

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤
アプレピタントカプセル

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

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2009 年 12 月 11 日
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 https://www.ononavi1717.jp

® Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.

本 IF は 2024 年 6 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14

(2) 臨床薬理試験	16
(3) 用量反応探索試験	16
(4) 検証的試験	17
1) 有効性検証試験	17
2) 安全性試験	28
(5) 患者・病態別試験	29
(6) 治療的使用	31
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	31
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	31
(7) その他	31

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	32
2. 薬理作用	32
(1) 作用部位・作用機序	32
(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(3) 作用発現時間・持続時間	37

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	38
(1) 治療上有効な血中濃度	38
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	38
(3) 中毒域	41
(4) 食事・併用薬の影響	41
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51
4. 吸収	52
5. 分布	52
6. 代謝	55
7. 排泄	56
8. トランスポーターに関する情報	57
9. 透析等による除去率	57
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	59

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	60
2. 禁忌内容とその理由	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61
(2) 腎機能障害患者	61

(3) 肝機能障害患者	61
(4) 生殖能を有する者	61
(5) 妊婦	62
(6) 授乳婦	62
(7) 小児等	62
(8) 高齢者	63
7. 相互作用	63
(1) 併用禁忌とその理由	63
(2) 併用注意とその理由	64
8. 副作用	66
(1) 重大な副作用と初期症状	66
(2) その他の副作用	67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
10. 過量投与	73
11. 適用上の注意	73
12. その他の注意	74
(1) 臨床使用に基づく情報	74
(2) 非臨床試験に基づく情報	74

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	75
2. 毒性試験	77

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	81
2. 有効期間	81
3. 包装状態での貯法	81
4. 取扱い上の注意	81
5. 患者向け資材	81
6. 同一成分・同効薬	81
7. 国際誕生年月日	81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
9. 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	82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
11. 再審査期間	82
12. 投薬期間制限に関する情報	82
13. 各種コード	82
14. 保険給付上の注意	83

XI. 文献

1. 引用文献	84
2. その他の参考文献	85

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	86
2. 海外における臨床支援情報	87

XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	89
(1) 粉碎	89
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	89
2. その他の関連資料	89

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	米国臨床腫瘍学会
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	時間0から無限時間まで外挿したAUC
AUC ₀₋₂₄	時間0から投与後24時間まで外挿したAUC
B.A.	バイオアベイラビリティ
b.i.d.	1日2回
BUN	血中尿素窒素
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CINV	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐
CL/F	経口クリアランス
C _{ei}	静脈内持続投与終了時の血漿中濃度
C _{max}	最高血漿中濃度
CR	Complete Response（嘔吐なし、かつ救済治療なし）
CTZ	化学受容器引金帯
CYP	チトクロームP450
EFCOD	7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin O-deethylase
F ₁	第一世代
F ₂	第二世代
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HEC	高度催吐性抗悪性腫瘍剤
5-HT	5-Hydroxytryptamine（セロトニン）
IC ₅₀	50%阻害濃度
ID ₅₀	50%抑制用量
LD ₅₀	50%致死量
INR	プロトロンビン時間の国際標準化比
iv、i.v.	静脈内投与
K _a	解離定数
K _d	解離定数
MASCC	国際癌支持療法学会

略語	略語内容
MEC	中等度催吐性抗悪性腫瘍剤
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集 日本語版
NCCN	米国国立包括癌ネットワーク
NK	ニューロキニン
PET	陽電子放射断層撮影
PK	薬物動態
p.o.	経口投与
PPK	母集団薬物動態
PTP	press through pack
QOL	Quality of Life、生活の質
RH	相対湿度
s.i.d.	1日1回
SP	サブスタンスP
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
TSH	甲状腺刺激ホルモン
V _d /F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イメント®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¹⁾。また、悪心・嘔吐を抑制できな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²⁻³⁾。悪心・嘔吐の抑制、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とされる⁴⁾。

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⁴⁾、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、中枢神経系の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⁵⁻⁷⁾、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⁸⁾。

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¹⁹⁾やモルヒネの中枢性嘔吐に対して制吐作用²⁰⁾を示したことから、CINVに対する新規作用機序の薬として、臨床試験を行った結果、急性期のみならず、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又は効果が追加承認され、2023年3月現在、米国・EU諸国・日本を含め世界約80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、本剤の国内臨床試験として実施した薬物動態試験、第Ⅱ相試験において、日本人の悪性腫瘍患者における薬物動態、有効性及び安全性を確認し、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)」の効能又は効果で製造販売承認を得た。

さらに、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、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)併用時の本剤の日本人の小児悪性腫瘍患者における薬物動態、有効性及び安全性が確認され、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。」の用法及び用量が追加された。

その後の製造販売後調査の結果等に基づき、2018年12月20日に再審査を終了した。

2. 製品の治療学的特性

- (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(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)。
- (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した(フェレット、「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (2) 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」の項参照)。
- (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した(フェレット、「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (2) 3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用」の項参照)。
- (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)に制吐効果が認められた(「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) (ii) 比較試験」の項参照)。

*：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及び用量については、「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」及びその解説、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」及びその解説を参照のこと。

- (5) 成人を対象に国内で実施された二重盲検比較試験において、安全性解析対象となった150例中35例(23.3%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、しゃっくり15例(10.0%)、ALT上昇6例(4.0%)、AST上昇4例(2.7%)、便秘3例(2.0%)、下痢3例(2.0%)等であった(承認時)(「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) (i) ii) 国内第II相二重盲検比較試験(ONO-7436-01試験)〈成人〉」の項参照)。

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された第III相一般臨床試験において、安全性解析対象となった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。主な副作用は、血小板減少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(用法及び用量追加時)(「V. 治療に関する項目 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)。

なお、重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、穿孔性十二指腸潰瘍、ショック、アナフィラキシーが報告されている(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	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(平成24年6月22日保医発0622第3号厚生労働省保険局医療課長通知) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024年5月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

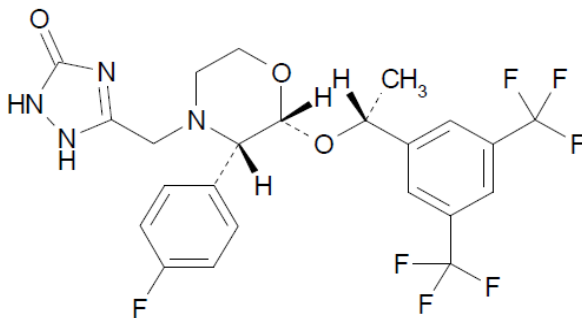
1. 販売名

- (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

分子式: C₂₃H₂₁F₇N₄O₃
分子量: 534.43

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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.)

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 媒	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 箇月	ポリエチレン袋 /ファイバードラム	規格内
加速試験		40℃・75%RH	6 箇月	ポリエチレン袋 /ファイバードラム	規格内
苛 酷 試 験	温 度	60℃	3 箇月	開放シャーレ	規格内
	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			規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：

液体クロマトグラフィー

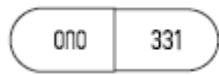
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		イメント®カプセル 125mg	イメント®カプセル 80mg
		イメント®カプセルセット	
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

(3) 識別コード

イメント®カプセル 125mg : **ONO 332** (本体及び PTP 包装に表示)

イメント®カプセル 80mg : **ONO 331** (本体及び PTP 包装に表示)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名		イメント®カプセル 125mg	イメント®カプセル 80mg
		イメント®カプセルセット	
成分・含量		1 カプセル中 アプレピタント 125mg	1 カプセル中 アプレピタント 80mg
添加剤		ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製白糖、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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 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。

5. 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。

6. 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 箇月	18 箇月	24 箇月	48 箇月
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 (100)	101.9 (102.1)	101.3 (101.5)	101.6 (101.8)	101.0 (101.2)
結果	規格内				

〈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 箇月	24 箇月	36 箇月	48 箇月
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)	100.1 (100.2)	100.7 (100.8)	100.1 (100.2)	100.5 (100.6)
結果	規格内				

(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 箇月	6 箇月
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 (100)	101.4 (101.6)	100.9 (101.1)
結果	規格内		

〈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 箇月	6 箇月
外観	淡赤色のカプセル剤*	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.9 (100)	101.9 (102.0)	100.7 (100.8)
結果	規格内		

(3) 光安定性

無包装状態（シャーレ(開放状態)）：25℃、白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上

〈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 (100)	101.6 (101.8)
結果	規格内	

〈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 (100)	101.9 (102.0)
結果	規格内	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法 パドル法による

結果：ガイドラインの基準に適合する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈イメンド®カプセル 125mg〉

6 カプセル [3 カプセル (PTP) ×2]

〈イメンド®カプセル 80mg〉

6 カプセル [3 カプセル (PTP) ×2]

〈イメンド®カプセルセット〉

1 シート [125mg×1 カプセル (PTP)、80mg×2 カプセル (PTP)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP：アルミ、ポリ塩化ビニル

台紙：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）
（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⁹⁾、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁰⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験^{11~13)}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、「5. 臨床成績（4）1）（i）i）海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（P040C1試験）〈成人〉から（ii）iii）海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③（P071試験）」に示すとおり標準治療群より有意に高く（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定及びロジスティック回帰分析）、副次評価項目においては、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）に対しても有効性及び安全性が確認されたことより、表記のような効能又は効果とした。

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¹⁴⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁵⁾においても、「5. 臨床成績（4）1）（ii）iv）海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P097試験）、2）安全性試験」に示すとおり本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、成人と同様の効能又は効果とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.1-17.1.4 参照]

（解説）

成人での国内第Ⅱ相二重盲検比較試験⁹⁾、海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁰⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験①～②^{11~12)}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③¹³⁾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¹⁴⁾及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁵⁾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（「5. 臨床成績（4）1）（i）i）海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（P040C1試験）〈成人〉から2）安全性試験」の項参照）。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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確認されたことから、食事のタイミングに関わらず投与可能である（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

また、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、忍容性も良好であったことから、成人と同様の用法及び用量とした（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (2) 3 小児」の項参照）。

なお、服用時間については次頁「4. 用法及び用量に関連する注意 7.3」の（解説）を参照。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（P040C1試験）及び国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（ONO-7436-01試験）において、本剤40/25mg群（1日目40mg、2～5日目25mg）、本剤125/80mg（1日目125mg、2～5日目80mg）及び標準治療群の5日間投与について有効性、安全性を比較検討した結果、本剤125/80mgが推奨用法及び用量であると判断したため、設定した。また、12歳以上の小児を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P097試験）及び国内第Ⅲ相一般臨床試験（ONO-7436-03試験）において、本剤投与の有効性、安全性が確認されたことから、12歳以上の小児への投与についても、成人と同様の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[17.1.1-17.1.4 参照]
- 7.2 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。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。[10.2、16.7.5、17.1.1-17.1.4 参照]
- 7.3 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)

