1件(0.03)	—
咳 嗽	2件(0.70)	—
呼吸困難	1件(0.03)	—
鼻出血	1件(0.03)	—
しゃっくり	61件(2.04)	1件(0.89)
間質性肺疾患	1件(0.03)	—
誤嚥性肺炎	1件(0.03)	—
肺臓炎	1件(0.03)	—
鼻 漏	1件(0.03)	—
上気道の炎症	1件(0.03)	—
口腔咽頭不快感	2件(0.70)	—

対 象	特定使用成績調査	
	成 人	小 児
胃腸障害	155例(5.19)	3例(2.68)
胃部不快感	4件(0.13)	—
腹 痛	2件(0.07)	1件(0.89)
下腹部痛	1件(0.03)	—
上腹部痛	4件(0.13)	—
虚血性大腸炎	1件(0.03)	—
便 秘	104件(3.48)	1件(0.89)
下 痢	26件(0.87)	—
口内乾燥	1件(0.03)	—
消化不良	1件(0.03)	—
嚥下障害	1件(0.03)	—
胃潰瘍	2件(0.07)	—
胃 炎	1件(0.03)	—
胃食道逆流性疾患	2件(0.07)	—
歯肉痛	1件(0.03)	—
舌 炎	1件(0.03)	—
悪 心	15件(0.50)	1件(0.89)
口内炎	12件(0.40)	—
嘔 吐	2件(0.07)	—
心窩部不快感	1件(0.03)	—
急性膵炎	—	1件(0.89)
肝胆道系障害	17例(0.57)	4例(3.57)
肝機能異常	12件(0.40)	4件(3.57)
高ビリルビン血症	1件(0.03)	—
肝障害	4件(0.13)	—
皮膚および皮下組織障害	23例(0.77)	—
脱毛症	3件(0.10)	—
薬 疹	1件(0.03)	—
皮膚乾燥	2件(0.70)	—
湿 疹	1件(0.03)	—
皮脂欠乏性湿疹	1件(0.03)	—
紅 斑	1件(0.03)	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1件(0.03)	—
そう痒症	5件(0.17)	—
発 疹	3件(0.10)	—
斑状丘疹状皮疹	3件(0.10)	—
スティーブンス・ジョンソン症候群	1件(0.03)	—
蕁麻疹	4件(0.13)	—
色素沈着障害	2件(0.07)	—
筋骨格系および結合組織障害	9例(0.90)	1例(0.89)
関節痛	3件(0.10)	—
背部痛	2件(0.70)	1件(0.89)
筋力低下	1件(0.03)	—
筋肉痛	1件(0.03)	—
顎 通	1件(0.03)	—
筋骨格硬直	1件(0.03)	—
腎および尿路障害	2例(0.70)	1例(0.89)
排尿困難	1件(0.03)	—
急性腎障害	1件(0.03)	—
蛋白尿	—	1件(0.89)

対 象	特定使用成績調査	
	成 人	小 児
一般・全身障害および投与部位の状態	27例(0.90)	—
無力症	1件(0.30)	—
胸 痛	2件(0.70)	—
顔面浮腫	1件(0.30)	—
疲 勞	1件(0.30)	—
倦怠感	12件(0.40)	—
末梢性浮腫	2件(0.70)	—
発 熱	7件(0.23)	—
口 渴	2件(0.70)	—
臨床検査	36例(1.20)	8例(7.14)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1件(0.03)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12件(0.40)	4件(3.57)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12件(0.40)	4件(3.57)
血中ビリルビン増加	2件(0.70)	—
血中クロール減少	1件(0.03)	—
血中クレアチニン増加	6件(0.20)	—
血中カリウム増加	1件(0.03)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2件(0.70)	—
ヘモグロビン減少	1件(0.03)	—
国際標準比増加	1件(0.03)	—
好中球数減少	10件(0.33)	3件(2.68)
血小板数減少	6件(0.20)	2件(1.79)
体重増加	1件(0.03)	—
白血球数減少	7件(0.23)	—
白血球数増加	1件(0.03)	—
血小板数増加	1件(0.03)	—
尿中蛋白陽性	1件(0.03)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	3件(0.10)	—

(再審査終了時)