7.1 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判断した。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（「5. 臨床成績（4）1）（i）i）海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（P040C1試験）〈成人〉から2）安全性試験」の項参照）。

7.2 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、主要評価項目である Complete Response の患者割合において、本剤125/80mg群は標準治療（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）群との間に有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、 χ^2 両側検定）。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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7.（2）併用注意とその理由」の項、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.（4）食事・併用薬の影響」の項、「5. 臨床成績（4）1）（i）i）海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（P040C1試験）〈成人〉から2）安全性試験」の項参照）。

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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）。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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）。

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。

7.3 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く、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。

5. 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）	◎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)	◎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(16 例)/外国人(15 例)健康成人
薬物動態検討試験 （悪性腫瘍患者）	◎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	—	◎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	—	◎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	—	◎PET 試験（芬蘭）（P075 試験） 日本人(8 例)/外国人(11 例)健康成人

〈成人：2009 年 10 月承認時資料〉（続き）

	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	◎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）
検証的試験		◎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）

〈小児：2012 年 6 月用法及び用量追加時資料〉

	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) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (RC869A101 試験) 〈成人〉

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。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。¹⁶⁾

2) 反復投与試験 (RC869A102 試験) 〈成人〉

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。¹⁶⁾

注) 本剤の用法及び用量は、「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) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

「5. 臨床成績 (4) 1) (i) i) 海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 (P040C1 試験) 〈成人〉、ii) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (ONO-7436-01 試験) 〈成人〉」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(i) 無作為化並行用量反応試験

i) 海外後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 (P040C1 試験) 〈成人〉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）（583 例）				
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	2～5 日目	
	125/80mg 群	イメント [®] カプセル	125mg(p.o.)	80mg(p.o.)	
		オンダンセトロン	32mg(i.v.) ^{※1}	－	
		デキサメタゾン	20mg(p.o.)	8mg(p.o.)	
	40/25mg 群 ^{※2}	イメント [®] カプセル	40mg(p.o.)	25mg(p.o.)	
		オンダンセトロン	32mg(i.v.) ^{※1}	－	
		デキサメタゾン	20mg(p.o.)	8mg(p.o.)	
	標準治療群	イメント [®] カプセル	0mg(p.o.)	0mg(p.o.)	
		オンダンセトロン	32mg(i.v.) ^{※1}	－	
デキサメタゾン		20mg(p.o.)	8mg(p.o.)		
主要評価項目	Complete Response の患者割合（全期間：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）				
副次評価項目	Complete Response の患者割合（急性期：0～24 時間、遅発期：24<～120 時間） 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 ^{※2}	125/80mg 群
	Complete Response 全期間		55/126(43.7%)	70/119(58.8%)*	93/131(71.0%)**
	*：p<0.05、**：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	40/25mg 群 ^{※2}	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%)*	
	*：p<0.05、**：p<0.01 【vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析】				

結 果	主要評価項目である全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）における 125/80mg 群の Complete Response の患者割合は 71.0%であり、標準治療群との間に有意差が認められた（$p<0.01$、ロジスティック回帰分析）。また、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、125/80mg 群は標準治療群との間に有意な差が認められた（$p<0.05$、ロジスティック回帰分析）（「2. 効能又は効果に関連する注意」の項、「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。			
	〔安全性〕			
	副作用発現率	標準治療群	40/25mg 群※2	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%)	
主な副作用は、臨床所見では、しゃっくりが 125/80mg 群 8.9%（19/214 例）、40/25mg 群 12.5%（15/120 例）及び標準治療群 5.2%（11/212 例）、便秘が 125/80mg 群 4.2%（9/214 例）、40/25mg 群 4.2%（5/120 例）及び標準治療群 5.7%（12/212 例）等であった。臨床検査値異常では、ALT (GPT) 増加が 125/80mg 群 2.8%（6/214 例）、40/25mg 群 3.3%（4/120 例）及び標準治療群 4.7%（10/212 例）、蛋白尿が 125/80mg 群 1.9%（4/214 例）、40/25mg 群 0.8%（1/120 例）及び標準治療群 1.9%（4/212 例）等であった。重篤な副作用は、125/80mg 群 1.9%（4/214 例）、40/25mg 群 0.8%（1/120 例）、標準治療群 0.5%（1/212 例）に認められ、125/80mg 群では好中球減少症が 2 例、呼吸不全・好中球減少症、無力症/疲労が各 1 例、40/25mg 群ではスティーブンス・ジョンソン症候群が 1 例、標準治療群では下痢が 1 例であった。死亡例は 125/80mg 群 3.7%（8/214 例）、標準治療群 0.9%（2/212 例）に認められた。死亡に至った有害事象として、125/80mg 群で肝不全・肝臓癌・腎不全、口腔癌・呼吸不全、肺血栓症・呼吸不全、心室細動・心停止、出血・循環血流量減少性ショック、呼吸不全、肺塞栓症、及び肺炎・呼吸不全が各 1 例、標準治療群で突然死、肺炎・肺膿瘍・細菌性敗血症が各 1 例にみられた。このうち 125/80mg 群の呼吸不全の 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。				
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）			

※1：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。

※2：40/25mg のデータは、承認外の用法及び用量である。

ii) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（ONO-7436-01 試験）〈成人〉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）（453 例）
主な登録基準	20 歳以上でシスプラチン 70mg/m ² 以上を 3 時間以内に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（「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。																																																																					
	投与群	薬 剤	1 日目	2～3 日目	4～5 日目																																																																	
	125/80 mg 群	イメント®カプセル	125mg(p.o.)	80mg(p.o.)	80mg(p.o.)																																																																	
		グラニセトロン	40μg/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※	イメント®カプセル	40mg(p.o.)	25mg(p.o.)	25mg(p.o.)																																																																	
		グラニセトロン	40μg/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	イメント®カプセル	0mg(p.o.)	0mg(p.o.)	0mg(p.o.)																																																																	
		グラニセトロン	40μg/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：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）																																																																					
副次評価項目	Complete Response の患者割合（急性期：0～24 時間、遅発期：24<～120 時間） 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><tr><td>主要評価項目</td><td>標準治療群</td><td>40/25mg 群※</td><td>125/80mg 群</td></tr><tr><td>Complete Response 全期間</td><td>75/149(50.3%)</td><td>95/143(66.4%)**</td><td>103/146(70.5%)***</td></tr></table> ** : p<0.01、*** : p<0.001 【vs 標準治療群、χ²検定(両側検定)】					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%)***																																																									
	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%)***																																																																		
	<table><tr><td>副次評価項目</td><td>標準治療群</td><td>40/25mg 群※</td><td>125/80mg 群</td></tr><tr><td rowspan="2">Complete Response</td><td>急性期</td><td>125/150(83.3%)</td><td>129/143(90.2%)</td><td>127/146(87.0%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>77/149(51.7%)</td><td>100/143(69.9%)**</td><td>106/146(72.6%)***</td></tr><tr><td rowspan="2">Complete Protection</td><td>全期間</td><td>64/149(43.0%)</td><td>76/143(53.1%)</td><td>90/146(61.6%)**</td></tr><tr><td>急性期</td><td>123/150(82.0%)</td><td>115/143(80.4%)</td><td>122/146(83.6%)</td></tr><tr><td rowspan="2">遅発期</td><td>66/149(44.3%)</td><td>79/143(55.2%)</td><td>95/146(65.1%)**</td></tr><tr><td rowspan="3">Total Control</td><td>全期間</td><td>36/149(24.2%)</td><td>40/143(28.0%)</td><td>49/146(33.6%)</td></tr><tr><td>急性期</td><td>97/150(64.7%)</td><td>91/143(63.6%)</td><td>97/146(66.4%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>39/149(26.2%)</td><td>43/143(30.1%)</td><td>50/146(34.2%)</td></tr><tr><td rowspan="3">嘔吐なし</td><td>全期間</td><td>76/149(51.0%)</td><td>106/143(74.1%)***</td><td>112/146(76.7%)***</td></tr><tr><td>急性期</td><td>125/150(83.3%)</td><td>129/143(90.2%)</td><td>131/146(89.7%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>79/149(53.0%)</td><td>111/143(77.6%)***</td><td>115/146(78.8%)***</td></tr><tr><td rowspan="3">救済治療なし</td><td>全期間</td><td>118/149(79.2%)</td><td>115/143(80.4%)</td><td>118/146(80.8%)</td></tr><tr><td>急性期</td><td>144/150(96.0%)</td><td>141/143(98.6%)</td><td>139/146(95.2%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>119/149(79.9%)</td><td>116/143(81.1%)</td><td>120/146(82.2%)</td></tr></table> ** : p<0.01、*** : p<0.001 【vs 標準治療群、χ²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%)**	Total Control	全期間	36/149(24.2%)	40/143(28.0%)	49/146(33.6%)	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%)***	救済治療なし	全期間	118/149(79.2%)	115/143(80.4%)	118/146(80.8%)	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%)
	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%)**																																																																		
		Total Control	全期間	36/149(24.2%)	40/143(28.0%)	49/146(33.6%)																																																																
	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%)***																																																																	
	救済治療なし	全期間	118/149(79.2%)	115/143(80.4%)	118/146(80.8%)																																																																	
		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%)																																																																	
	主要評価項目である全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）における 125/80mg 群の Complete Response の患者割合は 70.5%（103/146 例）であり、標準治療群との間に有意差が認められ（p<0.001、χ ² 両側検定）、標準治療群に対する 125/80mg 群の優越性が検証された。また、副次評価項目である Complete Protection、嘔吐なしの全期間の患者割合においても、125/80mg 群は標準治療群との間に有意な差が認められた（p=0.0002、χ ² 検定）。																																																																					

結 果	〔安全性〕			
	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%)
主な副作用は、臨床所見では、しゃっくりが 125/80mg 群 10.0% (15/150 例)、40/25mg 群 6.1% (9/148 例)、標準治療群 9.3% (14/151 例)、便秘が 125/80mg 群 2.0% (3/150 例)、40/25mg 群 2.7% (4/148 例)、標準治療群 4.0% (6/151 例) 等であった。臨床検査値異常では、ALT (GPT) 増加が 125/80mg 群 4.0% (6/149 例)、40/25mg 群 7.5% (11/147 例)、標準治療群 2.0% (3/151 例)、AST (GOT) 増加が 125/80mg 群 2.7% (4/149 例)、40/25mg 群 3.4% (5/147 例)、標準治療群 2.0% (3/151 例)、血中尿素増加が 125/80mg 群 1.3% (2/149 例)、40/25mg 群 0.0% (0/146 例)、標準治療群 0.7% (1/150 例) 等であった。 本試験において、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は 125/80mg 群で発疹、40/25mg 群で不整脈が各 1 例に認められた。死亡例は、125/80mg 群、標準治療群に各 1 例認められ、死因は、125/80mg 群では心不全、標準治療群では発熱性好中球減少症・急性呼吸窮迫症候群・敗血症性ショックであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。				
治験実施施設	127 施設 (日本)			

※：40/25mg のデータは、承認外の用法及び用量である。

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の結果では、遅発期における Complete Response の患者割合において、単回投与群、反復（5 日間）投与群は標準治療群との間に有意差が認められ（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率検定）、反復（5 日間）投与群の方が単回投与群を上回ったが、2 日目までは効果に差は無く、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た。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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. (1) 血液—脳関門通過性」の項参照）。

注) 本剤の用法及び用量は、「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。

(ii) 比較試験

i) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験① (P052 試験) 〈成人〉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（高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与患者）（536 例）				
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（「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。				
	投与群	薬 剤	1 日目	2～3 日目	4 日目
	本剤群	イメント®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	イメント®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：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）				
副次評価項目	Complete Response の患者割合（急性期：0～24 時間、遅発期：24<～120 時間） 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 Respons 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%）**	
		遅発期	134/260（51.5%）	172/259（66.4%）**	
	Total Control	全期間	104/260（40.0%）	117/257（45.5%）	
		急性期	167/260（64.2%）	181/256（70.7%）	
		遅発期	111/260（42.7%）	127/259（49.0%）	
	嘔吐なし	全期間	143/260（55.0%）	202/260（77.7%）**	
		急性期	207/261（79.3%）	234/260（90.0%）**	
		遅発期	153/260（58.8%）	210/260（80.8%）**	
	救済治療なし	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】				

結 果	本剤群の Complete Response の患者割合は、主要評価項目である全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）で 72.7%（189/260 例）、副次評価項目である急性期（0～24 時間）及び遅発期（24<～120 時間）でそれぞれ 89.2%（231/259 例）、75.4%（196/260 例）と、いずれの治療期においても標準治療群との間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析）。		
	〔安全性〕		
	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%）
	主な副作用は、しゃっくりが本剤群で 5.7%（15/261 例）、標準治療群で 4.2%（11/265 例）、頭痛が本剤群で 2.3%（6/261 例）、標準治療群で 1.1%（3/265 例）等であった。臨床検査値異常では、ALT（GPT）増加が本剤群で 1.2%（3/256 例）、標準治療群で 0.8%（2/256 例）、AST（GOT）増加が本剤群で 0.4%（1/256 例）、標準治療群で 0.8%（2/255 例）等であった。重篤な副作用は、本剤群 0.4%（1/261 例）、標準治療群 0.8%（2/265 例）に認められ、本剤群では穿孔性十二指腸潰瘍、標準治療群では悪寒・両下肢痛及び低ナトリウム血症であった。死亡に至った有害事象は本剤群 2.7%（7/261 例）、標準治療群 3.8%（10/265 例）に認められた。その原因として心停止、心原性ショック、肺塞栓症等の心血管系が最も多く、その他、心肺不全、敗血症等が報告された。投与中止に至った副作用は、本剤群で腹痛、悪心、標準治療群で悪寒・両下肢痛、低ナトリウム血症が認められた。 上記集計とは別に、最終的に安全性解析対象に組み入れられた小児患者 6 例（本剤群 3 例、標準治療群 3 例）において、有害事象が本剤群 66.7%（2/3 例）、標準治療群 66.7%（2/3 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。従って、本試験の小児患者において、重篤な副作用及び副作用による投与中止例はなく、また、死亡例も認められなかった。		
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）		

※：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。

ii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験② (P054 試験) 〈成人〉¹²⁾

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）（569 例）																																																				
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	<table><tr><th>主要評価項目</th><th>標準治療群</th><th>本剤群</th></tr><tr><td>Complete Respons 全期間</td><td>114/263（43.3%）</td><td>163/260（62.7%）**</td></tr></table> **：p<0.01【vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析】			主要評価項目	標準治療群	本剤群	Complete Respons 全期間	114/263（43.3%）	163/260（62.7%）**																																												
	主要評価項目	標準治療群	本剤群																																																		
	Complete Respons 全期間	114/263（43.3%）	163/260（62.7%）**																																																		
	<table><tr><th>副次評価項目</th><th>標準治療群</th><th>本剤群</th></tr><tr><td rowspan="2">Complete Response</td><td>急性期</td><td>180/263（68.4%）</td><td>216/261（82.8%）**</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>123/263（46.8%）</td><td>176/260（67.7%）**</td></tr><tr><td rowspan="2">Complete Protection</td><td>全期間</td><td>107/263（40.7%）</td><td>145/261（55.6%）**</td></tr><tr><td>急性期</td><td>170/263（64.6%）</td><td>208/260（80.0%）**</td></tr><tr><td rowspan="3">Total Control</td><td>遅発期</td><td>116/263（44.1%）</td><td>159/261（60.9%）**</td></tr><tr><td>全期間</td><td>84/263（31.9%）</td><td>116/261（44.4%）**</td></tr><tr><td>急性期</td><td>149/263（56.7%）</td><td>166/261（63.6%）</td></tr><tr><td rowspan="3">嘔吐なし</td><td>遅発期</td><td>89/263（33.8%）</td><td>130/261（49.8%）**</td></tr><tr><td>全期間</td><td>117/263（44.5%）</td><td>172/260（66.2%）**</td></tr><tr><td>急性期</td><td>181/263（68.8%）</td><td>218/261（83.5%）**</td></tr><tr><td rowspan="3">救済治療なし</td><td>遅発期</td><td>127/263（48.3%）</td><td>186/260（71.5%）**</td></tr><tr><td>全期間</td><td>191/263（72.6%）</td><td>214/260（82.3%）**</td></tr><tr><td>急性期</td><td>236/263（89.7%）</td><td>251/261（96.2%）**</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>195/263（74.1%）</td><td>216/260（83.1%）*</td></tr></table> *：p<0.05、**：p<0.01【vs 標準治療群、ロジスティック回帰分析】 本剤群の Complete Response の患者割合は、主要評価項目である全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）で 62.7%（163/260 例）、副次評価項目である急性期（0～24 時間）及び遅発期（24<～120 時間）でそれぞれ 82.8%（216/261 例）、67.7%（176/260 例）と、いずれの治療期においても標準治療群との間に有意差が認められた（いずれも p<0.001、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%）**	Total Control	遅発期	116/263（44.1%）	159/261（60.9%）**	全期間	84/263（31.9%）	116/261（44.4%）**	急性期	149/263（56.7%）	166/261（63.6%）	嘔吐なし	遅発期	89/263（33.8%）	130/261（49.8%）**	全期間	117/263（44.5%）	172/260（66.2%）**	急性期	181/263（68.8%）	218/261（83.5%）**	救済治療なし	遅発期	127/263（48.3%）	186/260（71.5%）**	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%）*
	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%）**																																																	
	Total Control	遅発期	116/263（44.1%）	159/261（60.9%）**																																																	
		全期間	84/263（31.9%）	116/261（44.4%）**																																																	
		急性期	149/263（56.7%）	166/261（63.6%）																																																	
	嘔吐なし	遅発期	89/263（33.8%）	130/261（49.8%）**																																																	
		全期間	117/263（44.5%）	172/260（66.2%）**																																																	
		急性期	181/263（68.8%）	218/261（83.5%）**																																																	
	救済治療なし	遅発期	127/263（48.3%）	186/260（71.5%）**																																																	
		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%）*																																																		
	〔安全性〕																																																				
<table><tr><th>副作用発現率</th><th>標準治療群</th><th>本剤群</th></tr><tr><td>臨床所見</td><td>41/285（14.4%）</td><td>55/283（19.4%）</td></tr><tr><td>臨床検査値異常</td><td>11/282（3.9%）</td><td>16/281（5.7%）</td></tr></table>			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%）																																										
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%）																																																			
主な副作用は、臨床所見では、無力症/疲労が本剤群で 5.3%（15/283 例）、標準治療群で 3.2%（9/285 例）、しゃっくりが本剤群で 3.5%（10/283 例）、標準治療群で 1.8%（5/285 例）、消化不良が本剤群で 2.5%（7/283 例）、標準治療群で 1.4%（4/285 例）、便秘が本剤群で 2.5%（7/283 例）、標準治療群で 2.8%（8/285 例）、食欲不振が本剤群で 3.9%（11/283 例）、標準治療群で 1.1%（3/285 例）、頭痛が本剤群で 2.1%（6/283 例）、標準治療群で 2.5%（7/285 例）等であった。臨床検査値異常では、ALT（GPT）増加が本剤群で 4.3%（12/280 例）、標準治療群で 2.1%（6/281 例）、蛋白尿が本剤群で 2.1%（6/280 例）、標準治療群で 2.9%（8/280 例）、AST（GOT）増加が本剤群で 1.8%（5/279 例）、標準治療群で 1.1%（3/282 例）等であった。重篤な副作用は、本剤群で失見当識が 1 例、標準治療群で糖尿病及び高血糖が各 1 例認められた。死亡に至った有害事象は本剤群 4.6%（13/261 例）、標準治療群 3.9%（11/265 例）に認められた。その原因として呼吸困難、呼吸不全、気道閉塞等の呼吸器系、敗血症性ショック等の全身性及び部位不明の障害等が報告された。投与中止に至った副作用として、本剤群で失見当識が認められた。																																																					