- (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

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

(解説)

本剤又はホスアプレピタントメグルミン投与により全身発疹、潮紅、血管浮腫、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック、アナフィラキシーや、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の症例も報告されているため、観察を十分に行い、このような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。また、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には投与しないこと。

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、Cmax）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告（「薬物動態」の項参照）がある。

(解説)

一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下していると考えられることから、高齢者への投与についての一般的な注意喚起、及び海外の臨床試験において高齢者の患者では血漿中濃度が若干高くなるとの報告を記載した。

〈参考〉

外国人の健康な高齢者男女に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mgを1日1回食後経口投与した際に、高齢者(65歳以上)は非高齢者と比較して、AUCが1日目は21%、5日目には36%高値を示した。また、Cmaxが1日目は10%、5日目には24%高値を示したことが報告されている(P.39参照)。

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まわ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。〕

(解説)

- (1) アプレピタントをラットに妊娠6～20日まで、ウサギに妊娠7～21日まで反復経口投与し、それぞれ妊娠20日目、妊娠21日目の母体及び胎児の血漿中濃度を測定すると、投与4時間後の胎児血漿中濃度は、それぞれ各用量の母体血漿中濃度の10～14%、34～56%であった(P.52参照)。

また、生殖発生毒性試験において本剤による催奇形性は認められなかった(P.72参照)が、本剤の臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない旨を記載した。

- (2) 授乳ラットを用い、アプレピタント125mg/kgを妊娠15日～哺育14日まで反復経口投与し、哺育14日目の投与2時間後に母体血漿中濃度及び乳汁中濃度を測定すると、乳汁中濃度は母体血漿中濃度の85.5%であり、高い乳汁移行性が認められた(P.53参照)。

また、本剤の臨床試験において授乳婦での使用経験はなく安全性は確立していないので、本剤投与中は授乳を中止させること。

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)。(「臨床成績」の項参照)

(解説)

本剤の小児に対する臨床試験は、国内では12歳以上18歳以下の、海外では12歳以上17歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に実施されたことより、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使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

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。)

(解説)

「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)及び(平成8年4月18日 日薬連発第304号)に従い設定した。錠剤やカプセル剤のPTPシートの誤飲、すなわち患者がPTPシートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込み、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という誤飲事故が報告されているので、薬剤交付時にはPTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

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/kg1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/kg1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/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1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/kg1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/kg1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び陰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、陰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。

(解説)

(1) ラット及びマウスの2年間がん原性試験の情報を記載した。本剤は、ラットの肝臓において肝代謝酵素を誘導することが認められており、これらの変化は、肝代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた。なお、肝代謝酵素を誘導する化合物をげっ歯類に投与した場合に生じる肝臓及び甲状腺の腫瘍性変化は、一般的にヒトでは生じないと言われており、げっ歯類に特有の変化であると考えられた (P.73~74参照)。

(2) 本剤の新生児ラットの7週間反復経口投与試験、本剤のリン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントの新生児イヌの4週間反復静脈内投与試験の情報を記載した (P.73参照)。なお、本剤の対象となる12歳以上の小児では、既に思春期(性成熟期)が開始していると考えられている。^{参考文献1)} また、がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とするとされており、長期間投与されることはない。

16. その他

該当しない

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（P.30～35）参照）

(2) 副次的薬理試験

後肢タッピングに対する作用

スナネズミ（各群雌雄3～5匹）にアプレピタント（0.1～1mg/kg）を単回静脈内投与し、その直後に選択的NK₁受容体作動薬GR73632（d-Ala [L-Pro⁹、Me-Leu¹⁰] サブスタンスP（7-11））を脳室内投与した後の5分間に誘発される後肢タッピング反応の発現時間を測定した。

アプレピタントはGR73632誘発による後肢タッピング反応の発現時間を用量依存的に短縮し、そのID₅₀値は0.32mg/kgであった。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状、中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般症状	マウス（雄、10）	100mg/kg (経口)	影響なし
自発運動量	ラット（雄、各8）	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス（雄、各9～10）		影響なし
抗痙攣作用			
最大電撃痙攣	マウス（雄、各10）	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
PTZ痙攣	マウス（雄、各9～10）		影響なし
痙攣誘発作用			
電撃痙攣閾値	マウス（雄、各9～10）	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
PTZ痙攣閾値	マウス（雄、各10）		影響なし
鎮痛作用 (酢酸writhing法)	マウス（雄、各9～10）	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
体温（正常体温）	ラット（雄、各8）		10及び30mg/kgで軽度の低下（0.4℃）

PTZ：ペンチレンテトラゾール

2) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
胃酸分泌（単独作用）	イヌ（雌、3）	5mg/kg (胃内)	影響なし
ガストリン刺激による胃酸分泌に対する作用			胃酸分泌を軽度に亢進する例もあったが有意ではなかった
腸管輸送能	マウス (雄、各9～10)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし

3) 循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血圧、心拍数、心電図及び 血流量	麻酔イヌ (雄、各4)	0.3、1、3mg/kg (静脈内)	影響なし
自律神経刺激による血圧・ 心拍数変動に対する作用	麻酔イヌ (雌、3)	1mg/kg (静脈内)	影響なし

4) 呼吸器系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
最大呼気流量、肺内圧、一回換気量、 コンプライアンス、気道抵抗、呼吸 数、分時呼吸量、血液ガス及びpH	麻酔イヌ (3)	1mg/kg (静脈内)	呼吸数及び分時呼吸量の 一過性の増加

5) 自律神経系・平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸標本 (単独作用)	モルモット (雄、各6標本)	0.3、3、30 $\mu\text{mol/L}$ (<i>in vitro</i>)	3及び30 $\mu\text{mol/L}$ で軽度の 自発収縮抑制
摘出回腸標本			30 $\mu\text{mol/L}$ で
アセチルコリン収縮 (3 $\mu\text{mol/L}$)			35%の抑制
ヒスタミン収縮 (3 $\mu\text{mol/L}$)			50%の抑制
セロトニン収縮 (10 $\mu\text{mol/L}$)			38%の抑制
バリウム収縮 (3mmol/L)			20%の抑制

6) 腎・泌尿器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
糸球体濾過量、尿流量、電解質排泄、 有効腎血漿流量、濾過比、尿pH、尿 中グルコース、血漿中電解質、ヘマ トクリット	イヌ (雌、3)	5mg/kg (経口)	影響なし

7) 血液凝固系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
出血時間	麻酔イヌ (3)	1mg/kg (静脈内)	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験について、FDAのGood Laboratory Practice Regulations (21 CFR Part 58, 1987) に則って実施した。なお、開発初期段階で用いた処方Mでの試験に加え、細粒子化して更に曝露量を増大させた処方NBを用いた試験も行った。

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性、動物数	投与経路	概略のLD ₅₀
マウス	雌、3	経口(処方M)	>2000mg/kg
	雌、3	腹腔内(処方M)	>2000mg/kg
ラット	雌、3	経口(処方M)	>2000mg/kg
	雌、3	腹腔内(処方M)	>800mg/kg、<2000mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットを用いた反復投与毒性

- ①経口投与による5週間反復投与毒性試験で、処方Mで250mg/kg s.i.d.あるいは125、250、500及び1,000mg/kg b.i.d.、処方NBで5、125、250、500及び750mg/kg b.i.d.を投与し、主たる変化として処方Mの250mg/kg s.i.d.あるいは125mg/kg b.i.d.及び処方NBの5mg/kg b.i.d.以上で肝臓及び甲状腺重量の増加、病理組織学的検査において肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の過形成及び下垂体の空胞変性が認められた。
- ②経口投与による14週間反復投与毒性試験で、処方Mで5、25、125及び250mg/kg b.i.d.あるいは0.2、1、5、25、125、250、500及び1,000mg/kg s.i.d.を投与し、主たる変化として5mg/kg b.i.d.及び1mg/kg s.i.d.以上で肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の空胞変性及び過形成、下垂体の空胞変性が認められた。
- ③経口投与による27週間反復投与毒性試験で、処方NBで125、500及び1,000mg/kg b.i.d.を投与し、主たる変化として125mg/kg b.i.d.以上で肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。
- ④経口投与による53週間反復投与毒性試験で、処方Mで0.25、25及び250mg/kg s.i.d.を投与し、主たる変化として25mg/kg s.i.d.以上で肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞の過形成が認められた。
- ⑤静脈内投与による16日間反復投与毒性試験で、80、160及び240µg/kg s.i.d.を投与し、特記すべき変化は認められなかった。