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）
--------	--

iii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験③（P071 試験）〈成人〉¹³⁾

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）（866 例）			
主な登録基準	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 ーシクロホスファミド静脈内投与 750～1500mg/m ² （±5%） ーシクロホスファミド静脈内投与 500～1500mg/m ² （±5%）及びドキシソルビン静脈内投与≤60mg/m ² （±5%） ーシクロホスファミド静脈内投与 500～1500mg/m ² （±5%）及びエピルビシン静脈内投与≤100mg/m ² （±5%）			
主な除外基準	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	イメント®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	イメント®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：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）			
副次評価項目	Complete Response の患者割合（急性期：0～24 時間、遅発期：24＜～120 時間） 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 Respons 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%）
		遅発期	180/424 （42.5%）	203/433 （46.9%）
	Total Control	全期間	115/424 （27.1%）	125/433 （28.9%）
		急性期	222/423 （52.5%）	241/431 （55.9%）
		遅発期	132/424 （31.1%）	139/433 （32.1%）
	嘔吐なし	全期間	249/424 （58.7%）	327/432 （75.7%） ***
		急性期	327/423 （77.3%）	378/432 （87.5%） ***
		遅発期	293/424 （69.1%）	349/432 （80.8%） ***
	救済治療なし	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】			
本剤群における Complete Response の患者割合は、主要評価項目である全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）で 50.8%（220/433 例）、副次評価項目である急性期（0～24 時間）及び遅発期（24＜～120 時間）でそれぞれ、75.7%（327/432 例）、55.4%（240/433 例）と、全期間及び急性期において、標準治療群との間に有意差が認められた（全期間 p=0.015、急性期 p=0.034、ロジスティック回帰分析）。				
〔安全性〕				
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%）	
主な副作用は、臨床所見では、頭痛が本剤群で 6.4%（28/438 例）、標準治療群で 7.2%（31/428 例）、便秘が本剤群で 5.7%（25/438 例）、標準治療群で 7.7%（33/428 例）、疲労が本剤群で 2.5%（11/438 例）、標準治療群で 1.6%（7/428 例）等であった。臨床検査値異常では、ALT（GPT）増加が本剤群で 0.5%（2/436 例）、標準治療群で 0.9%（4/423 例）等であった。				
重篤な副作用は本剤群で 2 例認められ、発熱性好中球減少症及び腸炎であり、標準治療群では認められなかった。なお、本試験において、いずれの治療群においても死亡例は認められなかった。				
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）			

iv) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P097 試験) 〈小児〉¹⁵⁾

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）（50 例）																																																	
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	<table><tr><td>投与群</td><td>薬 剤</td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td><td>4 日目</td></tr><tr><td rowspan="3">本剤群</td><td>イメント®カプセル</td><td>125mg(p.o.)</td><td>80mg(p.o.)</td><td>80mg(p.o.)</td><td>—</td></tr><tr><td>オンダンセトロン</td><td>0.45mg/kg (i.v.)</td><td>0.45mg/kg (i.v.)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>デキサメタゾン</td><td>8mg(p.o.)</td><td>4mg(p.o.)</td><td>4mg(p.o.)</td><td>4mg(p.o.)</td></tr><tr><td rowspan="3">標準治療群</td><td>イメント®カプセル</td><td>0mg(p.o.)</td><td>0mg(p.o.)</td><td>0mg(p.o.)</td><td>—</td></tr><tr><td>オンダンセトロン</td><td>0.45mg/kg (i.v.)</td><td>0.45mg/kg (i.v.)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>デキサメタゾン</td><td>16mg(p.o.)</td><td>8mg(p.o.)</td><td>8mg(p.o.)</td><td>8mg(p.o.)</td></tr></table>						投与群	薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	本剤群	イメント®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	イメント®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.)						
投与群	薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目																																													
本剤群	イメント®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	イメント®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	〔主目的：安全性評価〕 安全性（試験薬投与期間中及び 14 日間の追跡期間中における副作用発現率） 〔副次目的：有効性評価〕（本試験の主要な目的は有効性評価ではないため、主要評価項目の設定はない。） Complete Response、嘔吐なし、救済治療なしの患者割合（全期間：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間、急性期：0～24 時間、遅発期：24＜～120 時間）、悪心なしの患者割合（全期間）、初回嘔吐発現までの時間、等																																																	
結 果	<table><tr><th colspan="2">評価項目</th><th>標準治療群</th><th>本剤群</th></tr><tr><td rowspan="3">Complete Response</td><td>全期間</td><td>1/18（ 5.6%）</td><td>8/28（28.6%）</td></tr><tr><td>急性期</td><td>7/18（38.9%）</td><td>17/28（60.7%）</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>1/18（ 5.6%）</td><td>10/28（35.7%）</td></tr><tr><td rowspan="3">嘔吐なし</td><td>全期間</td><td>1/18（ 5.6%）</td><td>9/28（32.1%）</td></tr><tr><td>急性期</td><td>8/18（44.4%）</td><td>18/28（64.3%）</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>1/18（ 5.6%）</td><td>11/28（39.3%）</td></tr><tr><td rowspan="3">救済治療なし</td><td>全期間</td><td>4/18（22.2%）</td><td>12/28（42.9%）</td></tr><tr><td>急性期</td><td>11/18（61.1%）</td><td>20/28（71.4%）</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>5/18（27.8%）</td><td>14/28（50.0%）</td></tr><tr><td>悪心なし</td><td>全期間</td><td>3/17（17.6%）</td><td>12/27（44.4%）</td></tr></table> 薬物動態については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (2) 3) 小児」の項参照 本剤群における Complete Response の患者割合は、全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）で 28.6%（8/28 例）〔95%CI：13.2, 48.7〕、急性期（0～24 時間）で 60.7%（17/28 例）〔40.6, 78.5〕、遅発期（24＜～120 時間）で 35.7%（10/28 例）〔18.6, 55.9〕であった（95%CI；Clopper-Pearson 正確法により算出）。 〔安全性〕 <table><tr><th>副作用発現率</th><th>標準治療群</th><th>本剤群</th></tr><tr><td>副作用全体（臨床検査値の異常を含む）</td><td>3/18（16.7%）</td><td>8/32（25.0%）</td></tr></table>						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%）	副作用発現率	標準治療群	本剤群	副作用全体（臨床検査値の異常を含む）	3/18（16.7%）	8/32（25.0%）
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%）																																															
副作用発現率	標準治療群	本剤群																																																
副作用全体（臨床検査値の異常を含む）	3/18（16.7%）	8/32（25.0%）																																																

	副作用は、本剤群 25.0% (8/32 例)、標準治療群 16.7% (3/18 例) に認められた。主な副作用は、本剤群ではしゃっくりが 15.6% (5/32 例)、上腹部痛、消化不良、潮紅が各 6.3% (2/32 例) 等に認められ、標準治療群では下痢、嘔吐、食欲不振、脱水、発疹が各 5.6% (1/18 例) に認められた。重篤な副作用は、本剤群で体重減少が 1 例認められた。死亡例は標準治療群で悪性新生物進行及び呼吸困難が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。本試験において、投与中止に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。
治験実施施設	10 施設 (米国、オーストラリア、ブラジル)

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相一般臨床試験 (ONO-7436-03 試験) 〈小児〉¹⁴⁾

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）（22 例）																																			
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、カルボプラス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) 治験薬開始前 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	<table><tr><td>薬 剤</td><td>1 日目</td><td>2～3 日目</td><td>4～5 日目</td></tr><tr><td>イメント®カプセル</td><td>125mg(p.o.)</td><td>80mg(p.o.)</td><td>—</td></tr><tr><td>グラニセトロン</td><td>40μg/kg(i.v.)</td><td>[40μg/kg(i.v.)][※]</td><td>[40μg/kg(i.v.)][※]</td></tr><tr><td>デキサメタゾンリン酸エステル (デキサメタゾンとして)</td><td>4mg(i.v.) (3.3mg)</td><td>4mg(i.v.) (3.3mg)</td><td>—</td></tr></table> ※：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 40μg/kg/日(iv)の予防投与を行ってもよいとした。				薬 剤	1 日目	2～3 日目	4～5 日目	イメント®カプセル	125mg(p.o.)	80mg(p.o.)	—	グラニセトロン	40μg/kg(i.v.)	[40μg/kg(i.v.)] [※]	[40μg/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)	—																
薬 剤	1 日目	2～3 日目	4～5 日目																																	
イメント®カプセル	125mg(p.o.)	80mg(p.o.)	—																																	
グラニセトロン	40μg/kg(i.v.)	[40μg/kg(i.v.)] [※]	[40μg/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)	—																																	
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：抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間、急性期：0～24 時間、遅発期：24<～120 時間）、Total Control、悪心なしの患者割合（全期間）、等																																			
結 果	<table><tr><th colspan="2">評価項目</th><th>本剤群</th></tr><tr><td rowspan="3">Complete Response</td><td>全期間</td><td>10/22 (45.5%)</td></tr><tr><td>急性期</td><td>15/22 (68.2%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>13/22 (59.1%)</td></tr><tr><td>Total Control</td><td>全期間</td><td>9/22 (40.9%)</td></tr><tr><td rowspan="3">嘔吐なし</td><td>全期間</td><td>14/22 (63.6%)</td></tr><tr><td>急性期</td><td>16/22 (72.7%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>16/22 (72.7%)</td></tr><tr><td>悪心なし</td><td>全期間</td><td>11/22 (50.0%)</td></tr><tr><td rowspan="3">救済治療なし</td><td>全期間</td><td>13/22 (59.1%)</td></tr><tr><td>急性期</td><td>18/22 (81.8%)</td></tr><tr><td>遅発期</td><td>16/22 (72.7%)</td></tr></table> 薬物動態については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (2) 3) 小児」の項参照 本剤群における Complete Response の患者割合は、全期間（抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間）で 45.5%（10/22 例）[95%CI：24.4, 67.8]、急性期（0～24 時間）で 68.2%（15/22 例）[45.1, 86.1]、遅発期（24<～120 時間）で 59.1%（13/22 例）[36.4, 79.3]であった（95%CI；Clopper-Pearson 正確法により算出）。 〔安全性〕 <table><tr><td>副作用（臨床検査値の異常を含む） 発現率</td><td>7/22 (31.8%)</td></tr></table> 主な副作用は、リンパ球数減少 18.2%（4/22 例）、好中球数減少 18.2%（4/22 例）、血小板数減少 18.2%（4/22 例）、白血球数減少 18.2%（4/22 例）、血中ナトリウム減少 13.6%（3/22 例）、ヘマトクリット減少 13.6%（3/22 例）、ヘモグロビン減少 13.6%（3/22 例）、赤血球数減少 13.6%（3/22 例）等であった。本				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%)	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%)	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%)	副作用（臨床検査値の異常を含む） 発現率	7/22 (31.8%)
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%)																																		
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%)																																		
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%)																																		
副作用（臨床検査値の異常を含む） 発現率	7/22 (31.8%)																																			

	試験において、死亡例、重篤な副作用、投与中止に至った副作用はいずれも認められなかった。
治験実施施設	8 施設（日本）

(5) 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 ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	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 ¹²⁾	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 ¹³⁾	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 ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	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 ¹²⁾	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 ¹³⁾	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 ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	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 ¹²⁾	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 ¹³⁾	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相二重盲検比較試験 ⁹⁾	日本人	75/149 (50.3%)	103/146 (70.5%)
海外後期第Ⅱ相 二重盲検比較試験 ¹⁰⁾	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	4/ 12 (33.3%)	8/ 11 (72.7%)
	その他	0/ 1 (0.0%)	—
海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験① ¹¹⁾	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	1/ 6 (16.7%)	3/ 4 (75.0%)
	その他	—	—
海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験② ¹²⁾	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	28/ 64 (43.8%)	36/ 60 (60.0%)
	その他	—	—
海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験③ ¹³⁾	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	4/ 21 (19.0%)	8/ 19 (42.1%)
	その他	1/ 3 (33.3%)	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 二重盲検比較試験 ⁹⁾	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 二重盲検比較試験 ¹⁰⁾	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 二重盲検比較試験① ¹¹⁾	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 二重盲検比較試験② ¹²⁾	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 二重盲検比較試験③ ¹³⁾	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 二重盲検比較試験 ⁹⁾	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 二重盲検比較試験 ¹⁰⁾	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 二重盲検比較試験① ¹¹⁾	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 二重盲検比較試験② ¹²⁾	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 二重盲検比較試験③ ¹³⁾	—	—	—