以上、雌雄ラットを用いた経口投与による反復投与毒性試験では、主な変化として肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の過形成及び下垂体の空胞変性が認められた。本剤は、ラットの肝臓において肝代謝酵素を誘導することが認められている (P.69参照)。これらの変化は、肝代謝酵素を誘導する化合物をラットに投与した場合に生じる変化と同様であり、げっ歯類に特有の変化であると考えられた。

2) イヌを用いた反復投与毒性

- ①経口投与による5週間反復投与毒性試験で、処方NBで5、25、125、250、500及び750mg/kg b.i.d.を投与し、主たる変化として25mg/kg b.i.d.以上で体重増加の抑制、摂餌量減少、前立腺及び卵巣重量低値が、125mg/kg b.i.d.以上で前立腺萎縮、精巣重量低値及び精巣の変性が認められた。
- ②経口投与による14週間反復投与毒性試験で、処方Mで2、8及び32mg/kg s.i.d.あるいは4、32及び128mg/kg b.i.d.を投与し、特記すべき変化は認められなかった。
- ③経口投与による39週間反復投与毒性試験で、処方NBで5、25、125及び500mg/kg b.i.d.を投与し、主たる変化として25mg/kg b.i.d.以上で体重増加の抑制、摂餌量減少、前立腺萎縮及び精巣の変性が、125mg/kg b.i.d.以上で前立腺重量の低値、500mg/kg b.i.d.で肝臓重量の高値が認められた。
- ④経口投与による53週間反復投与毒性試験で、処方Mで4、16及び32mg/kg s.i.d.を投与し、特記すべき変化は認められなかった。

以上、雌雄イヌを用いた経口投与による反復投与毒性試験では、5及び39週間反復投与毒性試験において、体重増加抑制、摂餌量減少、前立腺重量の低値及び前立腺萎縮、卵巣重量の低値、精巣重量の低値及び精巣の変性、肝臓重量の高値が認められた。

3) サルを用いた反復投与毒性

静脈内投与による17日間反復投与毒性試験で、80、160及び240 μ g/kg s.i.d.を投与し、特記すべき変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ①雄ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、処方Mで25、125及び250mg/kg s.i.d.、処方NBで1,000mg/kg b.i.d.を投与し、交尾能、生殖能、胚・胎児生存率、精子検査、精巣重量、精巣及び精巣上体の病理組織学的所見に変化は認められなかった。
- ②雌ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、処方Mで5、25及び250mg/kg s.i.d.、処方NBで1,000mg/kg b.i.d.を投与し、交配開始から交尾成立までの日数、交尾率、受胎率、妊娠率、黄体数、着床数、生存胚数及び胚死亡率に変化は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

- ①雌ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験で、処方Mで5、25及び250mg/kg s.i.d.、処方NBで1,000mg/kg b.i.d.を投与し、妊娠末期解剖において胚致死作用及び催奇形性は認められめらず、F₁世代の発育、分化、受胎能、F₂世代の発育に変化は認められなかった。
- ②雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験で、処方Mで1、5及び25mg/kg s.i.d.を投与し、胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。

3) 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

雌ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験で、処方Mで5、25及び250mg/kg s.i.d.、処方NBで1,000mg/kg b.i.d.を投与し、妊娠末期解剖において胚致死作用及び催奇形性は認められめらず、F₁世代の発育、分化、受胎能、F₂世代の発育に変化は認められなかった。

以上、本剤は雌雄の生殖能、初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に影響を及ぼさないと考えられた。

4) 新生児を用いた試験

新生児ラットを用いた試験で、10日齢の雌雄ラットにアプレピタントを10、250及び1,000mg/kg b.i.dで7週間反復経口投与し、主たる変化として、10mg/kg b.i.d.以上の雄で包皮分離の遅延が、250mg/kg b.i.d以上の雌で陰開口の早期化が認められた。

しかし、交尾率、受胎率、初期胚発生及び生殖器の病理組織学的検査に変化はなく、性成熟の遅延又は早期化による生殖能への影響は認められなかった。したがって、本試験で認められた包皮分離の遅延及び陰開口の早期化は、新生児の発達に対して重大な影響を及ぼすものではないと考えられる。上記以外に認められた変化は成熟動物の反復投与毒性試験において認められた変化と同様であり、新生児に対する特異的な影響は認められなかった。

〈参考〉

新生児イヌを用いた試験で、14日齢の雌雄イヌにアプレピタントのプロドラッグ体であるホスアプレピタントを2、4及び6mg/kg s.i.dの用量で4週間反復静脈内投与し、4mg/kg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、陰粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、6mg/kgで精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化が認められたが、組織構造の破壊を伴うものではなかった。また、体重増加抑制が4mg/kg以上の雌及び6mg/kgの雄で、心臓重量の低値が6mg/kgの雌雄で認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた「復帰突然変異試験」、ヒトリンパ芽球TK6細胞を用いた「遺伝子突然変異試験」、ラット初代培養肝細胞を用いた「アルカリ溶出試験」、CHO細胞を用いた「染色体異常試験」及びマウス骨髄細胞を用いた「小核試験」により検討したところ、いずれも陰性であった。

2) がん原性試験

- ①雌雄マウスを用いた105週間反復投与によるがん原性試験で、処方Mで2.5、25、125及び500mg/kg s.i.d.を投与し、投与に起因する腫瘍性変化は認められず、腫瘍別の発生頻度にも有意な変動は認められなかった。非腫瘍性の変化としては、雄の25mg/kg s.i.d.以上及び雌の125mg/kg s.i.d.以上で肝細胞肥大が認められた。

また、処方NBによる雌雄マウスを用いた105週間反復投与がん原性試験で、500、1,000及び2,000mg/kg s.i.d.を投与し、雌の500及び1,000mg/kg s.i.d.で肝細胞腺腫、また雄の1,000mg/kg s.i.d.以上及び雌の500mg/kg s.i.d.以上で肝細胞癌の発生例数が増加した。非腫瘍性の変化としては、雌雄の500mg/kg s.i.d.以上で肝細胞肥大が認められた。

- ②雌雄ラットを用いた106週間反復投与によるがん原性試験で、処方Mで0.05、0.25及び1mg/kg b.i.d.を投与し、投与に起因する腫瘍性変化は認められず、腫瘍別の発生頻度にも有意な変動は認められなかった。また、非腫瘍性の変化も認められなかった。

処方Mで用量を増量し5、25及び125mg/kg b.i.d.とした106週間反復投与がん原性試験で、雄の125mg/kg b.i.d.及び雌の25mg/kg b.i.d.以上で肝細胞腺腫、125mg/kg b.i.d.の雌雄で甲状腺濾胞細胞腺腫、また125mg/kg b.i.d.の雄で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生例数が増加した。非腫瘍性の変化としては全ての用量で肝細胞肥大や甲状腺濾胞細胞の過形成といった変化が認められ、125mg/kg b.i.d.では加齢に伴う腎臓の変性である慢性腎炎も認められた。

また、処方NBによる雌雄ラットを用いた106週間反復投与がん原性試験で、5、125、500及び1,000mg/kg b.i.d.を投与し、雌の5mg/kg b.i.d.以上で肝細胞腺腫、雌の125mg/kg b.i.d.以上で肝細胞癌、雄の1,000mg/kg b.i.d.及び雌の125mg/kg b.i.d.以上で甲状腺濾胞細胞腺腫、また雄の500mg/kg b.i.d.以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生例数が増加した。非腫瘍性の変化としては、全ての用量で肝細胞肥大や甲状腺濾胞細胞の過形成といった変化が認められ、雌の125mg/kg b.i.d.以上では加齢に伴う腎臓の変性である慢性腎炎も認められた。

以上の肝臓の腫瘍性及び非腫瘍性変化は、肝代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた。甲状腺の腫瘍性及び非腫瘍性変化は、肝代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン（チロキシン）クリアランスの亢進及び血清TSH濃度の上昇による二次的変化と考えられた。なお、肝代謝酵素を誘導する化合物をげっ歯類に投与した場合に生じる肝臓及び甲状腺の腫瘍性変化は、一般的にヒトでは生じないと言われており、げっ歯類に特有の変化であると考えられた。