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容¹⁷⁾

〈成人〉

○特定使用成績調査

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。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) であった。

〈小児〉

○特定使用成績調査

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。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。

●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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまで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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

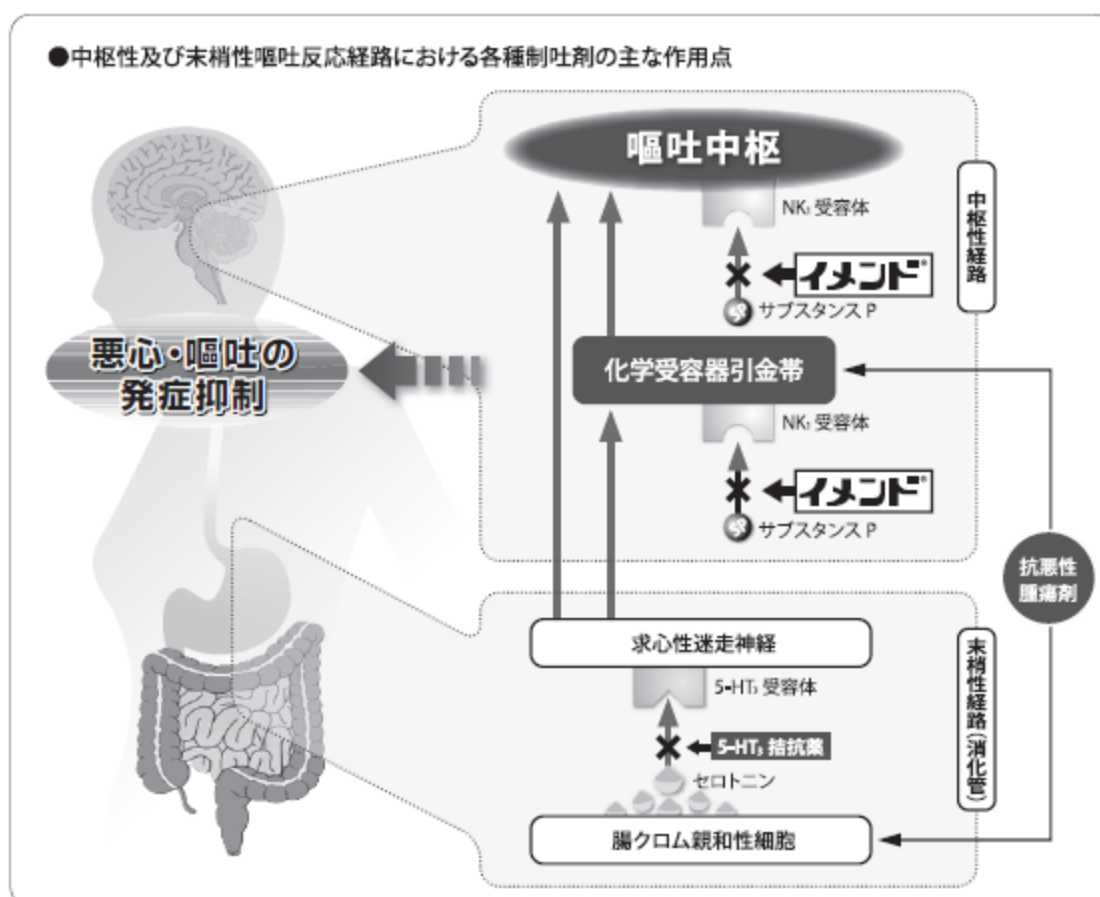
該当しない

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、これまでの課題であった遅発期に対しても発症抑制作用を示した。¹⁸⁾



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^{5~7)}

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⁴⁾

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。¹⁸⁾

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1 μmol/L以上及び300nmol/Lであった。¹⁸⁾

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-Y1、NPY-Y2 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。¹⁸⁾

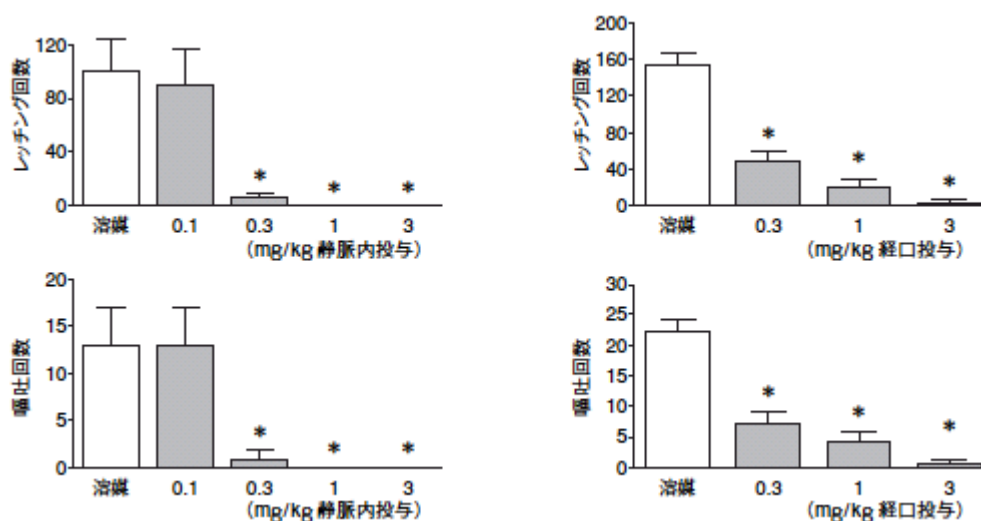
摘出標本	NK 受容体作動薬	Ka 値 (nmol/L)	n 数
回腸縦走筋 (神経叢含む)	サブスタンス P-O-メチルエステル (NK ₁ 受容体作動薬)	$0.09 \pm 0.02^a)$	3
気管	(Nle ¹⁰) -ニューロキニン A [4-10] (NK ₂ 受容体作動薬)	>1000	5~6
上頸神経節	センクタイド (NK ₃ 受容体作動薬)	>1000	7

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性的かつ、0.3mg/kg 以上の用量で溶媒投与と比較して有意に抑制した ($p < 0.05$ 、一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定)。¹⁹⁾



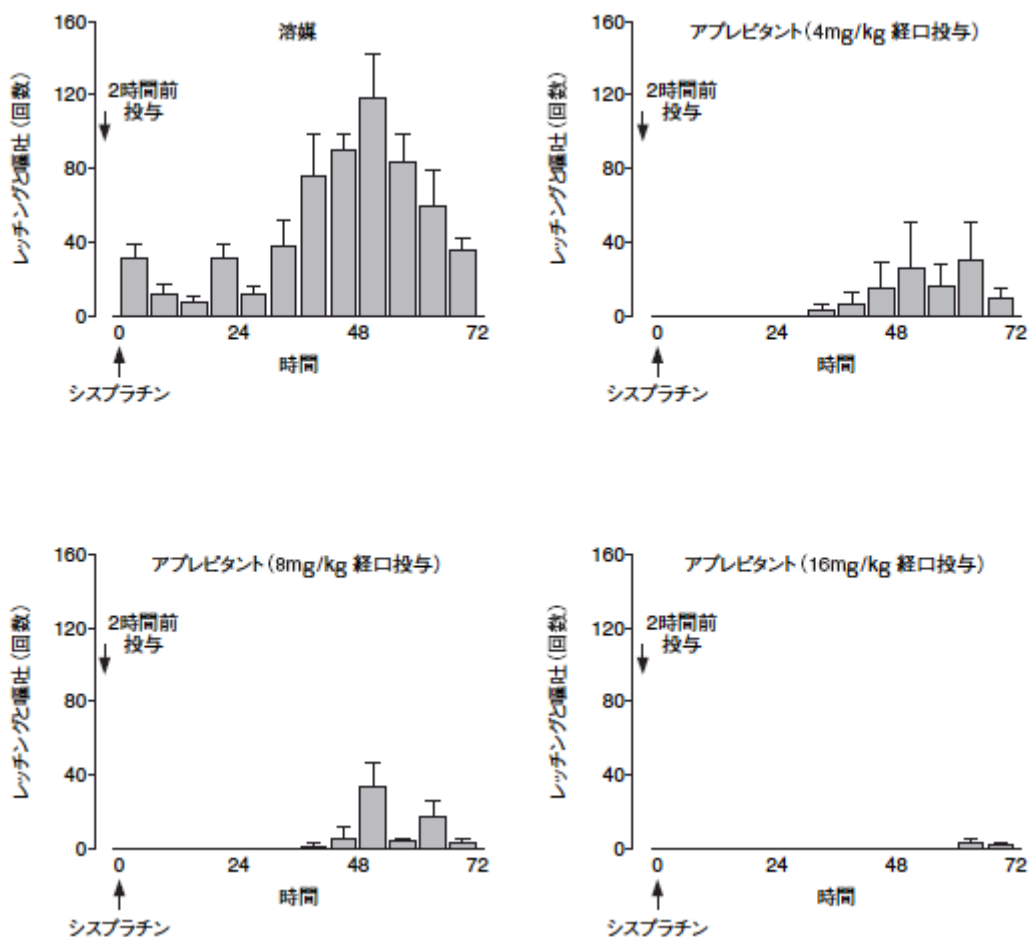
平均±標準誤差、* $p < 0.05$: 溶媒群に対し一元配置分散分析後にDunnett法による多重比較検定

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 (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 3mg/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 3mg/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、本剤はレッチングと嘔吐回数を減少させた（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定）。¹⁹⁾



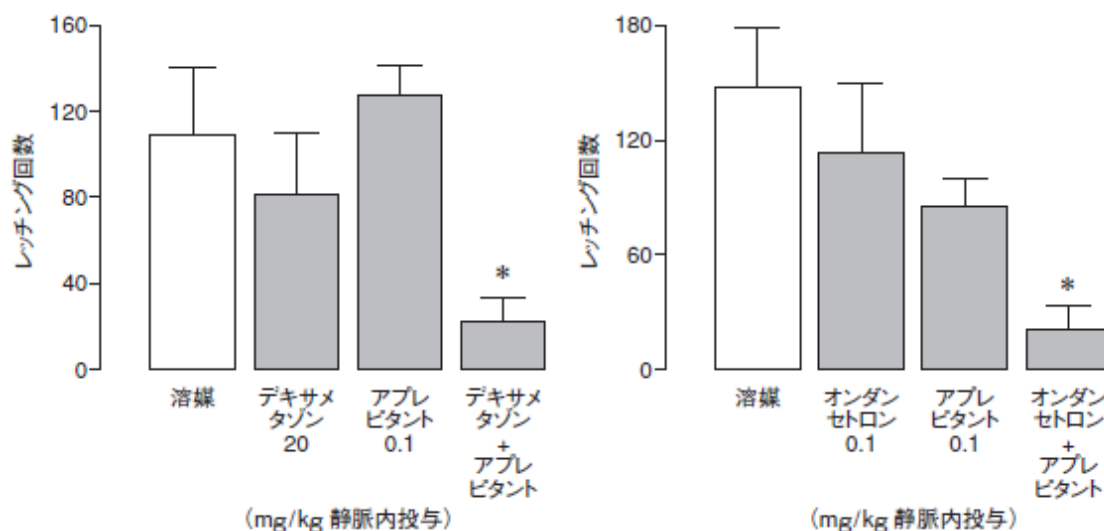
平均値±標準誤差

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、いずれも溶媒投与よりも有意な低値を示した（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定）。しかし、本剤、デキサメタゾン又はオンダンセトロンの単独投与では有意差は認められなかった（一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定）。¹⁹⁾



平均±標準誤差、* $p < 0.05$: 溶媒群に対し一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定

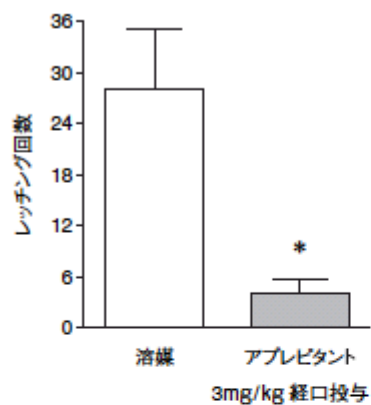
試験方法

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）。

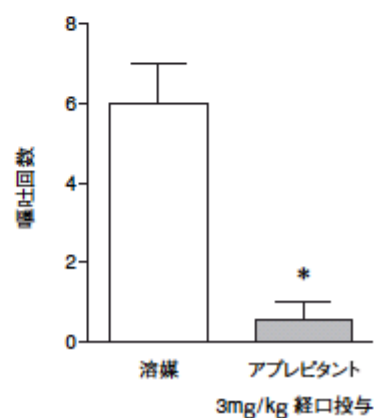
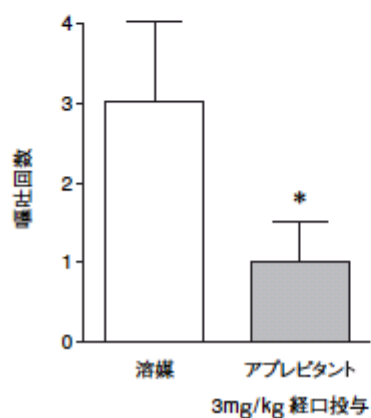
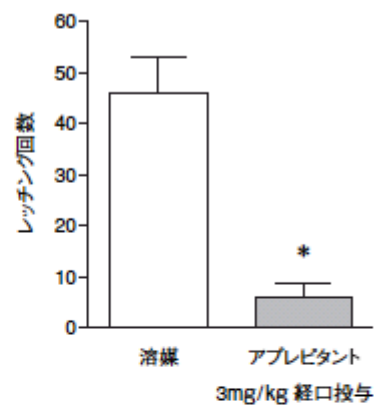
3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

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枢性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg 単回経口投与で抑制した。²⁰⁾

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

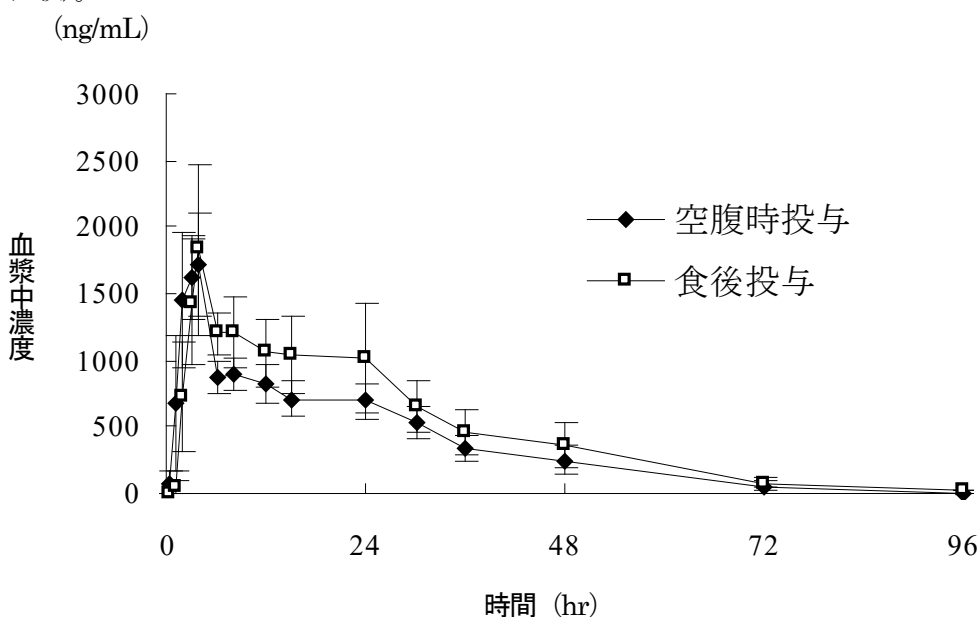
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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、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（RC869A101 試験）。¹⁶⁾



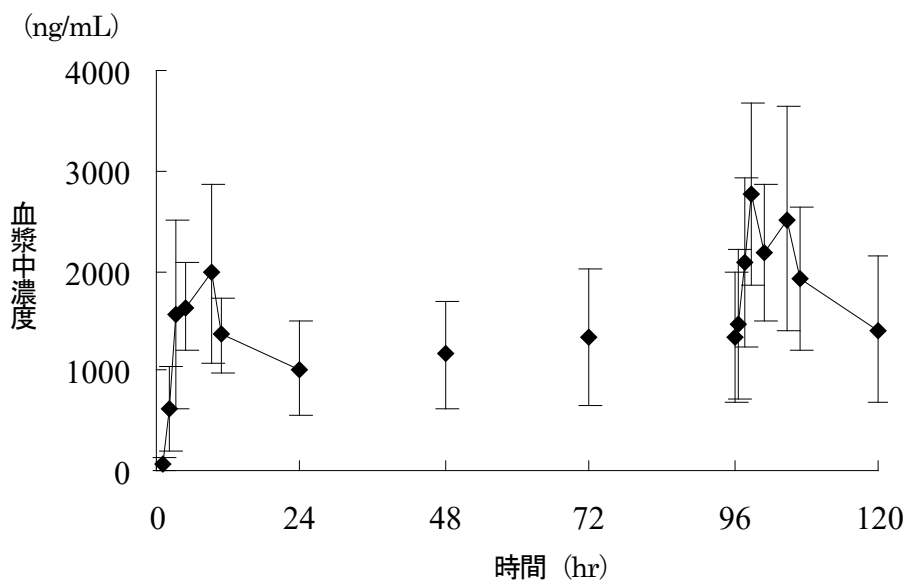
健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人）

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

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)。²¹⁾



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)

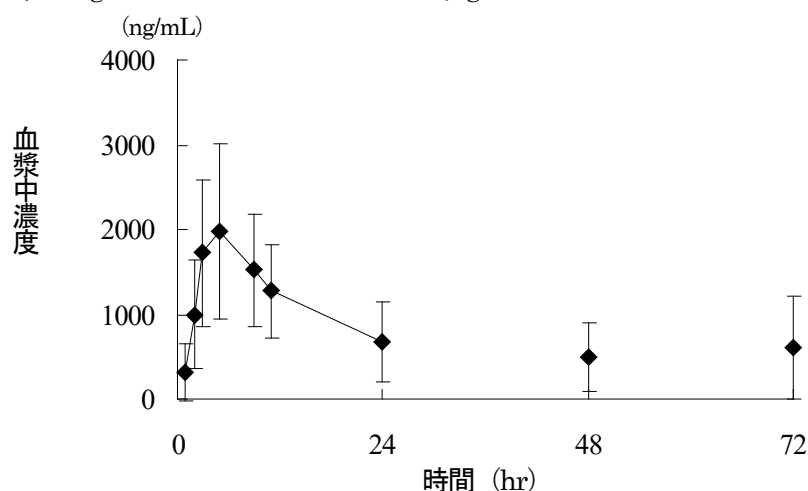
成人悪性腫瘍患者における 125mg/80mg 反復経口投与時の
薬物動態パラメータ (日本人)

	Tmax (hr)	Cmax (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、Tmax 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 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった (ONO-7436-03 試験)。¹⁴⁾



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 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
5	2350±920	28.1±10.4

平均値±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) であった。

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

算術平均値±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) であった。

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·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)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

「1. 血中濃度の推移 (2) 1) 単回投与 (食事の影響)」の項参照

〈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 Cmax 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)。²²⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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 Cmax 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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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 Cmax 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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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 1 日目に 20mg、2～5 日目に 8mg 食後経口投与し、オンダンセトロン 32mg[#]を 1 日目に 15 分間静脈内持続投与した時、本剤を 1 日目に 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。²³⁾

#：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）本剤の用法及び用量は、「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 1 日目に食後経口投与した時、本剤を 1 日目に 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。²³⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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 1 日目に単回静脈内投与した時、本剤を 1 日目に 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。²⁴⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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。²⁵⁾

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。²⁶⁾

[#]：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 20mg 1 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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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) 本剤の用法及び用量は、「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 AUC₀₋₂₄ 及び Cmax は、本剤非併用群に比べて 7 日目に 0.99 倍及び 1.04 倍、11 日目に 0.93 倍及び 1.02 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。²⁷⁾

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		Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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.（2）併用注意とその理由」の項参照

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。

注）本剤の用法及び用量は、「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

注）本剤の用法及び用量は、「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[®]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。²⁸⁾

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（「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。²⁹⁾

#：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		Tmax (hr)	Cmax (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

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

⑤メチルプレドニゾロン〔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、メチルプレドニゾロン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ロンの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。²⁹⁾

本剤併用時のメチルプレドニゾロン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)	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

Tmax は中央値、Cmax、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。³⁰⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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。³¹⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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

Tmax は中央値、Cmax、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 $AUC_{0-\infty}$ 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。³²⁾

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
$AUC_{0-\infty}$ (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 AUC_{0-24} 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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。³³⁾

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 $AUC_{0-\infty}$ 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。³²⁾

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
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	投与前	750	624
	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 AUC_{0-24} は 0.81 倍に低下し、ノルエチステロンの AUC_{0-24} 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

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。²⁸⁾

*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) 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 (k_a) は 0.893 hr^{-1} であった。²⁸⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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。²⁸⁾

(5) 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 (V_d/F) は 72.1 L であった。²⁸⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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。²⁸⁾

(2) パラメータ変動要因

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。体重、年齢、性別、飲酒歴※、喫煙歴、AST、ALT、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）との関係性を評価した。²⁸⁾

※：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ものであった。

- 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（17IU/L）と90%信頼区間の上限値（46IU/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。

4. 吸収

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、 ^{13}C , ^{15}N -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、絶対的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)。²²⁾

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	Tmax (hr)	Cmax (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	

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

注) 本剤の用法及び用量は、「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. 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)。³⁴⁾

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 であった (「1. 血中濃度の推移 (2) 2) 反復投与」の項参照)。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% と推定された。

注) 本剤の用法及び用量は、「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。

(ラット)

^{14}C -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 (「5. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照) であり、本剤は血液—脳関門を通過することが示唆された。³⁵⁾

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(ラット、ウサギ)

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結果、用量を増加しても曝露量は増大せず母体の C_{max} 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。³⁶⁾

	アプレピタント (mg/kg s.i.d.)			
	125	250	500	1000
胎児血漿中濃度 (μ g/mL)	0.166	0.142	0.131	0.219
母体血漿中濃度 (μ g/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。³⁶⁾

	アプレピタント (mg/kg s.i.d.)	
	5	25
胎児血漿中濃度 (μ g/mL)	0.0820	0.790
母体血漿中濃度 (μ g/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

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

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%に相当した。³⁶⁾

乳汁中濃度 (μ g/mL)	1.36±0.272
母体血漿中濃度 (μ g/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

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

絶食下の雄ラットに ^{14}C -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。³⁵⁾

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)

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

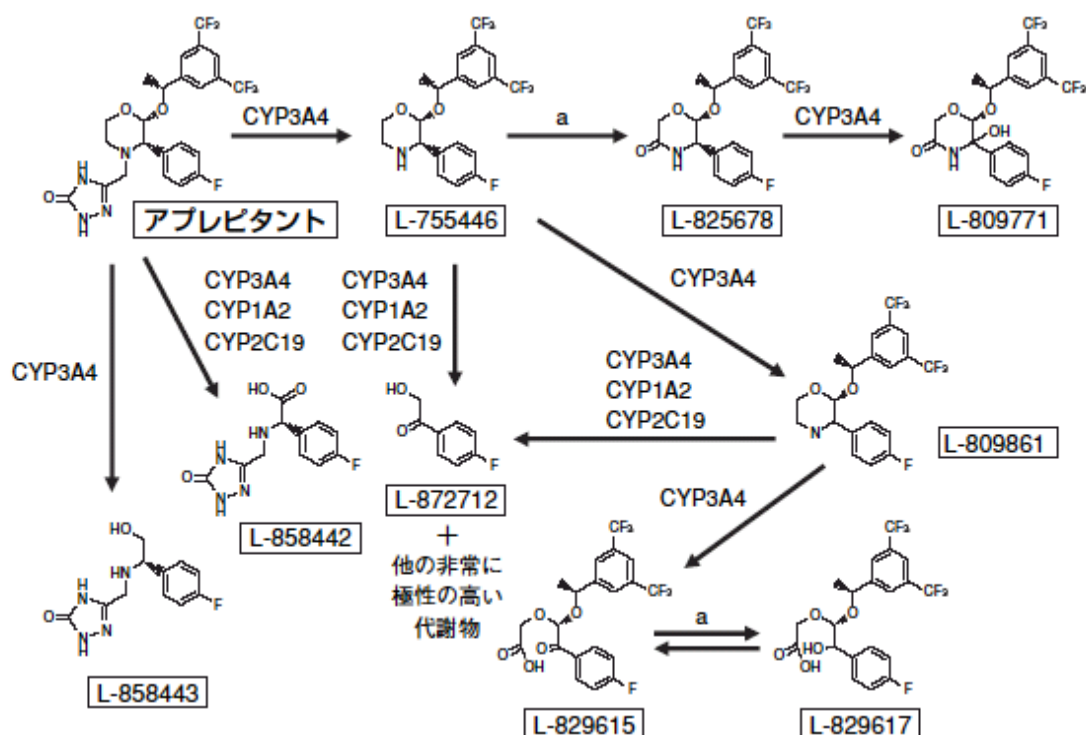
ヒト血漿を用いた *in vitro* における ^3H -アプレピタントの血漿蛋白結合率 (限外濾過法) は、0.01、0.1、1 及び $10\ \mu\text{g/mL}$ の濃度で 99.6~99.7%であった。³⁵⁾

6. 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、 ^{14}C -アプレピタント 300mg (放射能約 $86\ \mu\text{Ci}$) を空腹時に単回経口投与した時、投与後 72 時間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)。³⁷⁾³⁸⁾

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} ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)	総放射能の AUC_{0-72} ($\text{ng eq}\cdot\text{hr/mL}$)	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) 本剤の用法及び用量は、「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 (CYP 等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)

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。³⁹⁾

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 (「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照)。³⁹⁾

(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活性比、存在比率 (*in vitro*)

ヒトにおける本剤の主要代謝物である脱トリアゾロン体 (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

7. 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 (放射エネルギー約 86 μCi) 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)。³⁷⁾

注) 本剤の用法及び用量は、「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。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁴⁰⁾

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。

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) は阻害作用を示さなかった。

9. 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 (外国人データ)

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)。⁴¹⁾

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) 本剤の用法及び用量は、「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

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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、 AUC_{0-24} 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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6.（8）高齢者」の項参照）。⁴²⁾

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} 、 AUC_{0-24} 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）

(2) 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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。また、血液透析は本剤の $AUC_{0-\infty}$ に影響を及ぼさなかった（P057 試験）。⁴¹⁾

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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の $AUC_{0-\infty}$ (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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の $AUC_{0-\infty}$ (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) 本剤の用法及び用量は、「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) 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 AUC_{0-24} 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）（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6.（3）肝機能障害患者」の項参照）。⁴³⁾

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）

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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 [11.1.3 参照]

2.2 ピモジド投与中の患者 [10.1参照]

(解説)

2.1 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、そう痒感、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（「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

2.2 「7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。 [10.2 参照]

8.2 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の開始から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。 [10.2、16.7.7参照]

(解説)

8.1 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（2）併用注意とその理由」の項参照）。

- 8.2 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、ワルファリンを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(「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項、「VII. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[16.6.3参照]

(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と報告されている(「VII. 薬物動態に関する項目 10. (3) 肝障害患者」の項参照)。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

(解説)

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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照）。

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（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」の項参照）が、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)

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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3、17.1.4参照]

(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。そのため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない旨を記載した（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. (4) 1) (ii) iv) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P097試験）〈小児〉」の項、「Ⅴ. 治療に関する項目 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、健康な高齢者は血漿中濃度（AUC、Cmax）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告がある。[16.6.1参照]

(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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. (1) 高齢者」の項参照）。

7. 相互作用

10. 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。[16.4参照]

(解説)

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒 1% [2.2 参照]	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. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール、 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 リトナビル等 [16.7.1 参照]	本剤と強力な CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール）との併用は慎重に行うこと。	本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する場合がある。
ジルチアゼム [16.7.4 参照]	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への曝露が増大する可能性がある。	本剤及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン、 カルバマゼピン、 フェニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤により本剤の代謝が促進される場合がある。
CYP3A4 で代謝される薬剤 デキサメタゾン、 メチルプレドニゾン、 ミダゾラム等 [7.2、8.1、16.7.3、16.7.5、 16.7.6 参照]	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の用量依存的な CYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。なお、その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
CYP2C9 で代謝される薬剤 ワルファリン、 トルブタミド、 フェニトイン等 [8.2、16.7.7、16.7.8 参照]	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 エチニルエストラジオール等 [16.7.9 参照]	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがあるので、本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	機序は解明されていないが、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

(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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

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 C_{max} 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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

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（「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

〈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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

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リビンでは、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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

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（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

〈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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

ワルファリンについては「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

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。従って、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（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 穿孔性十二指腸潰瘍（頻度不明）

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。[2.1 参照]

（解説）

11.1.1 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。

11.1.2 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。

11.1.3 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（「2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5～15%未満	5%未満	頻度不明
皮 膚		発疹、そう痒	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、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	咽喉炎、後鼻漏、咳嗽
肝 臓	AST、ALT 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

(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。

◆副作用頻度一覧表等

(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」用法及び用量追加時集計)

(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

	特定使用成績調査	特定使用成績調査
対象	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)

	特定使用成績調査	特定使用成績調査
対象	成 人	小 児
高アミラーゼ血症	—	1件 (0.89)
精神障害	11例 (0.37)	—
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 (0.07)	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 (0.07)	—
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 (0.07)	—
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 (0.07)	—
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)

	特定使用成績調査	特定使用成績調査
対象	成 人	小 児
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 (0.07)	—
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 (0.07)	1 件 (0.89)
筋力低下	1 件 (0.03)	—
筋肉痛	1 件 (0.03)	—
顎 痛	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 (0.30)	—
急性腎障害	1 件 (0.30)	—
蛋白尿	—	1 件 (0.89)
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 (0.03)	—
胸 痛	2 件 (0.07)	—
顔面浮腫	1 件 (0.03)	—
疲 労	1 件 (0.03)	—

	特定使用成績調査	特定使用成績調査
対象	成人	小児
倦怠感	12 件 (0.40)	—
末梢性浮腫	2 件 (0.07)	—
発熱	7 件 (0.23)	—
口渇	2 件 (0.07)	—
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 (0.07)	—
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 (0.07)	—
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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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膣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、膣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)

15.2.1 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であると示された。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（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. (4) がん原性試験」の項参照）。³⁶⁾

15.2.2 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（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. (5) 4) 新生児を用いた試験」の項参照）。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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁴⁾

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)	影響を及ぼさなかった。
自発運動量	ラット (雄、各8)	3、10、30mg/kg (経口)	影響を及ぼさなかった。
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (雄、各9～10)		正向反射の消失から回復までの時間に影響を及ぼさなかった。
抗痙攣作用			
最大電撃痙攣	マウス (雄、各10)	3、10、30mg/kg (経口)	抗痙攣作用は認められなかった。
PTZ痙攣	マウス (雄、各9～10)		抗痙攣作用は認められなかった。
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)	痙攣誘発作用は認められなかった。
PTZ痙攣閾値	マウス (雄、各10)		痙攣誘発作用は認められなかった。
鎮痛作用 (酢酸writhing法)	マウス (雄、各9～10)	3、10、30mg/kg (経口)	鎮痛作用は認められなかった。
体温 (正常体温)	ラット (雄、各8)		3mg/kgでは影響を及ぼさなかった。10及び30mg/kgで投与4時間後に0.4℃の低下を示した。

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)	基礎胃酸分泌を変化させなかった。
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)	炭末の腸管内輸送率に影響を及ぼさなかった。

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)	影響を及ぼさなかった。
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)	軽度の血圧低下、心拍数減少及び心電図R波の軽度増幅がみられたものの、溶媒投与でも認められたため、薬剤に起因する作用ではないと考えられた。

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)	呼吸数及びそれに伴う分時呼吸量の一過性の軽度増加

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 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	3及び30 μ mol/Lで 自発収縮抑制
摘出回腸標本			30 μ mol/Lで
アセチルコリン収縮 (3 μ mol/L)			35%の抑制
ヒスタミン収縮 (3 μ mol/L)			50%の抑制
セロトニン収縮 (10 μ 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)	電解質排泄がわずかに増加したが、その他の測定項目に影響は認められなかった。

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)	影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験⁴⁴⁾

(参考情報) 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。

2. 毒性試験³⁶⁾

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240 µg/kg s.i.d.を投与し、薬剤投与に起因する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(「2. (4) がん原性試験」の項参照)。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、薬剤に起因する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、薬剤に起因する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

アカゲザルを用いた静脈内投与による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、薬剤投与に起因する変化は認められず、無毒性量は240 μ g/kg/dayと考えられた。

(3) 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。

(4) がん原性試験

- ①雌雄マウス（6週齢）を用いた105週間反復経口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.以上で小葉中心性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.以上で小葉中心性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、投与に起因する腫瘍性及び非腫瘍性の変化は認められなかった。

処方 M で用量を増量し 5、25 及び 125mg/kg b.i.d.としたラット（6 週齢）への 106 週間反復経口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（5 週齢）を用いた 106 週間反復経口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变化と考えられた。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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 12. その他の注意」の項参照）

(5) 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。

①、②の試験において、親動物の一般毒性及び生殖能における無毒性量は、雌雄いずれについても、処方 M では 250mg/kg/day、処方 NB では 1,000mg/kg b.i.d.であると考えられた。

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。処方 M における無毒性量は、母動物の一般毒性で 5mg/kg/day 未満、生殖能で 250mg/kg/day、F₁胎児、F₁及び F₂出生児でいずれも 250mg/kg/day と考えられた。処方 NB では母動物の一般毒性、生殖能、F₁胎児、F₁及び F₂出生児の無毒性量はいずれも 1,000mg/kg b.i.d.であると考えられた。

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。無毒性量は、母動物の一般毒性で 5mg/kg/day、生殖能及び F1 胎児で 25mg/kg/day と考えられた。

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。

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.以上の雌で膈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。⁴⁵⁾

〈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、膈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。⁴⁵⁾

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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 16 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：イメント®カプセル 125mg 処方箋医薬品^注

イメント®カプセル 80mg 処方箋医薬品^注

イメント®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

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：無し

6. 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（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

7. 国際誕生年月日

2003 年 3 月 26 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

イメント®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

薬価基準収載年月日：2009 年 12 月 11 日

販売開始年月日：2009 年 12 月 11 日

イメント®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

薬価基準収載年月日：2009 年 12 月 11 日

販売開始年月日：2009 年 12 月 11 日

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

薬価基準収載年月日：2009 年 12 月 11 日

販売開始年月日：2009 年 12 月 11 日

9. 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

〔用法及び用量〕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。

10. 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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

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〉

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[17.1.1-17.1.4 参照]

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
イメンド®カプセル 125mg	2391008M2028	2391008M2028	119710501	621971001
イメンド®カプセル 80mg	2391008M1021	2391008M1021	119709901	621970901
イメンド®カプセル セット	2391008M3024	2391008M3024	119711201	621971101

14. 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

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Ng T.L.et al. : Oncologist, 2015 ; **20**(6) : 576-583 (PMID : 25948677)
- 2) Richardson J.L.et al. : J.Clin.Oncol., 1988 ; **6**(11) : 1746-1752 (PMID : 3183704)
- 3) Aapro M.S.et al. : Support Care Cancer, 2005 ; **13**(2) : 117-121 (PMID : 15599779)
- 4) 金 永学ほか : Oncology, 2005 ; **2** : 26-31
- 5) Andrews P.L.et al. : Neuropharmacology, 1993 ; **32**(8) : 799-806 (PMID : 8413843)
- 6) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, 1996 ; **35**(8) : 1121-1129 (PMID : 9121615)
- 7) Huskey S.W.et al. : Drug Metab.Dispos., 2003 ; **31**(6) : 785-791 (PMID : 12756213)
- 8) Hesketh P.J.et al. : Eur.J.Cancer, 2003 ; **39**(8) : 1074-1080 (PMID : 12736106)
- 9) 高橋 利明ほか : Cancer Sci., 2010 ; **101**(11) : 2455-2461 (PMID : 20718754)
- 10) Chawla S.P.et al. : Cancer, 2003 ; **97**(9) : 2290-2300 (PMID : 12712486)
- 11) Hesketh P.J.et al. : J.Clin.Oncol., 2003 ; **21**(22) : 4112-4119 (PMID : 14559886)
- 12) Poli-Bigelli S.et al. : Cancer, 2003 ; **97**(12) : 3090-3098 (PMID : 12784346)
- 13) Warr D.G.et al. : J.Clin.Oncol., 2005 ; **23**(12) : 2822-2830 (PMID : 15837996)
- 14) 小野薬品工業 : 国内小児癌患者 PK 試験&第Ⅲ相一般臨床試験 (社内資料 ; 2012 年 6 月 22 日承認、CTD2.7.6.2)
- 15) Gore L.et al. : Pediatr.Blood Cancer, 2009 ; **52**(2) : 242-247 (PMID : 18985740)
- 16) 小野薬品工業 : 国内成人第Ⅰ相試験 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) イメンドカプセル 125mg/80mg/イメンドカプセルセット 再審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20181221002/180188000_22100AMX02251_A100_1.pdf
- 18) 小野薬品工業 : NK₁ 受容体拮抗作用 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, 2000 ; **39**(4) : 652-663 (PMID : 10728886)
- 20) 小野薬品工業 : アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.2)
- 21) 高橋 利明ほか : Cancer Chemother.Pharmacol., 2011 ; **68**(3) : 653-659 (PMID : 21125277)
- 22) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2006 ; **46**(3) : 291-300 (PMID : 16490805)
- 23) Blum R.A.et al. : Clin.Ther., 2003 ; **25**(5) : 1407-1419 (PMID : 12867217)
- 24) Shah A.K.et al. : Curr.Med.Res.Opin., 2005 ; **21**(4) : 595-601 (PMID : 15899109)
- 25) Nygren P.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 2005 ; **55**(6) : 609-616 (PMID : 15723220)
- 26) Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 2007 ; **59**(3) : 407-412 (PMID : 17051369)
- 27) Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2003 ; **43**(8) : 912-917 (PMID : 12953348)
- 28) 中出 進ほか : Cancer Chemother.Pharmacol., 2008 ; **63**(1) : 75-83 (PMID : 18317761)
- 29) McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 2003 ; **74**(1) : 17-24 (PMID : 12844131)
- 30) Majumdar A.K.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 2003 ; **74**(2) : 150-156 (PMID : 12891225)
- 31) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2007 ; **47**(6) : 744-750 (PMID : 17463213)
- 32) Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2004 ; **44**(3) : 215-223 (PMID : 14973304)
- 33) Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 2005 ; **61**(5-6) : 341-346 (PMID : 15983826)
- 34) 小野薬品工業 : アプレピタント PET 試験 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.5、2.7.2.5.6)
- 35) 小野薬品工業 : ラットにおける組織中放射能濃度/アプレピタント *in vitro* 蛋白結合率試験 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.1-3)
- 36) 小野薬品工業 : アプレピタント毒性試験 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6)
- 37) 小野薬品工業 : アプレピタントのマスバランス試験 (P013C1 試験) (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2.5)

- 38) 小野薬品工業：アプレピタント *in vitro* 代謝試験（社内資料；2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.4.5）
- 39) Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., 2004 ; **32**(11) : 1287-1292 (PMID : 15304427)
- 40) 小野薬品工業：アプレピタントにおけるトランスポーターに関する基質性及び阻害作用（社内資料；2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.7、2.6.5.9）
- 41) Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., 2005 ; **44**(6) : 637-647 (PMID:15910011)
- 42) 小野薬品工業：アプレピタント外国人高齢男女における薬物動態試験（社内資料；2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2.7）
- 43) 小野薬品工業：アプレピタント外国人肝障害患者における薬物動態試験（社内資料；2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
- 44) 小野薬品工業：アプレピタント安全性薬理試験（社内資料；2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.4、2.6.2.2.2.2、2.6.3）
- 45) 小野薬品工業：アプレピタント毒性試験（社内資料；2012 年 6 月 22 日承認、CTD2.6.6）

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

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (2023 年 3 月現在)

- (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、米国・EU 諸国・日本を含め約 80 の国と地域で承認されている。

用法及び用量：(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
United States	2003 年 3 月 26 日
EU	2003 年 11 月 11 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、以下の約 30 の国と地域で承認されている。(本邦では未承認)。

用法及び用量：(6 ヶ月～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
United States	2015 年 12 月 17 日
EU	2015 年 12 月 16 日

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.1-17.1.4 参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[17.1.1-17.1.4 参照]

7.2 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。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。[10.2、16.7.5、17.1.1-17.1.4 参照]

7.3 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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 (2023年12月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In embryofetal development studies in rats and rabbits, aprepitant was administered during the period of organogenesis at oral doses up to 1000 mg/kg twice daily in rats and up to the maximum tolerated dose of 25 mg/kg/day in rabbits. No embryofetal lethality or malformations were observed at any dose level in either species. The exposures (AUC) in pregnant rats at 1000 mg/kg twice daily and in pregnant rabbits at 125 mg/kg/day were approximately 1.5 times the adult exposure at the 125-mg/80-mg/80-mg EMEND regimen. Aprepitant crosses the placenta in rats and rabbits. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> 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 developmental 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.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3、17.1.4 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 12 月)	8.4 Pediatric Use 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 <i>Clinical Studies</i> (14.3)]. Adverse reactions were similar to those reported in adult patients [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. 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. Juvenile Animal Study 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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039441055

EM-I10956B