3) その他の毒性試験

- ①雌雄ラットを用いた肝代謝酵素誘導試験で、処方Mで5、25及び125mg/kg s.i.d.を15日間反復経口投与し、雄の25mg/kg s.i.d.以上、雌の5mg/kg s.i.d.以上で肝臓重量の増加が、雄の5mg/kg s.i.d.以上、雌の25mg/kg s.i.d.以上で肝細胞肥大が認められた。また、全ての用量で肝ミクロソーム中のEFCOD活性、チトクロームP-450・CYP2B及び/あるいはCYP3Aが誘導され、肝ミクロソームによるアプレピタント代謝速度は上昇した。
- ②雌雄ラットを用いた甲状腺ホルモン測定及びチロキシンクリアランス試験で、処方Mで0.25、125mg/kg b.i.d.を5週間反復経口投与し、雌雄の125mg/kg b.i.d.で肝臓及び甲状腺重量の増加、TSH濃度の高値、チロキシンクリアランスの上昇及びチロキシン分布容積の高値が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：イメンドカプセル125mg 処方箋医薬品^{注)}
イメンドカプセル80mg 処方箋医薬品^{注)}
イメンドカプセルセット 処方箋医薬品^{注)}

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：外箱に表示（4年）。（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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「14. 適用上の注意」の項（P.68）参照。

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

イメンドカプセル125mg：3カプセル（PTP）、6カプセル（PTP）、30カプセル（PTP）

イメンドカプセル80mg：6カプセル（PTP）、30カプセル（PTP）

イメンドカプセルセット：（125mgカプセル×1、80mgカプセル×2）／シート

7. 容器の材質

PTP包装

PTPシート：アルミ、ポリ塩化ビニル

台紙：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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-HT₃受容体拮抗型制吐剤（アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩水和物、グラニセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩）、オランザピン

9. 国際誕生年月日

2003年3月26日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

イメンドカプセル125mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02252000

イメンドカプセル80mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02251000

イメンドカプセルセット

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02253000

11. 薬価基準収載年月日

イメンドカプセル125mg：2009年12月11日

イメンドカプセル80mg：2009年12月11日

イメンドカプセルセット：2009年12月11日

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

追加年月日：2012年6月22日

〔用法・用量〕の追加箇所（__部分）

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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018年12月20日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器法第14条第2項第3号イからハマまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

14. 再審査期間

成人

8年：2009年10月16日～2017年10月15日（再審査終了）

小児

残余期間：2012年6月22日～2017年10月15日（再審査終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

〈参考〉

〈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。（「臨床成績」の項参照）

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
イメンドカプセル 125mg	119710501	2391008M2028	621971001
イメンドカプセル 80mg	119709901	2391008M1021	621970901
イメンドカプセルセット	119711201	2391008M3024	621971101

17. 保険給付上の注意

薬事法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項通知の一部改正について

- 2 イメンドカプセルセット、イメンドカプセル80mg、同125mgに係る留意事項について
「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正について」（平成21年12月11日保医発1211第4号）
の記の2の（2）を次のように改める。

本製剤の用法・用量は、「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。」とされているが、3日分を1包装として1セット規格になっている製剤については、以下に示す例を参考に請求を行うこと。

例)

- ①イメンドカプセル125mg 1カプセル
1日1回 朝食後 1日分
- ②イメンドカプセル80mg 1カプセル
1日1回 朝食後 2日分
(①を服用後、2日目から服用)

平成24年6月22日付 保医発0622第3号 厚生労働省保険局医療課長通知

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高橋 利明ほか：Cancer Sci., **101** (11) : 2455, 2010
- 2) Chawla S. P. et al. : Cancer, **97** (9) : 2290, 2003
- 3) Hesketh P. J. et al. : J. Clin. Oncol., **21** (22) : 4112, 2003
- 4) Poli-Bigelli S. et al. : Cancer, **97** (12) : 3090, 2003
- 5) Warr D. G. et al. : J. Clin. Oncol., **23** (12) : 2822, 2005
- 6) 小野薬品工業社内資料：国内小児癌患者PK試験&第Ⅲ相一般臨床試験
- 7) Gore L. et al. : Pediatr. Blood Cancer, **52** (2) : 242, 2009
- 8) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相単回・反復投与試験）
- 9) Navari R. M. et al. : N. Engl. J. Med., **340** (3) : 190, 1999
- 10) Campos D. et al. : J. Clin. Oncol., **19** (6) : 1759, 2001
- 11) Rapoport B. L. et al. : Support Care Cancer, **18** (4) : 423, 2010
- 12) 小野薬品工業社内資料（NK1受容体拮抗作用）
- 13) Tattersall F. D. et al. : Neuropharmacology, **39** (4) : 652, 2000
- 14) 小野薬品工業社内資料（アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用）
- 15) 高橋 利明ほか：Cancer Chemother. Pharmacol., **68** (3) : 653, 2011
- 16) Bergman A. J. et al. : Clin. Pharmacokinet., **44** (6) : 637, 2005
- 17) Majumdar A. K. et al. : J. Clin. Pharmacol., **46** (3) : 291, 2006
- 18) Blum R. A. et al. : Clin. Ther., **25** (5) : 1407, 2003
- 19) Shah A. K. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **21** (4) : 595, 2005
- 20) Nygren P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., **55** (6) : 609, 2005
- 21) Loos W. J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., **59** (3) : 407, 2007
- 22) Feuring M. et al. : J. Clin. Pharmacol., **43** (8) : 912, 2003
- 23) 中出 進ほか：Cancer Chemother. Pharmacol., **63** (1) : 75, 2008
- 24) McCrea J. B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **74** (1) : 17, 2003
- 25) Majumdar A. K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **74** (2) : 150, 2003
- 26) Majumdar A. K. et al. : J. Clin. Pharmacol., **47** (6) : 744, 2007
- 27) Shadle C. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., **44** (3) : 215, 2004
- 28) Depré M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **61** (5-6) : 341, 2005
- 29) 小野薬品工業社内資料（PET試験）
- 30) Sanchez R. I. et al. : Drug Metab. Dispos., **32** (11) : 1287, 2004

2. その他の参考文献

- 1) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」

平成12年12月15日 医薬審第1334号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況（2017年4月末現在）

- (1) 「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐（CINV）」の予防薬として、以下の85の国と地域で承認されている。

用法・用量：（成人には）アプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2～3日目は80mgを1日1回、経口投与する。

国名	承認年月日	国名	承認年月日
Mexico	2003年 3月26日	Philippines	2006年 4月 4日
United States	2003年 3月26日	Ukraine	2006年 5月23日
Singapore	2003年 7月26日	Croatia	2006年 5月29日
Brazil	2003年 8月13日	Israel	2006年 8月15日
Curacao	2003年10月 8日	Korea	2006年 9月18日
Costa Rica	2003年10月29日	Georgia	2006年11月 2日
Argentina	2003年11月 7日	Canada	2007年 8月24日
EU	2003年11月11日	Bosnia／Herzegovina	2008年12月 2日
Switzerland	2003年12月 3日	日本	2009年10月16日
Guatemala	2004年 1月12日	Namibia	2010年 1月21日
El Salvador	2004年 4月21日	Kazakhstan	2010年 1月26日
Australia	2004年 4月23日	Iran	2010年 4月 5日
Taiwan	2004年 5月14日	Bahrain	2010年 8月28日
Malaysia	2004年 5月27日	Nicaragua	2011年 1月20日
Hong Kong	2004年 7月15日	Kuwait	2011年 4月 3日
Colombia	2004年 8月12日	UAE	2011年 4月14日
New Zealand	2004年 8月19日	Thailand	2012年 5月17日
Peru	2004年 9月14日	Qatar	2012年 6月14日
Ecuador	2004年11月 6日	Palestine	2012年 9月 3日
Venezuela	2004年12月 9日	Egypt	2012年 9月20日
Dominican Republic	2004年12月14日	Montenegro	2012年10月15日
Jamaica	2005年 5月20日	China	2013年 7月16日
Panama	2005年 5月25日	Aruba	2013年11月14日
Chile	2005年 6月17日	Belarus	2014年 2月26日
Russia	2005年 7月29日	Brunei	2014年 8月30日
South Africa	2005年 9月23日	Serbia	2014年12月17日
Turkey	2005年 9月26日	Honduras	2014年12月19日
Trinidad & Tobago	2005年10月20日	Oman	2015年 7月 6日
Romania	2006年 3月29日	India	2016年 4月29日

- (2) 「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐（CINV）」の予防薬として、以下の35の国と地域で承認されている（本邦では未承認）。

用法・用量：（成人には）アプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目のみ165mgを1日1回、経口投与する。

国名	承認年月日	国名	承認年月日
EU	2011年11月28日	Switzerland	2014年 7月14日
Australia	2012年 6月 6日	Colombia	2015年11月11日
New Zealand	2014年 6月12日	Peru	2016年 6月14日

- (3) 「術後の悪心、嘔吐 (PONV)」の予防薬として、以下の34の国で承認されている（本邦では未承認）。

用法・用量：（成人には）アプレピタントとして麻酔前3時間以内に40mgを経口投与する。

国名	承認年月日	国名	承認年月日
EU	2006年 5月29日	Mexico	2007年 1月 8日
United States	2006年 6月30日	New Zealand	2007年 5月31日
Australia	2006年 7月18日	Croatia	2007年10月16日
Switzerland	2006年 8月26日		

- (4) 「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐 (CINV)」の予防薬として、以下の31の国と地域で承認されている。（本邦では未承認）。

用法・用量：（6ヵ月～12歳未満の小児患者、またはカプセルを嚥下することができない小児および成人患者には）小児用経口懸濁剤、アプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は3mg/kg（最大用量125mg）を、2～3日目は2mg/kg（最大用量80mg）を1日1回、経口投与する。

国名	承認年月日	国名	承認年月日
EU	2015年12月16日	United States	2015年12月17日

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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まわ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。〕
- 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。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年5月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary There are insufficient data on use of EMEND in pregnant women to inform a drug associated risk. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in rats or rabbits exposed during the period of organogenesis to systemic drug levels (AUC) approximately 1.5 times the adult human exposure at the 125-mg/80-mg/80-mg EMEND regimen [see Data]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of aprepitant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Aprepitant is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EMEND and any potential adverse effects on the breastfed infant from EMEND or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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）。（「臨床成績」の項参照）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年5月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Prevention of Nausea and Vomiting Associated with HEC or MEC</p> <p>The safety and effectiveness of EMEND for oral suspension have been established in pediatric patients 6 months of age and older and EMEND capsules in pediatric patients 12 years of age and older for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of HEC, including high-dose cisplatin, and MEC. Use of EMEND in these age groups is supported by evidence from 302 pediatric patients in a randomized, double-blind, active comparator controlled clinical study (n = 207 patients aged 6 months to less than 12 years, n = 95 patients aged 12 through 17 years). EMEND was studied in combination with ondansetron with or without dexamethasone (at the discretion of the physician) [see Clinical Studies (14.3)]. Adverse reactions were similar to those reported in adult patients [see Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>The safety and effectiveness of EMEND for the prevention of nausea and vomiting associated with HEC or MEC have not been established in patients less than 6 months.</p> <p>Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)</p> <p>The safety and effectiveness of EMEND have not been established for the prevention of postoperative nausea and vomiting in pediatric patients.</p> <p>Juvenile Animal Study</p> <p>A study was conducted in young rats to evaluate the effects of aprepitant on growth and on neurobehavioral and sexual development. Rats were treated at oral doses up to the maximum feasible dose of 1000 mg/kg twice daily (providing exposure in male rats lower than the exposure at the recommended pediatric human dose and exposure in female rats equivalent to the pediatric human exposure) from the early postnatal period (Postnatal Day 10) through Postnatal Day 58. Slight changes in the onset of sexual maturation were observed in female and male rats; however, there were no effects on mating, fertility, embryonic-fetal survival, or histomorphology of the reproductive organs. There were no effects in neurobehavioral tests of sensory function, motor function, and learning and memory.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし