

# 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  
注射用ホスアプレピタントメグルミン

## プロイメンド<sup>®</sup> 点滴静注用 150mg

PROEMEND<sup>®</sup> for I. V. Infusion

剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
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	1バイアル中 ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg （ホスアプレピタントとして150mg）
一般名	和名：ホスアプレピタントメグルミン（JAN） 洋名：Fosaprepitant Meglumine（JAN） fosaprepitant（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：2011年9月26日 薬価基準収載年月日：2011年11月25日 販売開始年月日：2011年12月9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 <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a>

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

本IFは2023年12月改訂（第2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「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 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	3
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	6
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	7
4. 力価	7
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	8
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	9
12. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13

(2) 臨床薬理試験 .....	15
(3) 用量反応探索試験 .....	15
(4) 検証的試験 .....	15
1) 有効性検証試験 .....	15
2) 安全性試験 .....	20
(5) 患者・病態別試験 .....	21
(6) 治療的使用 .....	22
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 .....	22
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 .....	22
(7) その他 .....	22

## 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 .....	23
2. 薬理作用 .....	23
(1) 作用部位・作用機序 .....	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	24
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	29

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	30
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	30
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	30
(3) 中毒域 .....	32
(4) 食事・併用薬の影響 .....	32
2. 薬物速度論的パラメータ .....	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	41
4. 吸収 .....	41
5. 分布 .....	41
6. 代謝 .....	44
7. 排泄 .....	45
8. トランスポーターに関する情報 .....	46
9. 透析等による除去率 .....	46
10. 特定の背景を有する患者 .....	47
11. その他 .....	48

## 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 .....	49
2. 禁忌内容とその理由 .....	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	49
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	50
(2) 腎機能障害患者 .....	50

(3) 肝機能障害患者	50
(4) 生殖能を有する者	50
(5) 妊婦	51
(6) 授乳婦	51
(7) 小児等	51
(8) 高齢者	52
7. 相互作用	52
(1) 併用禁忌とその理由	52
(2) 併用注意とその理由	53
8. 副作用	55
(1) 重大な副作用と初期症状	55
(2) その他の副作用	56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	61
(1) 臨床使用に基づく情報	61
(2) 非臨床試験に基づく情報	62

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	63
2. 毒性試験	64

## **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
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	68
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	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
11. 再審査期間	69
12. 投薬期間制限に関する情報	69
13. 各種コード	69
14. 保険給付上の注意	69

## **X I. 文献**

1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	71

## **X II. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	73

### **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 .....	75
(1) 粉碎 .....	75
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	75
2. その他の関連資料 .....	75

## 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 <sub>0-∞</sub>	時間0から無限時間まで外挿したAUC
AUC <sub>0-24</sub>	時間0から投与後24時間まで外挿したAUC
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	全身クリアランス
CL <sub>p</sub>	血漿クリアランス
C <sub>ei</sub>	静脈内持続投与終了時の血漿中濃度
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CTZ	化学受容器引金帯
CYP	チトクロームP450
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ
EDTA	エデト酸ナトリウム水和物
EFCOD	7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin O-deethylase
eGFR	推算糸球体濾過量
F <sub>1</sub>	第一世代
F <sub>2</sub>	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

略語	略語内容
5-HT	5-Hydroxytryptamine (セロトニン)
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
ID <sub>50</sub>	50%抑制用量
INR	プロトロンビン時間の国際標準化比
i.v.	静脈内投与
K <sub>a</sub>	解離定数
K <sub>d</sub>	解離定数
MASCC	国際癌支持療法学会
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
QOL	Quality of Life、生活の質
QTc	修正QT時間
RH	相対湿度
s.i.d.	1日1回
SP	サブスタンスP
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TSH	甲状腺刺激ホルモン
V <sub>1</sub>	中心コンパートメントの分布容積
V <sub>2</sub>	末梢コンパートメントの分布容積
V <sub>ss</sub>	定常状態の分布容積



---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

プロイメント®点滴静注用150mg（一般名：ホスアプレピタントメグルミン）は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）に対する予防薬として、Merck Sharp & Dohme Corp.（MSD）が開発した世界初の選択的ニューロキニン1（NK<sub>1</sub>）受容体拮抗型制吐剤アプレピタントの水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグである。本剤は静脈内投与後、脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝される。

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<sup>1)</sup>。また、悪心・嘔吐の症状を予防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<sup>2)3)</sup>。悪心・嘔吐の予防、あるいは症状の軽減は、がん患者のQOLの維持及びがん化学療法を継続する上で極めて重要である<sup>1)</sup>。

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<sup>4)</sup>、抗悪性腫瘍剤の投与によって延髄外側網様体の孤束核でのサブスタンスPの分泌が亢進し、嘔吐中枢のNK<sub>1</sub>受容体に結合することで嘔吐を誘発することが明らかとなり<sup>5)6)7)</sup>、制吐療法のターゲットの一つとして注目されている<sup>8)</sup>。

本剤の活性本体であるアプレピタントは非臨床試験（フェレット）において、シスプラチンを用いた抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐やモルヒネ等の中枢性嘔吐に対して制吐作用を示したことから、CINVに対する新規作用機序の予防薬として、MSDにより海外で臨床試験が開始された。急性期のみならず、これまでコントロール不十分とされていた遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示し、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において、CINVの予防薬としてその使用が推奨されている。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おり、本邦では小野薬品工業株式会社が『イメント®カプセル』として、2009年10月に製造販売承認を取得した。

一方、がん患者の中には経口投与が困難な患者がいること、がん化学療法を受ける患者の多くは抗悪性腫瘍剤を主とした種々の薬剤を投与するため投与ルートが確保されていること等、医療現場には静脈内投与製剤のニーズがあることから、MSDは静脈内投与可能なNK<sub>1</sub>受容体拮抗型制吐剤である本剤を開発し、2023年3月現在、米国・EU諸国・日本を含め世界約50の国と地域で承認されている。また、2011年の米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）のガイドラインにも追記されている。

小野薬品工業株式会社は、本剤の国内での臨床開発を行い、日本人悪性腫瘍患者（成人）を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験によって、標準治療（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）との併用において、遅発期の悪心・嘔吐を含めCINVの予防に有効であることが示され、本剤の有効性及び安全性を確認し、2011年9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取得した。

なお、添加剤のエデト酸ナトリウム水和物（EDTA）の減量が可能と判断したため必要最小量にまで減量した製剤を開発し、2015年5月に添加剤分量の一部変更が承認された。

一方、小児がん患者においても成人と同様、CINVががん化学療法の大きな課題となっており、2008年3月に日本小児血液学会から、2008年8月に日本小児がん学会から小児の適応取得に関する要望書が厚生労働省に提出された。小野薬品工業株式会社は、アプレピタントのカプセル剤『イメント®カプセル』の125mg及び80mg製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小児国内多施設共同非盲検非対照試験を実施した結果、本剤の安全性及び有効性が確認され、2012年6月『イメント®カプセル』に「12歳以上の小児」に対する用法及び用量が追加された。

さらに、『イメンド®カプセル』が服用困難と考えられる12歳未満の患者に対してもCINVの対策が必要とされるため、国内で生後6ヵ月以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内多施設共同非盲検非対照試験を実施した結果、本剤の安全性及び有効性が確認され、2016年3月に「12歳以上の小児」と「生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児」に対する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、2020年12月24日（成人）、2021年3月25日（小児）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 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗型制吐剤アプレピタントの水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグである（「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) ② ii) 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) アポモルヒネ皮下投与誘発の中樞性嘔吐反応及びモルヒネ皮下投与誘発のレッチング回数を抑制した（フェレット、「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (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-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤との併用で、抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回の点滴静注により、悪性腫瘍患者の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う遅発期を含む消化器症状（悪心、嘔吐）に優れた制吐効果が認められた（「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臨床試験において、174例中46例（26.4%）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、便秘16例（9.2%）、ALT上昇12例（6.9%）、しゃっくり10例（5.7%）であり、5～10%未満の発現率であった。また、5%未満の発現率では、注射部位疼痛8例（4.6%）、AST上昇8例（4.6%）、γ-GTP上昇6例（3.4%）、尿蛋白5例（2.9%）、注入部位紅斑4例（2.3%）、頭痛2例（1.1%）、発疹1例（0.6%）、潮紅1例（0.6%）、腹痛1例（0.6%）等であった（承認時）（「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) (ii) i) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-7847-01試験）〈成人〉」の項参照）。

生後6ヵ月以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、27例中4例（14.8%）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、上腹部痛、リンパ球数減少、尿中ブドウ糖陽性、頭痛、しゃっくりがそれぞれ1例（3.7%）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（本剤の自発報告又は海外の臨床試験での報告による）。（「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

- (1) 本剤は点滴静注用の凍結乾燥注射剤である。（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）
- (2) バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できる副片付ラベルを採用している。
- (3) 個装箱には、外からのバイアルへの衝撃を軽減する緩衝機能を付与している。
- (4) 個装箱には、解体用のミシン目を設けている。

#### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	無

(2023年12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

2016年3月に「12歳以上の小児」と「生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児」に対する用法及び用量の承認事項一部変更承認時に、承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付されたが、再審査において、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施されたものと判断され、承認条件は満たされたものと判断されたことから、承認条件が解除となった。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

再審査時のRMPは独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「承認条件としてのRMPの策定・実施が解除された品目一覧」、又は医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

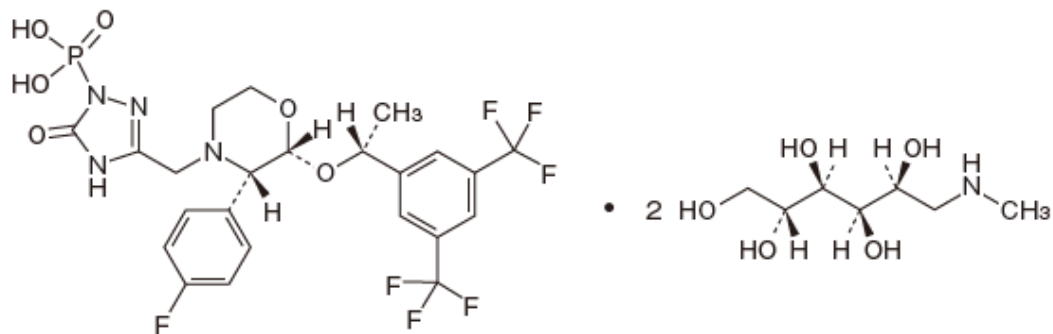
### 1. 販売名

- (1) 和名 プロイメント®点滴静注用 150mg
- (2) 洋名 PROEMEND® for I.V. Infusion 150mg
- (3) 名称の由来 イメント® (EMEND®) のプロドラッグ (PRODRUG) から命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ホスアプレピタントメグルミン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Fosaprepitant Meglumine (JAN)  
fosaprepitant (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 (NK<sub>1</sub>) 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: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P·2C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
分子量: 1004.83 (フリー体: 614.39)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-(((2*R*,3*S*)-2-((1*R*)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-ylphosphonic acid bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol] (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: ONO-7847 (小野薬品工業株式会社)  
MK-0517、L-758298 (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 (室温)

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
アセトニトリル	0.003	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	0.85	極めて溶けにくい
水	90.1	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	> 100	溶けやすい
メタノール	> 100	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

本品は明確な融点を示さない。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 約 3.1、4.9、9.7 及び 10.6

##### (6) 分配係数

n-オクタノールとの分配係数

水 相	分配係数
0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH7)	0.04
0.05mol/L リン酸緩衝液 (pH7)	1.0
0.01mol/L 塩酸 (pH2)	8.2

##### (7) その他の主な示性値

本品のメタノール中での旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : +32.0°

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 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	-20°C±5°C	36 箇月	二重のポリエチレン袋/ 気密容器	規格内
冷蔵条件下	5°C±3°C	6 箇月	二重のポリエチレン袋/ 気密容器	規格内
苛酷試験 (光)	120 万 lx·hr 200W·hr/m <sup>2</sup>		開放	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量

※苛酷試験（光）は、純度試験（類縁物質）のみ実施

### (2) 強制分解による生成物

ホスアプレピタントメグルミンは、熱又は酸の影響で分解する。また、ホスアプレピタントメグルミンは光には安定である。

## 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（ATR 法）

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

凍結乾燥注射剤（バイアル）\*

\*用時溶解注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

性状：白色～灰白色の塊又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：7.0～9.0（本品1バイアルを生理食塩液150mLに溶かした液）

浸透圧比：約1.0（本品1バイアルを生理食塩液100mLに溶かした液）

#### (5) その他

窒素が陰圧状態で封入されている。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

成分・含量 <sup>注1)</sup> (1バイアル中)	ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150mg)
添加剤 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	エデト酸ナトリウム水和物 5.7mg
	ポリソルベート 80 78.8mg
	無水乳糖 393.8mg
	水酸化ナトリウム 適量
	塩酸 適量

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg（ホスアプレピタントとして 157.5mg）である。

注2) 過量充填した実充填量を示している。

#### (2) 電解質等の濃度

1バイアル中 Na：約0.03mEq

#### (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

本剤の含量は、化学物質のフリー体（ホスアプレピタント）の量で表示している。化学物質全体（ホスアプレピタントメグルミン）量では 245.3mg（過量充填量 257.6mg）となる。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の安定性試験の期間中に 0.1%を超えて増加傾向の認められる分解生成物は、アプレピタントのみである。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験 5℃、ガラスバイアル、遮光

項目 \ 期間	開始時	6 箇月	13 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外 観	白色～灰白色 の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	105.0	104.9	104.5	104.8	104.7	105.4
結 果	規格内					

### (2) 加速試験 25℃、60%RH、ガラスバイアル、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
外 観	白色～灰白色 の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	105.0	104.9	104.0	104.2
結 果	規格内			

### (3) 光安定性 5℃、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/m<sup>2</sup> 以上、ガラスバイアル (ラベル付き)

項目 \ 期間	対 照	曝光後
外 観	白色～灰白色 の塊又は粉末	変化なし
定量 (%)	105.5	105.7
結 果	規格内	

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### (1) 調製法

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

### (2) 溶解後の安定性

本剤 1 バイアル (150mg) を生理食塩液 100mL 及び 250mL に溶解し、室温 (22～26℃) ・室内光下で外観観察、pH 測定及び定量を行った。(定量値は開始時の量を 100%として表した。)

輸 液	輸液量	試験項目	開始時	6 時間	24 時間
生理食塩液	100mL	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし
		pH	8.59	8.61	8.61
		定量 (%)	100	101	100
	250mL	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし
		pH	8.55	8.57	8.57
		定量 (%)	100	100	100



## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との配合変化については、医療関係者向けホームページ (<https://www.ononavi1717.jp/>) を参照のこと。

乳酸リンゲル液等、2 価陽イオン（Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>等）を含む溶液との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

## 9. 溶出性

該当しない

## 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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

### (2) 包装

5 バイアル

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：臭素化ブチルゴム又は塩素化ブチルゴム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

### (1) フィルター通過性試験

本剤 1 バイアル（150mg）を生理食塩液 250mL に溶解し、室温（22～26℃）・室内光下に輸液セットで滴下し、通過液の外観観察及び定量を行った。（定量値は開始時の量を 100%として表した。）

輸液セット：ニプロ輸液セット・ISA-100A00Z

輸液フィルター：

①ニプロフィルターセット・FG-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアサイズ 0.2 μm  
(エンドトキシン除去性能：無)

②ボール輸液フィルター-ELD・ELD96LLC、ポジダインナイロン 66 製、ポアサイズ 0.2 μm  
(エンドトキシン除去性能：有)

フィルター名	項目	開始時	フィルター通過後		
			10分	6時間	24時間
ニプロフィルターセット	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	定量(%)	100	100	100	100
ボール輸液フィルター-ELD	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	定量(%)	100	98	100	100

## 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Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>9)</sup>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）及び副次評価項目である 0～24 時間（急性期）、24<～120 時間（遅発期）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) (ii) i) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-7847-01 試験）〈成人〉」の項に示すとおり、いずれも標準治療群より有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p<0.05）。また、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>10)</sup>の結果、本剤の活性本体アプレピタント（イメンド®カプセル）3 日間経口投与群に対する本剤 150mg 単回静脈内投与群の非劣性が示された（「5. 臨床成績 (4) 1) (ii) ii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P017L1 試験）〈成人〉」の項参照）。以上より、アプレピタントと同様に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生後 6 ヶ月以上 18 歳以下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<sup>11)</sup>においても、「5. 臨床成績 (4) 2) 安全性試験」の項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。[17.1.1-17.1.3 参照]

（解説）

成人での国内第Ⅲ相二重盲検比較試験及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験ともに、シスプラチン 70mg/m<sup>2</sup>以上の高度催吐性抗悪性腫瘍剤を用いた悪性腫瘍患者を対象とされたが、国内ガイドラインでは高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時だけでなく中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対してもアプレピタントを含む 3 剤併用療法が治療オプションとされており、海外では 2016 年 2 月に中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与時の CINV に対しても本剤の適応拡大が承認されている。また、生後 6 ヶ月以上 18 歳以下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<sup>11)</sup>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。その一方で、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、アプレピタントと同様に、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) (ii) i) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-7847-01 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

〈成人及び12歳以上の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

〈生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

ただし、ホスアプレピタントとして150mgを超えないこと。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験 (P017L1) において、アプレピタント 3 日間経口投与に対し、本剤 150mg 単回静脈内投与の非劣性が検証されたこと、また国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-01) において、DEX 及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤の 2 剤併用療法に対する本剤 150mg の上乗せ効果が検証され、安全性も確認されたこと、さらに両試験で得られた成績はアプレピタントの国内第Ⅱ相試験 (ONO-7436-01) 及び海外第Ⅲ相試験 (P052、P054 及び P071) で得られた成績を踏まえていることから設定した。12 歳以上 18 歳以下の小児に対する用法及び用量は、小児国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-03) において、アプレピタントカプセルの 12 歳以上 18 歳以下の小児の承認用法及び用量が成人と同じであることを踏まえ、成人の用法及び用量に準じて設定し、本剤 150mg の静脈内投与した際の有効性及び安全性が確認されたことから、成人と同様の用法及び用量を設定した。

なお、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に対する用法及び用量は、小児国内第Ⅲ相試験 (ONO-7847-03) において、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児に対して本剤 3.0mg/kg の静脈内投与した際の有効性及び安全性が確認されたことから、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 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレピタント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、17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤 1 バイアル (ホスアプレピタントとして 150mg) を 5mL の生理食塩液で溶解し、下記のとおり点滴静注すること。[14.1.1 参照]

#### 〈成人及び 12 歳以上の小児〉

最終容量が 100~250mL (最終濃度として 0.6~1.5mg/mL) となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて点滴静注する。

#### 〈生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児〉

3.0mg/kg に相当する量を最終濃度が 0.6~1.5mg/mL となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前に 60 分間かけて点滴静注する。

(解説)

### 7.1 3 剤 (本剤、コルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤) 併用について

国内ガイドラインにおいて、高度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤、及び中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤のうちカルボプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサートなどの投与に対する制吐療法では、本剤の活性本体アプレピタント、コルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤を併用するとされていること、成人での国内第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>9)</sup>、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>10)</sup>及び小児での国内第Ⅲ相一般臨床試験<sup>11)</sup>において、これらの 3 剤併用療法の有効性及び安全性が検討されていることから、本剤は、コルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤と併用する必要があるため、設定した (「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、「5. 臨床成績 (4) 1) (ii) i) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-7847-01 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

本剤と併用する際のコルチコステロイドの用量については、海外において健康成人に対して、デキサメタゾンを 1~3 日目に 8mg 経口投与した時、本剤を 1 日目に 150mg 静脈内投与した群と、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 2.01 倍、2 日目に 1.86 倍に上昇し、3 日目に 1.18

倍であった（「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）。この成績を踏まえ、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験の本剤 150mg 単回静脈内投与群では 1～2 日目のコルチコステロイドの用量が 50%減量されて実施された。

以上より、「コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレピタント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。」と注意を喚起した。なお、アプレピタント（イメント®カプセル）3 日間経口投与とは減量する日数が異なっていることに注意すること。

7.2 成人での国内第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>9)</sup>及び海外第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>10)</sup>において、本剤 150mg を 1.0mg/mL の濃度（150mL の生理食塩液で溶解）で 20～30 分間かけて静脈内投与した際の安全性及び忍容性が確認された。また、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験<sup>12)</sup>では、1.0mg/mL 群を対照に、投与濃度の上限を非臨床試験の成績にて溶血が確認されていない 1.5mg/mL（100mL の生理食塩液で溶解）群とし、下限を 30 分間かけて静脈内投与するときの最大輸液量と考えられる 0.6mg/mL（250mL の生理食塩液で溶解）群とし検討したところ、本剤 150mg を 0.6～1.5mg/mL の投与濃度で 30 分間かけて単回静脈内投与したときの忍容性が確認された。

一方、本剤 150mg を 1.5mg/mL の投与濃度で 15 分間かけて単回静脈内投与した群は、注射部位反応の有害事象は 7 例（43.8%）認められた。

また、小児での国内第Ⅲ相一般臨床試験<sup>11)</sup>において、12 歳以上の患者には本剤 150mg を抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて静脈内投与し、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者には本剤 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前に 60 分間かけて静脈内投与した際の安全性及び忍容性が確認された。

以上のことより、投与速度については、成人及び 12 歳以上の小児には「30 分間かけて点滴静注する。」、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児には「60 分間かけて点滴静注する。」、投与濃度については「本剤 1 バイアルを 5mL の生理食塩液で溶解し、最終濃度が 0.6～1.5mg/mL となるように生理食塩液で希釈する。」こととした。

なお、本剤は静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝されることより、本剤の投与は、それぞれ抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前（成人及び 12 歳以上の小児）、1 時間 30 分前（生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児）に開始することが望ましい。また、本剤は 2 価の陽イオンにて析出することから、溶解後の安定性及び配合変化を考慮し溶解液は生理食塩液とした（「IV. 製剤に関する項目 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照）。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈成人：2011年9月承認時資料〉

	国内試験	海外試験
忍容性・ 薬物動態試験	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-7847-02 試験) 日本人健康成人(90 例)	◎海外第Ⅰ相試験 (ONO-7847IVU001 試験) 日本人健康成人(米 60 例) <sup>※1</sup>
臨床薬理試験	—	◎QT/QTc 評価試験 (P016L1 試験) 外国人健康成人(米 34 例)
探索的試験	—	○海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験① 外国人悪性腫瘍患者 (P004L1 試験) (HEC：英・蘭・ベルギー53 例) ○海外前期第Ⅱ相二重盲検比較試験② 外国人悪性腫瘍患者 (P007L1 試験) (HEC：欧米 177 例)
検証的試験	◎国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-7847-01 試験：優越性試験) 日本人成人悪性腫瘍患者 (HEC：347 例)	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P017L1 試験：非劣性試験) 外国人成人悪性腫瘍患者 (HEC：欧米・中南米・他 2322 例)

※1：米国在住の日本人健康成人男女

〈小児：2016年3月用法及び用量追加時資料〉

	国内試験	海外試験
<b>本剤（プロイメンド®）〈小児〉</b>		
有効性/安全性 /薬物動態	◎国内第Ⅲ相一般臨床試験 （ONO-7847-03 試験） 日本人小児（生後6ヵ月以上18 歳以下）悪性腫瘍患者 （HEC/MEC：27例）	○海外第Ⅰ相試験（P134 試験） 外国人小児（生後6ヵ月以上17歳以下） 悪性腫瘍患者 （HEC/MEC：欧米・中南米・豪・他 123 例※2）
<b>本剤（プロイメンド®）〈成人〉</b>		
薬物動態	○国内第Ⅰ相試験 （ONO-7847-02 試験） 日本人健康成人（90例）	—
有効性/安全性	○国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 （ONO-7847-01 試験） 日本人成人悪性腫瘍患者 （HEC：347例）	○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 （P017L1 試験） 外国人成人悪性腫瘍患者 （HEC：欧米・中南米・他 2322例）
<b>アプレピタント（イメンド®カプセル）〈小児〉</b>		
有効性/安全性 /薬物動態	○国内第Ⅲ相一般臨床試験 （ONO-7436-03 試験） 日本人小児（12歳以上18歳以 下）悪性腫瘍患者 （HEC/MEC：22例）	○海外第Ⅰ相試験（P134 試験） 外国人小児（生後6ヵ月以上17歳以下） 悪性腫瘍患者 （HEC/MEC：欧米・中南米・豪・他 123 例※2） ○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P208 試験） 外国人小児（生後6ヵ月以上17歳以下） 悪性腫瘍患者 （HEC/MEC：欧米・中南米・他 307例） ○海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（P097 試験） 外国人小児（12歳以上17歳以下）悪性 腫瘍患者 （HEC/MEC：米・豪・伯 50例）

※2：参加した延べ人数

◎：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) 海外第 I 相試験 (ONO-7847IVU001 試験) 〈成人〉

米国在住の日本人の健康成人男女 60 例を対象とし、プラセボ 12 例、本剤 100、150 及び 200mg (各 16 例) を空腹時に 30 分間かけて単回静脈内投与した。副作用として、傾眠 4 例 (100mg 群 1 例、150mg 群 2 例、200mg 群 1 例)、頭痛 5 例 (プラセボ 1 例、100mg 群 2 例、150mg 群 1 例、200mg 群 1 例)、注入部位疼痛 2 例 (100mg 群 1 例、200mg 群 1 例)、静脈炎 2 例 (100mg 群 1 例、150mg 群 1 例)、血栓性静脈炎 1 例 (100mg 群)、浮動性めまい 1 例 (100mg 群)、腹部膨満 1 例 (100mg 群)、便秘 1 例 (150mg 群)、肝機能検査値異常 1 例 (150mg 群) が認められた。150mg 群で発現した静脈炎 (1 例) が中等度、その他は軽度であった。<sup>13)</sup>

### 2) 国内第 I 相試験 (ONO-7847-02 試験) 〈成人〉

日本人健康成人男性 90 例を対象として、プラセボ 18 例、本剤 150mg を 0.6mg/mL 30 分投与 16 例、1.0mg/mL 30 分投与 24 例、1.5mg/mL 15 分投与 16 例、1.5mg/mL 30 分投与 16 例で単回静脈内投与した。注入部位の副作用はプラセボ群で 1 例 (5.6%)、0.6mg/mL 30 分群で 3 例 (18.8%)、1.0mg/mL 30 分群で 7 例 (29.2%)、1.5mg/mL 15 分群で 7 例 (43.8%)、1.5mg/mL 30 分群で 5 例 (31.3%) が認められた。<sup>12)</sup>

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 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。」「他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。」である。

## (3) 用量反応探索試験

国内臨床試験において用量反応探索試験は実施されていない。

## (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

該当資料なし

(ii) 比較試験

本剤 150mg の単回静脈内投与を臨床推奨用法及び用量とし、国内第Ⅲ相試験では標準治療群に対する優越性を、海外第Ⅲ相試験ではイメント®カプセルの 3 日間投与との非劣性を検証した。

i) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-7847-01 試験) (成人) <sup>9)</sup>

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) (347 例)				
主な登録基準	20 歳以上でシスプラチン 70mg/m <sup>2</sup> 以上を 3 時間以内で単回静脈内投与する予定の悪性腫瘍患者 (細胞診又は組織診による確定診断がなされていること)、等				
主な除外基準	1) シスプラチン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) シスプラチンの投与経験がある場合、シスプラチン投与時に嘔吐 (空嘔吐を含む) の既往がない患者 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及びパクリタキセルを投与した患者又は投与する予定の患者 (ただし、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤は、シスプラチンと同一日のみ併用可能とした。) 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 1 日目の最初に投与する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 1 日目の最初に投与する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 48 時間以内に制吐薬 (5-HT <sub>3</sub> 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剤、抗ヒスタミン薬、NK <sub>1</sub> 受容体拮抗剤) を使用した患者、等				
試験方法	投与群	薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目
	本剤群	プロイメント®	150mg(i.v.)	—	—
		グラニセトロン	40 μg/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)	10mg(i.v.) (8.25mg)	4mg(i.v.) (3.3mg)	8mg(i.v.) (6.6mg)
	標準治療群	プロイメント®	0mg(i.v.)	—	—
		グラニセトロン	40 μg/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)	20mg(i.v.) (16.5mg)	8mg(i.v.) (6.6mg)	8mg(i.v.) (6.6mg)
目 的	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防について、有効性の主要評価項目を全期間 (0～120 時間) における Complete Response の患者割合として、本剤 150mg 群の標準治療群に対する優越性を検証する。				
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				



主要評価項目		標準治療群	本剤群
Complete Response 全期間		47.3%( 79/167)	64.2%(111/173)*
* : p<0.05 [ vs 標準治療群、Mantel-Haenszel 検定]			
副次評価項目		標準治療群	本剤群
Complete Response	急性期	80.8%(135/167)	93.6%(162/173)*
	遅発期	48.8%( 81/166)	64.7%(112/173)*
Complete Protection	全期間	44.3%( 74/167)	57.8%(100/173)*
	急性期	77.2%(129/167)	89.6%(155/173)*
	遅発期	45.8%( 76/166)	58.4%(101/173)*
Total Control	全期間	22.2%( 37/167)	29.5%( 51/173)
	急性期	66.5%(111/167)	67.6%(117/173)
	遅発期	22.9%( 38/166)	30.1%( 52/173)
嘔吐なし	全期間	49.1%( 82/167)	67.6%(117/173)*
	急性期	80.8%(135/167)	93.6%(162/173)*
	遅発期	50.6%( 84/166)	68.8%(119/173)*
救済治療なし	全期間	74.3%(124/167)	78.6%(136/173)
	急性期	95.8%(160/167)	100.0%(173/173)*
	遅発期	74.3%(124/166)	78.6%(136/173)
* : p<0.05 [ vs 標準治療群、Mantel-Haenszel 検定]			
<p>主要評価項目である Complete Response（全期間）の患者割合は、本剤群の標準治療群に対して有意差が認められた（Mantel-Haenszel 検定：p&lt;0.05）。また、副次評価項目である Complete Response（急性期、遅発期）、Complete Protection（全期間、急性期及び遅発期）、嘔吐なし（全期間、急性期及び遅発期）、救済治療なし（急性期）の患者割合においても本剤群は標準治療群と比較して有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p&lt;0.05）。</p>			
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）		27.6%(47/170)	26.4%(46/174)
<p>主な副作用は、標準治療群で、しゃっくり 11 例（6.5%）、ALT 上昇 9 例（5.3%）、便秘 8 例（4.7%）、AST 上昇 7 例（4.1%）、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 6 例（3.5%）、血中ビリルビン増加 5 例（2.9%）等であり、本剤群で、便秘 16 例（9.2%）、ALT 上昇 12 例（6.9%）、しゃっくり 10 例（5.7%）、注入部位疼痛 8 例（4.6%）、AST 上昇 8 例（4.6%）、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 6 例（3.4%）、尿蛋白 5 例（2.9%）、注入部位紅斑 4 例（2.3%）等であった。重篤な副作用は、標準治療群で脳梗塞 1 例（0.6%）、本剤群で急性心筋梗塞 1 例（0.6%）であった。投与中止に至った副作用は、標準治療群で背部痛、灼熱感、紅斑が 1 例（0.6%）認められ、本剤群では認められなかった。本試験において死亡例は認められなかった。</p>			
治験実施施設	68 施設（日本）		

「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。

ii) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P017L1 試験) 〈成人〉<sup>10)</sup>

試験デザイン	無作為化、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) (2322 例)					
主な登録基準	18 歳以上の男女でシスプラチン 70mg/m <sup>2</sup> 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) シスプラチン投与前の 6 日間あるいはシスプラチン投与後の 6 日間に中等度又は高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (Hesketh の催吐性がん化学療法薬分類による) の投与を受ける予定の患者 3) 治験開始 6 日前～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 4) 治験開始 1 日目の開始前 24 時間以内に嘔吐が発現した患者 5) 治験開始 1 日目の開始前 48 時間以内に制吐薬 (5-HT <sub>3</sub> 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、ドンペリドン、カンナビノイド系製剤、生物由来制吐薬) を使用した患者、等					
試験方法	投与群	薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
	本剤群	プロイメント®	150mg(i.v.)	—	—	—
		オンダンセトロン	32mg(i.v.)#	—	—	—
		デキサメタゾン	12mg(p.o.)	8mg(p.o.)	16mg(p.o.)	16mg(p.o.)
	イメント®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	32mg(i.v.)#	—	—	—
		デキサメタゾン	12mg(p.o.)	8mg(p.o.)	8mg(p.o.)	8mg(p.o.)
目 的	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防について、有効性の主要評価項目を全期間 (抗悪性腫瘍剤投与後 0～120 時間) における Complete Response の患者割合として、本剤 150mg 群のイメント®群に対する非劣性を検証する。					
主要評価項目	Complete Response の患者割合 (全期間)					
副次評価項目	Complete Response の患者割合 (遅発期: 24<～120 時間) 嘔吐なしの患者の割合 (全期間)					
探索的評価項目	Complete Response の患者割合 (急性期: 0～24 時間) Complete Protection、Total Control の患者割合 (全期間) 嘔吐なしの患者割合 (急性期、遅発期) 救済治療なしの患者割合 (全期間、急性期、遅発期)、等					

主要評価項目		イメント <sup>®</sup> 群	本剤群
Complete Response	全期間	72.3%(820/1134)	71.9%(795/1106)
副次・探索的評価項目*		イメント <sup>®</sup> 群	本剤群
Complete Response	急性期	88.0%(974/1107)	89.0%(963/1082)
	遅発期	74.2%(841/1133)	74.3%(822/1106)
Complete Protection	全期間	62.8%(711/1133)	62.0%(683/1102)
Total Control	全期間	49.2%(558/1134)	50.9%(562/1105)
嘔吐なし	全期間	74.6%(844/1132)	72.9%(806/1106)
	急性期	89.0%(983/1105)	89.4%(966/1080)
	遅発期	76.4%(865/1132)	75.6%(836/1106)
救済治療なし	全期間	90.0%(1024/1138)	90.1%(999/1109)
	急性期	97.1%(1105/1138)	97.5%(1081/1109)
	遅発期	90.9%(1035/1138)	90.6%(1005/1109)
<p>*副次評価項目：Complete Response の患者割合（遅発期：24&lt;～120 時間）  探索的評価項目：Complete Response の患者割合（急性期：0～24 時間）</p> <p>主要評価項目である Complete Response（全期間）の患者割合は、イメント<sup>®</sup>群 72.3%（820/1134 例）、本剤群 71.9%（795/1106 例）であり、群間差及び群間差の両側 95%信頼区間は-0.4% [-4.1, 3.3] であり、非劣性限界値である-7%を上回ったことから、本剤群のイメント<sup>®</sup>群に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である Complete Response（遅発期）、嘔吐なし（全期間）の患者割合においても本剤群のイメント<sup>®</sup>群に対する非劣性が検証された。</p>			
副作用発現率		イメント <sup>®</sup> 群	本剤群
副作用全体（臨床検査値の異常を含む）		7.4%(87/1169)	7.6%(87/1143)
<p>主な副作用は、本剤群で便秘 23 例（2.0%）、しゃっくり 18 例（1.6%）等であり、イメント<sup>®</sup>群で便秘 23 例（2.0%）、しゃっくり 26 例（2.2%）等であった。重篤な副作用は、本剤群で 4 例（0.4%）、イメント<sup>®</sup>群で 7 例（0.6%）であった。その内訳は、本剤群で、AST、ALT 上昇 1 例（0.1%）、便秘 1 例（0.1%）、肝機能検査異常 1 例（0.1%）、上室性頻拍症、高血圧性クレーゼが 1 例（0.1%）で、イメント<sup>®</sup>群では、好中球減少症 2 例（0.2%）、糞塊 1 例（0.1%）、下痢 1 例（0.1%）、紅斑 1 例（0.1%）、便秘 1 例（0.1%）、高血圧症、腹痛、顔面紅潮が 1 例（0.1%）であった。副作用による投与中止例は、本剤群で 2 例（0.2%）、イメント<sup>®</sup>群で 3 例（0.3%）に認められた。その中で、重篤な副作用による投与中止例は、本剤群が 1 例（0.1%）で上室性頻拍症・高血圧性クレーゼが認められ、イメント<sup>®</sup>群が 2 例（0.2%）で、便秘 1 例（0.1%）、高血圧症・腹痛・顔面紅潮が 1 例（0.1%）認められた。残りの非重篤な副作用は、本剤群が 1 例（0.1%）で胸部不快感が認められ、イメント<sup>®</sup>群が 1 例（0.1%）で糖尿病が認められた。本試験において、死亡例については、死因はすべて治験薬との因果関係は否定され、がん化学療法を施行されたがん患者の自然経過と判断された。</p>			
治験実施国	27 カ国（米国、メキシコ、パナマ、カナダ、グアテマラ、コロンビア、ベネズエラ、ペルー、ブラジル、チリ、リトアニア、イタリア、ポルトガル、ドイツ、オランダ、デンマーク、スペイン、ハンガリー、ルーマニア、スウェーデン、ポーランド、ロシア、香港、インド、ニュージーランド、韓国、南アフリカ）		

#：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. 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。

## 2) 安全性試験

### 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (ONO-7847-03 試験) (小児)<sup>1)</sup>

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) (27 例)																																		
主な登録基準	1) 悪性腫瘍と診断された生後 6 ヶ月以上 18 歳以下の入院患者で、シスプラチン、シクロホスファミド、カルボプラチンのいずれかを含む催吐性がん化学療法を予定している患者 2) 同意取得時の年齢が 12 歳以上の場合は、以下の基準を満たす患者 ・ Performance Status (ECOG) が 0~2 の患者 ・ 症状日誌を正確に記載できる患者 3) 同意取得時の年齢が生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の場合は、以下の基準を満たす患者 ・ Performance Status (Lansky) が 60~100 の患者 ・ 症状日誌を正確に記載できる患者、若しくは患者の保護者、治験責任医師、治験分担医師等により少なくとも 1 日単位の嘔吐の有無を評価できる患者 4) 薬物動態用の採血が可能な患者、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 <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> 受容体拮抗薬) を使用した患者 3) 治験薬開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤又は麻薬製剤を開始した患者 4) 治験薬開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者 5) 治験開始前 24 時間以内に嘔吐又は空嘔吐が発現した患者、等																																		
試験方法	患者を 12 歳以上 18 歳以下、6 歳以上 12 歳未満、2 歳以上 6 歳未満及び生後 6 ヶ月以上 2 歳未満の 4 つの年齢層に分けて登録し、12 歳以上 18 歳以下の患者には本剤 150mg を 30 分間かけて、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者には体重換算法を用いて本剤 3.0mg/kg (最高 150mg) を 60 分間かけて静脈内投与 (中心静脈カテーテルからの投与も可) した。 ・ 12 歳以上 18 歳以下の患者 <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>薬 剤</th> <th>1 日目</th> <th>2 日目</th> <th>3 日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロイメント<sup>®</sup></td> <td>150mg(i.v.)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>グラニセトロン</td> <td>40 μg/kg(i.v.)</td> <td>[40 μg/kg(i.v.)]*</td> <td>[40 μg/kg(i.v.)]*</td> </tr> <tr> <td>デキサメタゾンリン酸エステル</td> <td>4mg(i.v.)</td> <td>4mg(i.v.)</td> <td>8mg(i.v.)</td> </tr> </tbody> </table> ・ 生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の患者 <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>薬 剤</th> <th>1 日目</th> <th>2 日目</th> <th>3 日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロイメント<sup>®</sup></td> <td>3.0mg/kg (i.v.)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>グラニセトロン</td> <td>40 μg/kg(i.v.)</td> <td>[40 μg/kg(i.v.)]*</td> <td>[40 μg/kg(i.v.)]*</td> </tr> <tr> <td>デキサメタゾンリン酸エステル</td> <td>0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)</td> <td>0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)</td> <td>0.2mg/kg (i.v.) (最高 8mg)</td> </tr> </tbody> </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 40 μg/kg/日(i.v.)の予防投与を行ってもよいとした。			薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目	プロイメント <sup>®</sup>	150mg(i.v.)	—	—	グラニセトロン	40 μg/kg(i.v.)	[40 μg/kg(i.v.)]*	[40 μg/kg(i.v.)]*	デキサメタゾンリン酸エステル	4mg(i.v.)	4mg(i.v.)	8mg(i.v.)	薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目	プロイメント <sup>®</sup>	3.0mg/kg (i.v.)	—	—	グラニセトロン	40 μg/kg(i.v.)	[40 μg/kg(i.v.)]*	[40 μg/kg(i.v.)]*	デキサメタゾンリン酸エステル	0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)	0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)	0.2mg/kg (i.v.) (最高 8mg)
薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目																																
プロイメント <sup>®</sup>	150mg(i.v.)	—	—																																
グラニセトロン	40 μg/kg(i.v.)	[40 μg/kg(i.v.)]*	[40 μg/kg(i.v.)]*																																
デキサメタゾンリン酸エステル	4mg(i.v.)	4mg(i.v.)	8mg(i.v.)																																
薬 剤	1 日目	2 日目	3 日目																																
プロイメント <sup>®</sup>	3.0mg/kg (i.v.)	—	—																																
グラニセトロン	40 μg/kg(i.v.)	[40 μg/kg(i.v.)]*	[40 μg/kg(i.v.)]*																																
デキサメタゾンリン酸エステル	0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)	0.1mg/kg (i.v.) (最高 4mg)	0.2mg/kg (i.v.) (最高 8mg)																																
目 的	生後 6 ヶ月以上 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確認																																		
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)、等																																		

結 果	〔有効性〕					
	年齢	生後6ヵ月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳以下	全体
	例数	5例	5例	5例	12例	27例
	Complete Response					
	全期間	4/5例	2/5例	2/5例	3/12例	11/27例 (40.7%)
	急性期	4/5例	4/5例	5/5例	9/12例	22/27例 (81.5%)
	遅発期	5/5例	2/5例	2/5例	3/12例	12/27例 (44.4%)
	嘔吐なし					
	全期間	4/5例	2/5例	2/5例	3/12例	11/27例 (40.7%)
	急性期	4/5例	4/5例	5/5例	9/12例	22/27例 (81.5%)
	遅発期	5/5例	2/5例	2/5例	3/12例	12/27例 (44.4%)
	救済治療なし					
	全期間	5/5例	4/5例	3/5例	7/12例	19/27例 (70.4%)
	急性期	5/5例	5/5例	5/5例	11/12例	26/27例 (96.3%)
	遅発期	5/5例	4/5例	3/5例	7/12例	19/27例 (70.4%)
	Complete Response（全期間）の患者割合は、40.7%（11/27例）であり、急性期及び遅発期の患者割合はそれぞれ81.5%（22/27例）、44.4%（12/27例）であった。また、全期間に3回以上の嘔吐を認めた患者割合は53.8%（7/13例）で、全例が12歳以上18歳以下の患者であった。					
	〔薬物動態〕 薬物動態については「VII. 薬物動態に関する項目 1. (2) 2) 小児」の項参照。					
	〔安全性〕 全体で副作用発現頻度（臨床検査値の異常を含む）は4例（14.8%）であり、年齢層別では、12歳以上18歳以下では1例（8.3%）、生後6ヵ月以上2歳未満、2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満では、いずれも1例（20.0%）であった。主な副作用は、上腹部痛、リンパ球数減少、尿中ブドウ糖陽性、頭痛、しゃっくりがそれぞれ1例（3.7%）であった。本試験において、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。					
	治験実施施設	8施設（日本）				

「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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（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

〈成人〉<sup>14)</sup>

○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、213 施設から 3,605 例の症例を収集した。有効性解析対象症例の初回コースにおける完全奏効（Complete response : CR、嘔吐なしかつ救済治療なし）割合は 83.3%（2,595/3,115 例）であった。一方、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 12.5%（406/3,238 例）であった。

●再審査結果

2019 年 12 月に再審査申請を行った結果、2020 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。

〈小児〉<sup>15)</sup>

○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（生後 6 ヶ月以上 18 歳以下の患者の長期使用に関する調査）で、34 施設から 179 例の症例を収集した。有効性解析対象症例の初回コースにおける完全奏効（Complete response : CR、嘔吐なしかつ救済治療なし）割合は 60.3%（105/174 例）であった。一方、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 11.7%（21/179 例）であった。

●再審査結果

2020 年 6 月に再審査申請を行った結果、2021 年 3 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

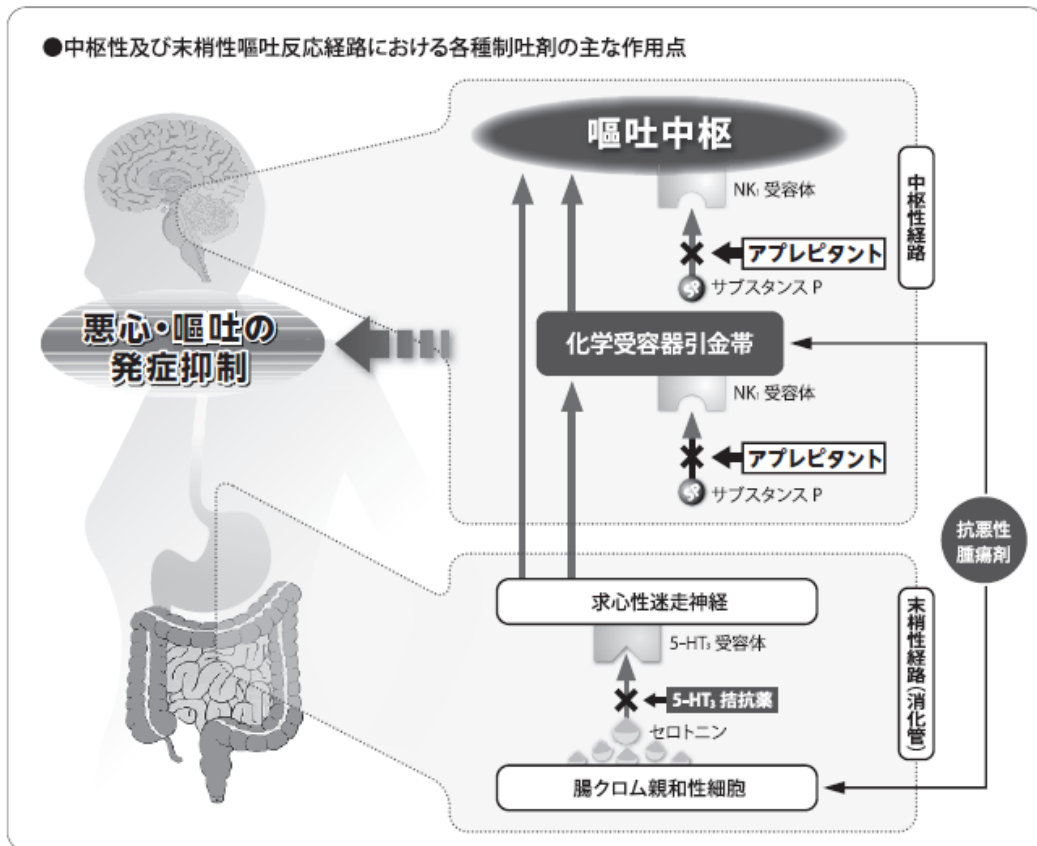
該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ホスアプレピタントは、静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される、アプレピタントの水溶性の向上を目的としてリン酸化したプロドラッグ体である。<sup>13)</sup>アプレピタントは選択的ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗型制吐剤である。<sup>16) 17)</sup>

アプレピタント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 (NK<sub>1</sub>) 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、これまでコントロール不十分であった遅発期に対しても発症抑制作用を示す。<sup>16) 17)</sup>



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<sup>5) 6) 7)</sup>

延髄の最後野や孤束核にはNK<sub>1</sub>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NK<sub>1</sub>受容体に結合し、嘔吐を誘発する。

#### ②末梢性経路<sup>4)</sup>

消化管粘膜にはクrom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-HT<sub>3</sub>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) ホスアプレピタントの薬理作用

ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体に対する結合阻害活性 (*in vitro*)

ホスアプレピタントは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 NK<sub>1</sub> 受容体に対する <sup>125</sup>I-サブスタンス P の結合を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 2.1nmol/L で、活性本体であるアプレピタントの阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値: 0.12±0.08nmol/L, n=17) の約 1/18 であった。<sup>16)</sup>

ホスアプレピタントのNK<sub>1</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>

動物種	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	n 数
ヒト	2.1±2.1 <sup>a)</sup>	14
モルモット	7.5 (5.2, 9.8) <sup>b)</sup>	2
フェレット	1.1	1
イヌ	0.9	1
ラット	24	1

a) 平均値±標準偏差、b) 括弧内は個別値を示す

〈参考〉NK<sub>1</sub> 受容体に対する選択性

ホスアプレピタントのヒトNK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>値は10 μmol/L以上であった。また、エンドセリンA受容体に対して阻害活性 (10 μmol/Lで67%阻害) を示したが、その他の受容体に対して阻害活性を示さなかった。これらの結果より、ホスアプレピタントはNK<sub>1</sub>受容体に対して選択的に結合することが示唆された。<sup>16)</sup>

ホスアプレピタントのヒトNK受容体及び各種受容体に対するIC<sub>50</sub>

ヒト受容体	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
NK <sub>1</sub> 受容体	2.1
NK <sub>2</sub> 受容体	>10000
NK <sub>3</sub> 受容体	>10000
β <sub>1</sub> 、β <sub>2</sub> 、β <sub>3</sub> アドレナリン受容体	>10000
α <sub>1a</sub> 、α <sub>1b</sub> 、α <sub>1c</sub> アドレナリン受容体	>10000
α <sub>2a</sub> 、α <sub>2b</sub> 、α <sub>2c</sub> アドレナリン受容体	>10000
M <sub>1</sub> 、M <sub>2</sub> 、M <sub>3</sub> 、M <sub>4</sub> 、M <sub>5</sub> ムスカリン受容体	>10000
D <sub>2</sub> 、D <sub>3</sub> 、D <sub>4</sub> ドパミン受容体	>10000
C5a 受容体	>10000
IL-8 受容体	>10000
エンドセリンA受容体	<10000
エンドセリンB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



2) 活性本体であるアプレピタントの薬理作用

①ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗作用 (*in vitro*)

i) NK<sub>1</sub>受容体に対する親和性

アプレピタントは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NK<sub>1</sub>受容体に対する<sup>125</sup>I-サブスタンスPの特異的結合を、IC<sub>50</sub>値として0.1nmol/L、Kd値として86pmol/L (Hill係数=1.1) で抑制した。<sup>17)</sup>

アプレピタントのNK<sub>1</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>

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

〈参考〉NK<sub>1</sub>受容体に対する選択性

ヒトNK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>値は1 μmol/L以上及び300nmol/Lであった。<sup>17)</sup>

アプレピタントのヒトNK受容体及び各種受容体に対するIC<sub>50</sub>

ヒト受容体	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
NK <sub>1</sub> 受容体	0.1
NK <sub>2</sub> 受容体	> 1000
NK <sub>3</sub> 受容体	300
β <sub>1</sub> 、β <sub>2</sub> 、β <sub>3</sub> アドレナリン受容体	>10000
α <sub>1a</sub> 、α <sub>1b</sub> 、α <sub>1c</sub> アドレナリン受容体	>10000
α <sub>2a</sub> 、α <sub>2b</sub> 、α <sub>2c</sub> アドレナリン受容体	>10000
M <sub>1</sub> 、M <sub>2</sub> 、M <sub>3</sub> 、M <sub>4</sub> 、M <sub>5</sub> ムスカリン受容体	>10000
D <sub>2</sub> 、D <sub>3</sub> 、D <sub>4</sub> ドパミン受容体	>10000
C5a 受容体	>10000
IL-8 受容体	>10000
ET <sub>A</sub> 、ET <sub>B</sub> 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 <sub>1A</sub>	>10000
5-HT <sub>2A</sub> 、5-HT <sub>2C</sub>	> 3000

ii) 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

アプレピタントはサブスタンスP-O-メチルエステル (NK<sub>1</sub>受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対して拮抗作用を示し、そのKa値は0.09±0.02nmol/L (n=3) であった。一方、(Nle<sup>10</sup>) -ニューロキニンA [4-10] (NK<sub>2</sub>受容体作動薬) 誘発による気管収縮、及びセンクタイド (NK<sub>3</sub>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 μmol/Lの濃度において作用を示さなかった。<sup>17)</sup>

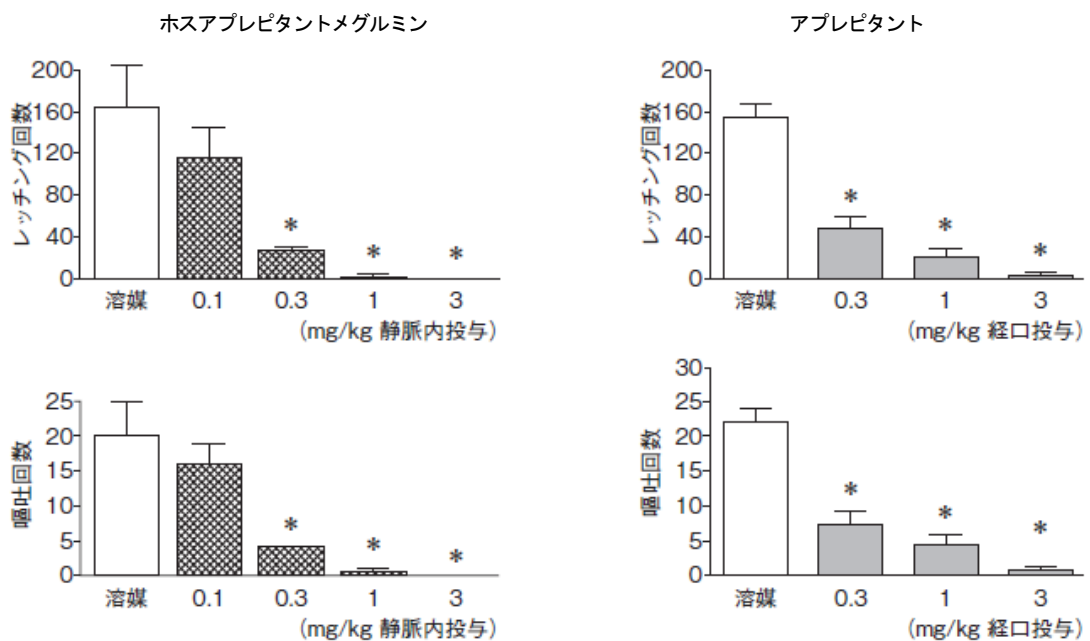
摘出標本	NK 受容体作動薬	Ka 値 (nmol/L)	n 数
回腸縦走筋 (神経叢含む)	サブスタンス P-O-メチルエステル (NK <sub>1</sub> 受容体作動薬)	0.09±0.02 <sup>a)</sup>	3
気管	(Nle <sup>10</sup> ) -ニューロキニンA [4-10] (NK <sub>2</sub> 受容体作動薬)	>1000	5~6
上頸神経節	センクタイド (NK <sub>3</sub> 受容体作動薬)	>1000	7

a) 平均値±標準誤差

②シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

i) 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分前にホスアプレピタントメグルミンを静脈内投与、あるいは1時間前にアプレピタントを経口投与することにより嘔吐反応を用量依存的かつ、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)。<sup>18)</sup>



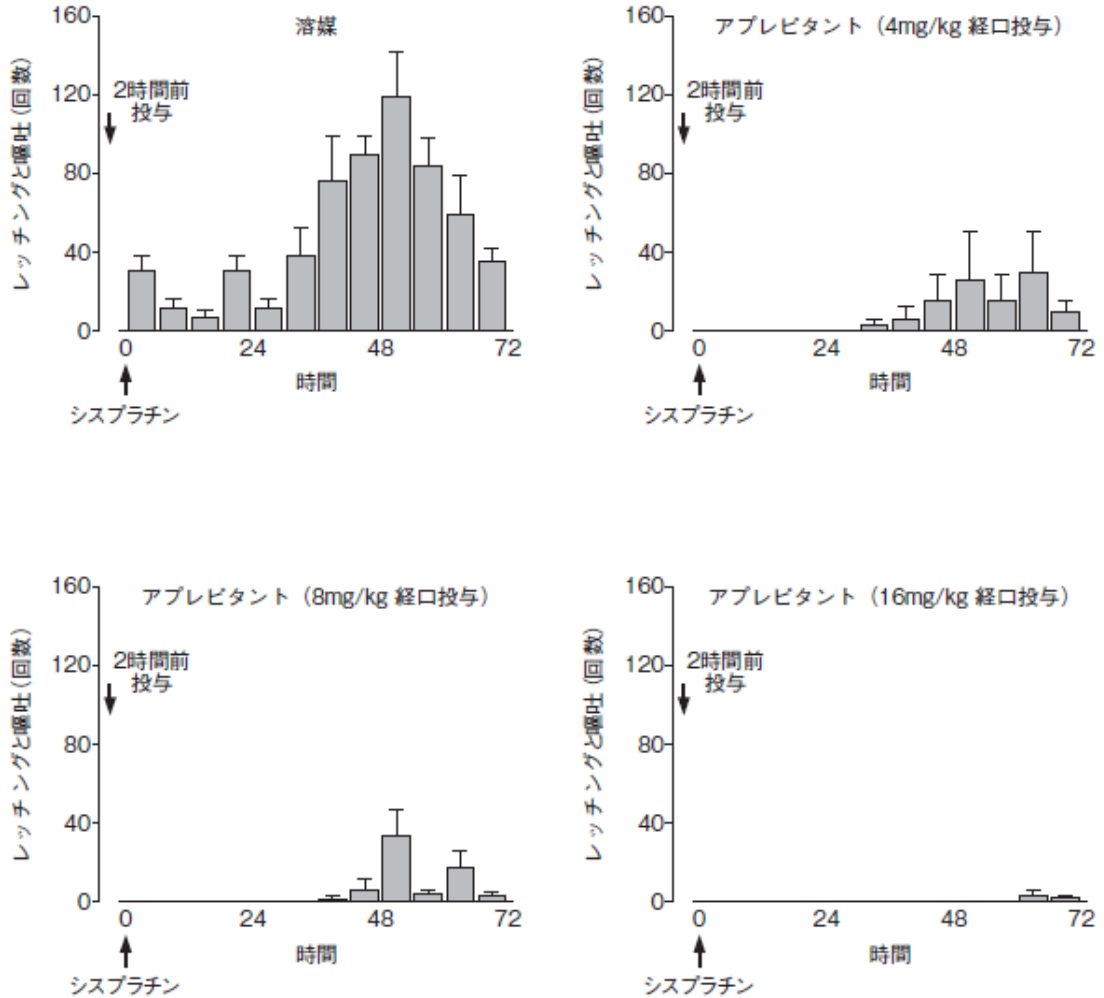
平均±標準誤差、\*p<0.05: 溶媒群に対しANOVA後にDunnett検定

試験方法

雄フェレットにシスプラチン (10mg/kg) を静脈内投与し、投与4時間後までに誘発されたレッチング (空嘔吐) 及び嘔吐回数を測定した。ホスアプレピタントメグルミン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)、アプレピタント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。

ii) 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、アプレピタントはレッチングと嘔吐回数を減少した ( $p < 0.05$ 、一元配置分散分析後に Dunnett 法による多重比較検定)。<sup>18)</sup>



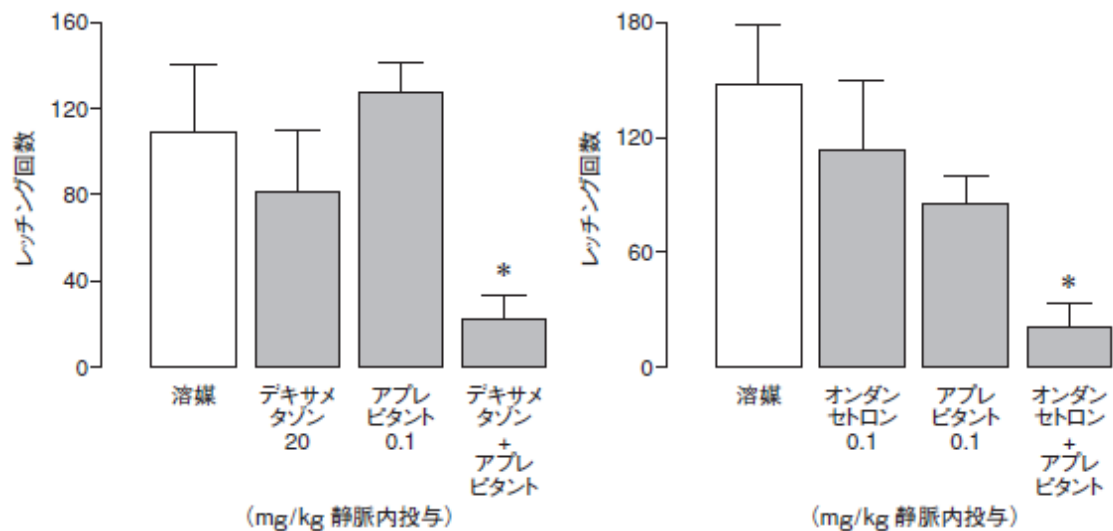
平均値±標準誤差

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。

iii) 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-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤) との併用効果

アプレピタント 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、アプレピタント、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)。<sup>18)</sup>



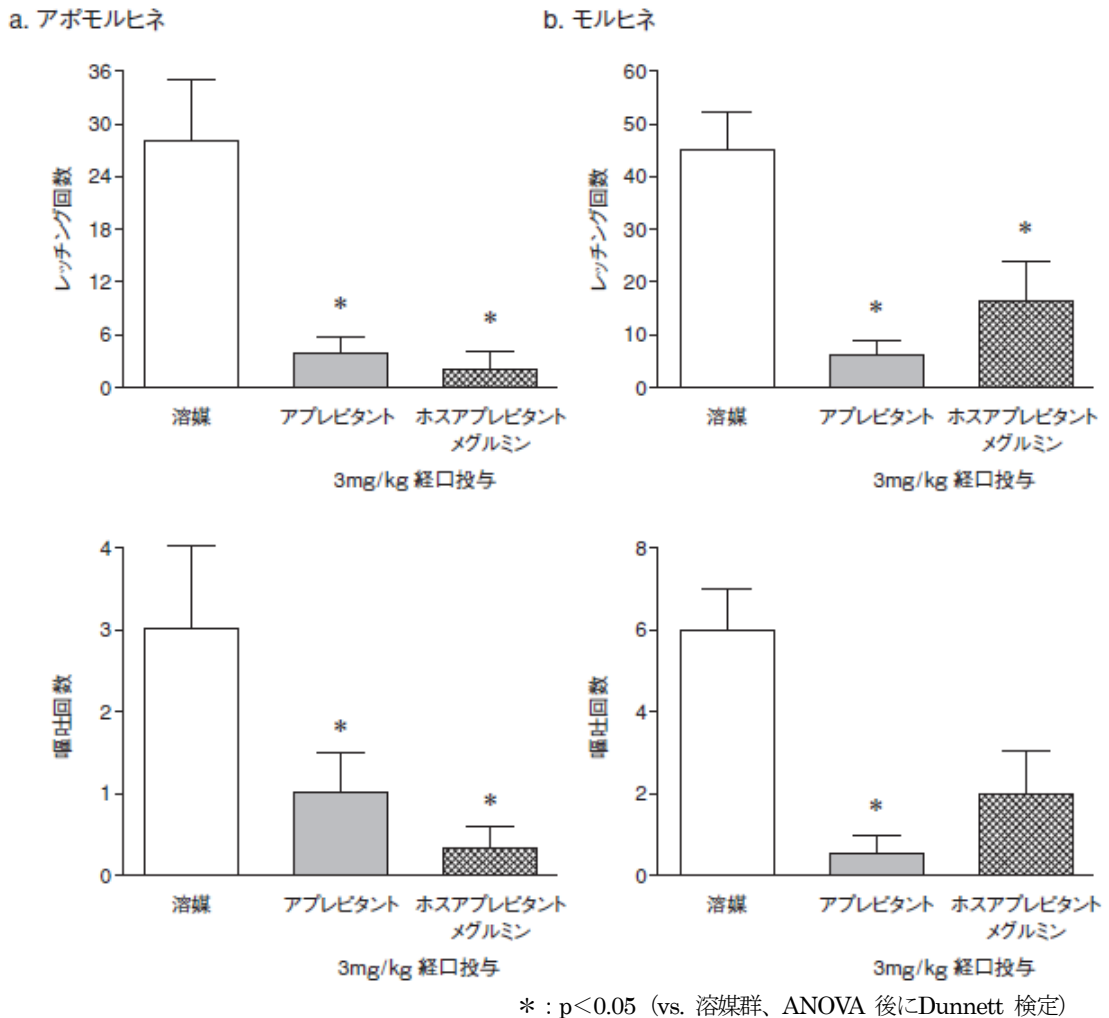
平均 ± 標準誤差、\* $p < 0.05$  : 溶媒群に対し ANOVA 後に Dunnett 検定

試験方法

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

### ③ アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応を、アプレピタントは 3mg/kg 単回経口投与で抑制した。ホスアプレピタントは、アポモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応及びモルヒネ皮下投与誘発のレッチング回数を 3mg/kg 単回経口投与で抑制した。<sup>19)</sup>



#### 試験方法

雄フェレットにホスアプレピタントメグルミン又はアプレピタントを単回経口投与 (3mg/kg) し、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

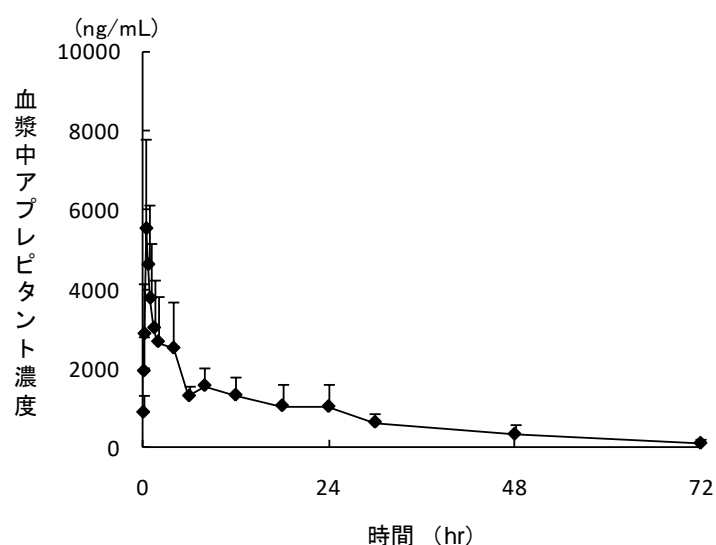
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

①健康成人男女 15 例に本剤 150mg を空腹時に 30 分かけて単回静脈内投与した時、ホスアプレピタントは活性本体であるアプレピタントに速やかに代謝され、アプレピタントの Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 5,440ng/mL、59,600ng・hr/mL 及び 14 時間であった (ONO-7847IVU001 試験)。<sup>13)</sup>



健康成人男女における単回静脈内投与時のホスアプレピタント  
及びアプレピタントの薬物動態パラメータ (日本人)

ホスアプレピタント		アプレピタント		
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
3260 ± 520	0.036 ± 0.006	5440 ± 2200	59600 ± 22900	14 ± 6

平均値 ± 標準偏差

〈参考〉健康成人における単回静脈内投与時のアプレピタントの  
薬物動態の性差比較 (日本人)

性別	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	体重 1kg あたりの投与量での補正值	
				Cmax/(mg/kg)	AUC <sub>0-∞</sub> /(mg/kg)
男性	7	3880	47600	1940	23800
女性	8	6450	63400	2440	24000
女性/男性 (90%信頼区間)		1.66 (1.30-2.12)	1.33 (0.94-1.89)	1.26 (1.00-1.59)	1.01 (0.73-1.40)

幾何平均値

②日本人健康成人男性に、本剤 150mg を 0.6mg/mL (250mL の生理食塩液で溶解)、1.0mg/mL (150mL の生理食塩液で溶解)、1.5mg/mL (100mL の生理食塩液で溶解) の各濃度で 30 分かけて単回静脈内投与した時、アプレピタントの Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) はそれぞれ、0.6mg/mL 投与群で 3,240ng/mL、54,400ng·hr/mL 及び 16 時間、1.0mg/mL 投与群で 3,280ng/mL、54,800ng·hr/mL 及び 15 時間、1.5mg/mL 投与群で 3,120ng/mL、50,600ng·hr/mL 及び 14 時間であった (ONO-7847-02 試験)。<sup>12)</sup>

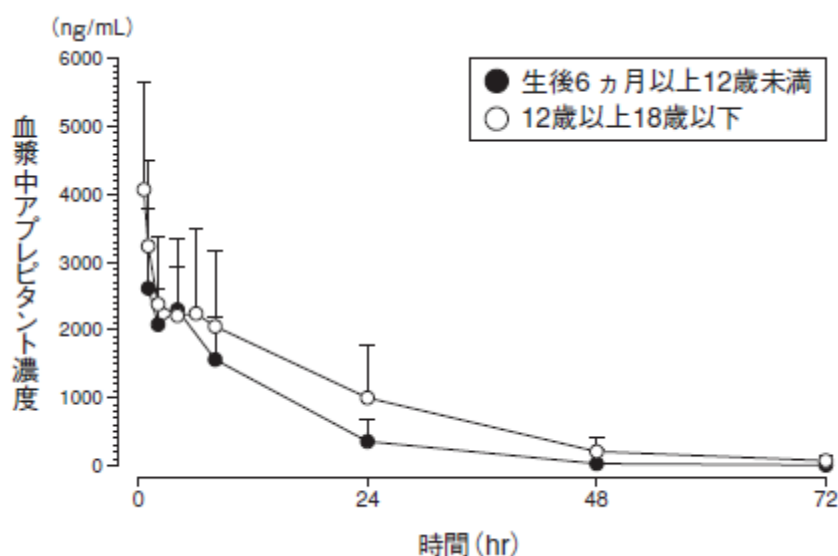
健康成人男性における単回静脈内投与時のアプレピタントの  
薬物動態パラメータ (日本人)

投与群	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
0.6mg/mL	16	0.5	3240±440	54400±13200*	16±5
1.0mg/mL	24	0.5	3280±370	54800±16600	15±5
1.5mg/mL	16	0.5	3120±490	50600±11700	14±3

\* : n=15、平均値±標準偏差、Tmax のみ中央値

## 2) 小児

日本人の 12 歳以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者 11 例に本剤 150mg を 30 分間かけて静脈内投与した時、アプレピタントの Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 4,070ng/mL、61,100ng·hr/mL 及び 10.1 時間であった。生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児悪性腫瘍患者 15 例に本剤 3.0mg/kg を 60 分間かけて静脈内投与した時、アプレピタントの Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>及び消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 3,020ng/mL、35,200ng·hr/mL 及び 5.69 時間であった。<sup>11)</sup>



小児悪性腫瘍患者における単回静脈内投与時のアプレピタントの  
薬物動態パラメータ (日本人)

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
12 歳以上 18 歳以下	4070±1580	61100±29200	10.1±4.17
生後 6 ヶ月以上 12 歳未満	3020±1110	35200±14700	5.69±1.40

平均値±標準偏差

《小児と成人の薬物動態比較》

12 歳以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者（ONO-7847-03 試験）と日本人健康成人（ONO-7847-02 試験）を比較すると、成人に対する小児の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>24hr</sub>の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.18（1.03-1.35）、1.03（0.83-1.29）及び 0.81（0.60-1.09）であった。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>24hr</sub> (ng/mL)	C <sub>48hr</sub> (ng/mL)	C <sub>72hr</sub> (ng/mL)
小児悪性腫瘍患者	4070±1580	61100±29200	989±774	204±198	60.5±82.7
健康成人	3280±370	54800±16600	977±315	363±188	110±95

平均値±標準偏差（小児悪性腫瘍患者：n=11、健康成人：n=24）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

該当しない

〔併用薬の影響〕

①オンダンセトロン〔5-HT<sub>3</sub>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、アプレピタントを 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。アプレピタント併用群のオンダンセトロン の AUC<sub>0-∞</sub>は、アプレピタント非併用群に比べて 1.15 倍であった。<sup>20)</sup>

#：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。

アプレピタント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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>0-∞</sub>は幾何平均値、T<sub>1/2</sub>は調和平均値

注) アプレピタント（イメンド®カプセル）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-HT<sub>3</sub>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、アプレピタントを 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。アプレピタント併用群のグラニセトロンの AUC<sub>0-∞</sub> は、アプレピタント非併用群に比べて 1.10 倍であった。<sup>20)</sup>

アプレピタント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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>0-∞</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> は調和平均値

③パロノセトロン〔5-HT<sub>3</sub>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、アプレピタントを 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。アプレピタント併用群のパロノセトロンの AUC<sub>0-∞</sub> は、アプレピタント非併用群に比べて 1.01 倍であった。<sup>21)</sup>

アプレピタント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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/L)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>0-∞</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> 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、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2～3 日目に 80mg 経口投与し、ドセタキセル 60～100mg/m<sup>2</sup> を 1 日目のアプレピタント投与 1 時間後に 1 時間静脈内持続投与した群と、アプレピタント非投与群でクロスオーバー試験を実施した。アプレピタント併用群のドセタキセルの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、アプレピタント非併用群に比べて、それぞれ 0.95 倍及び 0.96 倍であった。<sup>22)</sup>

アプレピタント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	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-∞</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> 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 日目にアプレピタント 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<sup>#</sup>、2～3 日目にアプレピタント 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/m<sup>2</sup>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、アプレピタント非投与群でクロスオーバー試験を実施した。アプレピタント併用群のビノレルビンの投与終了時の血漿中濃度 (C<sub>ei</sub>) 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、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。<sup>23)</sup>

# : 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。

**アプレピタント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 <sub>ei</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>ei</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>は幾何平均値、T<sub>1/2</sub>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<sup>※</sup>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アプレピタントの AUC<sub>0-24</sub>は、アプレピタント単独投与群に比べて 0.73 倍に、アプレピタント併用群のパロキセチンの AUC<sub>0-24</sub>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アプレピタントの薬物動態パラメータ (外国人)**

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

T<sub>max</sub> は中央値、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub>は幾何平均値

**アプレピタント併用時のパロキセチンの薬物動態パラメータ (外国人)**

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

T<sub>max</sub> は中央値、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub>は幾何平均値

※ : アプレピタント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) アプレピタント (イメンド<sup>®</sup>カプセル) 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 (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 0.25mg を 1 日 1 回 13 日間反復食後経口投与時に、アプレピタントを 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。アプレピタント併用群のジゴキシシの Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub>は、アプレピタント非併用群に比べて 7 日目に 1.04 倍及び 0.99 倍、11 日目に 1.02 倍及び 0.93 倍であり、尿中排泄量は 11 日目にアプレピタント併用群で 97.1 μg、非併用群で 96.8 μg であった。<sup>24)</sup>

アプレピタント併用時のジゴキシシの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (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、AUC<sub>0-24</sub> 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 日目にアプレピタント 125mg を食後経口投与した群と、アプレピタント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アプレピタントの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、アプレピタント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アプレピタントの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>0-∞</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> 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）  
 i) 外国人の軽度から中等度の高血圧症患者男女 9 例に対して、ジルチアゼム 120mg を反復投与時に、本剤 100mg を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ところ、アプレピタントの AUC<sub>0-24</sub> は本剤単独投与時に比べて 1.45 倍に、ジルチアゼムの AUC<sub>0-24</sub> はジルチアゼム単独投与時に比べて 1.40 倍に上昇した。

**ジルチアゼム併用時のアプレピタントの薬物動態パラメータ（外国人）**

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
ホスアプレピタント単独投与群	0.50	1439.07	13004.08
ジルチアゼム併用群	0.50	1729.15	18843.00

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値 (n=6)

**ホスアプレピタント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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
ジルチアゼム単独投与群	4.0	289.36	4752.19
ホスアプレピタント併用群	4.0	422.81	6636.36

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値 (n=9)

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 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。」「他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。」である。

- ii) 外国人の軽度から中等度の高血圧症患者男女 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<sup>\*</sup>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アプレピタントの AUC<sub>0-24</sub> は、アプレピタント単独投与群に比べて 2.00 倍に、アプレピタント併用群のジルチアゼムの AUC<sub>0-24</sub> 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アプレピタントの薬物動態パラメータ（外国人）**

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (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、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値 (n=6)

**アプレピタント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 <sub>0-24</sub> (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、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値 (n=9)

※：アプレピタント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) アプレピタント (イメント®カプセル) 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 日目にアプレピタント 375mg を食後経口投与した群と、アプレピタント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アプレピタントの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>はアプレピタント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アプレピタントの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>0-∞</sub>は幾何平均値、T<sub>1/2</sub>は調和平均値

注) アプレピタント (イメント®カプセル) 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] (外国人データ)

i) 外国人の健康成人男女 11 例に対して、デキサメタゾン 8mg を 1~3 日目に空腹時経口投与し、本剤 150mg を 1 日目に静脈内投与した群と、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 AUC<sub>0-24</sub>は、本剤非併用群に比べて 1 日目に 2.01 倍、2 日目に 1.86 倍に上昇し、3 日目に 1.18 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)。<sup>25)</sup>

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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1 日 目	ホスアプレピタント非併用群	1.0	70.36	363.8	3.6
	ホスアプレピタント併用群	1.0	87.53	732.6	5.7
2 日 目	ホスアプレピタント非併用群	1.0	62.99	283.3	3.0
	ホスアプレピタント併用群	1.0	82.28	528.2	4.0
3 日 目	ホスアプレピタント非併用群	1.0	57.01	252.5	3.1
	ホスアプレピタント併用群	1.0	67.11	298.0	3.3

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub>は幾何平均値、T<sub>1/2</sub>は調和平均値

ii) 日本人の母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人の悪性腫瘍患者 440 例 (プラセボ群 150 例、アプレピタント 40/25mg 群 144 例、アプレピタント 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解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロン投与に加え、アプレピタント 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、アプレピタント非併用時に比べて 0.53 倍に低下した。<sup>26)</sup>

⑤メチルプレドニゾン [CYP3A4 で代謝される薬剤] (外国人データ)

外国人の健康成人男女 (20~44 歳) 10 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 食後経口投与し、メチルプレドニゾン 125mg を 1 日目に 10 分間静脈内持続投与、2~3 日目に 40mg 食後経口投与する二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。アプレピタント併用群のメチルプレドニゾンの AUC<sub>0-24</sub> は、アプレピタント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。<sup>27)</sup>

アプレピタント併用時のメチルプレドニゾンの薬物動態パラメータ (外国人)

薬 剤		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> 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)

外国人の健康成人 10 例に対して、ミダゾラム 2mg を 1 日目及び 4 日目に空腹時経口投与し、本剤 150mg を 1 日目に静脈内投与した群と、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<sub>0-∞</sub> は、本剤非併用群に比べて 1 日目に 1.77 倍に上昇し、4 日目に 1.02 倍であった。<sup>25)</sup>

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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1 日 目	ホスアプレピタント非併用群	0.8	8.33	28.0	4.6
	ホスアプレピタント併用群	1.0	9.73	49.4	6.2
4 日 目	ホスアプレピタント非併用群	0.5	8.82	27.2	3.8
	ホスアプレピタント併用群	1.0	8.42	27.7	3.7

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-∞</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> は調和平均値

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、アプレピタントを 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。アプレピタント併用群の 3 日目の S(-)-ワルファリン及び R(+)-ワルファリンの AUC<sub>0-24</sub> は、アプレピタント非併用群 (12 例) に比べて有意な変化は認められなかった。

アプレピタント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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	投与前	9789	9523	13173	14020
	3日目	9993	9370	13178	14547
C <sub>max</sub> (ng/mL)	投与前	529	517	689	718
	3日目	543	512	687	749

幾何平均値

しかし、アプレピタント投与8日目に、アプレピタント併用群のS(-)-ワルファリン血漿中濃度のトラフ値は、アプレピタント非併用群に比べて0.66倍に低下し、INRはアプレピタント投与前に比べて0.86倍に低下した。<sup>28)</sup>

アプレピタント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：アプレピタント併用群の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、アプレピタントを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をアプレピタント投与前、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。アプレピタント併用群のトルブタミドの投与前に対するAUC<sub>0-∞</sub>比は、アプレピタント非併用群(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。<sup>29)</sup>

アプレピタント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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	投与前	750	624
	4日目	738	471
	8日目	722	432
	15日目	778	549
C <sub>max</sub> (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、アプレピタント 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。アプレピタント非併用群に比べて、10 日目にアプレピタント併用群のエチニルエストラジオールの AUC<sub>0-24</sub> は 0.81 倍に低下し、ノルエチステロンの AUC<sub>0-24</sub> 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。

アプレピタント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	
	Cmax (pg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (pg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (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、アプレピタント併用群では 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、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。

アプレピタント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

アプレピタント併用群の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

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

### (2) 吸収速度定数

該当しない



(3) **消失速度定数**

該当資料なし

(4) **クリアランス**

日本人の健康成人男女 15 例に本剤 150mg を空腹時に 30 分かけて単回静脈内投与した場合のアプレピタントの血漿クリアランス (CLp) は  $2.53 \pm 1.07 \text{L/hr}$  であった。<sup>13)</sup>

(5) **分布容積**

日本人の健康成人男女 15 例に本剤 150mg を空腹時に 30 分かけて単回静脈内投与した場合のアプレピタントの定常状態の分布容積 (Vss) は  $49400 \pm 16100 \text{mL}$  であった。<sup>13)</sup>

(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**

アプレピタントの静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) **パラメータ変動要因**

国内第Ⅲ相一般臨床試験 (ONO-7847-03 試験) の生後 6 ヶ月以上 18 歳以下の患者 26 例 187 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。PPK 解析には、静脈内投与されたホスアプレピタントが直ちに 100%アプレピタントに代謝されると仮定した。

アプレピタントの全身クリアランス (CL)、中心コンパートメントの分布容積 (V1) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V2) に影響を及ぼす共変量として、いずれも体重のみが組み込まれたが、体重以外の共変量候補 (年齢、性別、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、BUN、eGFR 及び CYP3A4 阻害剤併用の有無) は組み込まれなかった。体重の増加に伴い CL、V1 及び V2 が大きくなることが示された一方で、体重当たりの CL については、低体重の患者ほど大きくなることが示された。<sup>11)</sup>

**4. 吸収**

該当しない

**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 例にアプレピタント 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。アプレピタント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。アプレピタント投与前の PET 走査の結果、日本人及び外国人のいずれにおいても NK<sub>1</sub> 受容体の発現は線条体で高く、小脳で低かった。アプレピタントの最終投与 24 時間後では、線条体中 NK<sub>1</sub> 受容体の占有率は、アプレピタントの血漿中濃度の上昇に伴い上昇した。線条体中 NK<sub>1</sub> 受容体を 90%占有するときのアプレピタントの血漿中濃度は、日本人と外国人で有意な差は認められず (F 検定、 $p=0.256$ )、 $331.1 \text{ng/mL}$  と推定された。<sup>30)</sup>

一方、海外第 I 相試験において日本人の健康成人男女に本剤 150mg を 30 分間かけて単回静脈内投与したときのアプレピタントの血漿中濃度は、投与 24 時間後（投与 2 日目）、48 時間後（投与 3 日目）及び 72 時間後（投与 4 日目）において、それぞれ 1,030ng/mL、332ng/mL 及び 102ng/mL であった。上記 PET 試験<sup>30)</sup>において得られたアプレピタントの血漿中濃度と受容体占有率の関係に基づき、投与 24 時間後（投与 2 日目）、48 時間後（投与 3 日目）及び 72 時間後（投与 4 日目）における受容体占有率を推定した結果、それぞれ 93.8%、90.0% 及び 84.0%と推定された。

注) アプレピタント（イメンド<sup>®</sup>カプセル）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)

<sup>14</sup>C-ホスアプレピタントメグルミン 2mg/kg を絶食下で雄ラットに単回静脈内投与した時、本剤の作用部位である脳内の放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度を示し、このときの濃度は血漿中濃度の約 0.4 倍であった（「5. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照）。<sup>31)</sup>

## (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)

ラットを用い、ホスアプレピタントを 4mg/kg で妊娠 6 日から妊娠 20 日まで反復静脈内投与した時、最終回投与後 1 時間における胎児の血漿中アプレピタント濃度は、母体血漿中濃度の約 10%であった。<sup>32)</sup>

胎児血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.0898 $\pm$ 0.00715
母体血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.905 $\pm$ 0.0649
血漿中濃度比 (胎児/母体)	0.10

平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4)

ウサギを用い、ホスアプレピタントを 4mg/kg で妊娠 7 日から妊娠 20 日まで反復静脈内投与した時、最終回投与後 1 時間における胎児の血漿中アプレピタント濃度は母体血漿中濃度の約 15%あった。<sup>32)</sup>

胎児血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.104 $\pm$ 0.0173
母体血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.710 $\pm$ 0.116
血漿中濃度比 (胎児/母体)	0.15

平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4)

## (3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

ラットを用い、ホスアプレピタントを 4mg/kg で妊娠 6 日から授乳 14 日まで反復静脈内投与した時、最終回投与後 1 時間における乳汁中アプレピタント濃度は母体ラット血漿中アプレピタント濃度の約 111%であった。<sup>32)</sup>

乳汁中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.814 $\pm$ 0.0138
母体血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.733 $\pm$ 0.0250
濃度比 (乳汁/血漿)	1.11

平均値 $\pm$ 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<sup>14</sup>C-ホスアプレピタントメグルミンを2mg/kgで単回静脈内投与すると、組織中放射能濃度は投与後4時間までに最高濃度を示した。最高組織中放射能濃度は副腎で最も高く、次いで肝臓、腎臓、甲状腺/副甲状腺の順に高い値を示した。いずれの組織においても投与後24時間での組織中放射能濃度は投与後4時間の値より低く推移した。なお、作用部位である脳内の放射能濃度は投与後4時間で最高濃度を示し、このときの濃度は血漿中濃度の約0.4倍であった。<sup>31)</sup>

ラット単回静脈内投与後の各組織中放射能濃度

組 織	組織中放射能濃度 (μg eq. of <sup>14</sup> C-ホスアプレピタント/g)			
	5 分	30 分	4 時間	24 時間
血 漿	0.799 ± 0.039	0.775 ± 0.066	0.709 ± 0.030	0.124 ± 0.018
血 液	0.517 ± 0.043	0.504 ± 0.025	0.414 ± 0.021	0.093 ± 0.014
脳	0.119 ± 0.005	0.193 ± 0.019	0.315 ± 0.022	0.087 ± 0.011
下 垂 体	1.78 ± 0.255	2.36 ± 0.233	2.33 ± 0.339	ND
眼 球	0.482 ± 0.078	0.338 ± 0.020	0.309 ± 0.028	0.060 ± 0.014
甲状腺/副甲状腺	11.0 ± 0.863	2.84 ± 0.189	2.02 ± 0.215	0.380 ± 0.096
リンパ節(頸部)	0.755 ± 0.009	1.26 ± 0.015	1.43 ± 0.037	0.297 ± 0.075
胸 腺	0.776 ± 0.109	1.04 ± 0.025	1.31 ± 0.068	0.211 ± 0.038
心 臓	5.60 ± 0.259	3.76 ± 0.211	1.79 ± 0.236	0.316 ± 0.086
肺	2.87 ± 0.513	1.90 ± 0.346	2.01 ± 0.577	0.249 ± 0.028
肝 臓	15.9 ± 1.74	11.1 ± 1.94	8.20 ± 0.262	1.33 ± 0.208
腎 臓	11.9 ± 2.04	3.36 ± 0.402	1.91 ± 1.44	0.931 ± 0.952
副 腎	20.9 ± 2.73	7.00 ± 0.560	3.84 ± 0.256	0.640 ± 0.127
脾 臓	1.75 ± 0.237	1.83 ± 0.249	1.04 ± 0.169	0.263 ± 0.163
膵 臓	4.72 ± 0.908	4.36 ± 0.654	2.52 ± 0.278	0.403 ± 0.111
脂 肪	0.285 ± 0.038	0.795 ± 0.023	1.59 ± 0.106	0.976 ± 0.235
筋 肉	1.07 ± 0.064	1.33 ± 0.061	1.10 ± 0.084	0.152 ± 0.028
大 腿 骨	1.31 ± 0.058	0.924 ± 0.038	0.574 ± 0.043	0.105 ± 0.008
骨 髄	3.99 ± 0.330	2.48 ± 0.087	1.34 ± 0.116	0.286 ± 0.054
皮 膚	0.623 ± 0.105	0.830 ± 0.008	0.949 ± 0.086	0.199 ± 0.053
リンパ節(腸間膜)	0.841 ± 0.059	1.32 ± 0.059	1.55 ± 0.067	0.364 ± 0.076
精 巣	0.073 ± 0.010	0.127 ± 0.009	0.426 ± 0.013	0.164 ± 0.021
前 立 腺	1.01 ± 0.134	1.67 ± 0.120	1.62 ± 0.147	0.330 ± 0.041
胃	2.96 ± 0.247	2.42 ± 0.371	1.68 ± 0.139	0.263 ± 0.060
小 腸	1.93 ± 1.10	3.40 ± 0.381	3.47 ± 0.612	0.508 ± 0.124
大 腸	2.38 ± 1.59	1.55 ± 0.126	1.38 ± 0.044	0.443 ± 0.053
膀 胱	0.756 ± 0.025	0.964 ± 0.079	1.11 ± 0.130	0.535 ± 0.012
胃内容物*	ND	0.405 ± 0.660	0.153 ± 0.068	0.096 ± 0.100
小腸内容物*	0.680 ± 0.341	1.21 ± 0.041	3.17 ± 0.363	0.609 ± 0.308
大腸内容物*	0.020 ± 0.001	0.026 ± 0.007	0.486 ± 0.254	0.467 ± 0.050
屍 骸	1.15 ± 0.130	NS	NS	NS

平均値±標準偏差 (n=3) ND: 検出限界未満 NS: 測定せず \*: 洗液を含む

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

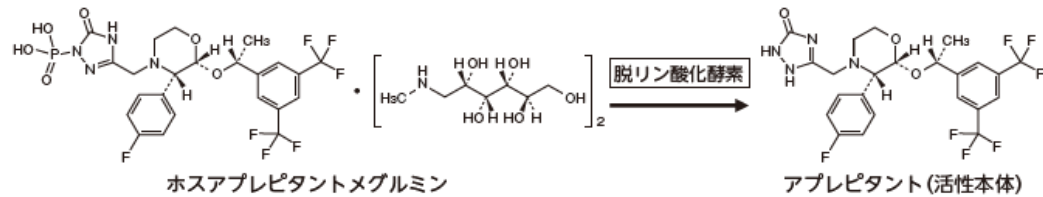
ヒト血漿を用いた *in vitro* におけるホスアプレピタントの血漿蛋白結合率 (平衡透析法) は、2.5 及び 25  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で 99.6~99.8%であった。<sup>32)</sup>

ヒト血漿を用いた *in vitro* における <sup>3</sup>H-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。<sup>33)</sup>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)

ホスアプレピタントは、体内で速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。



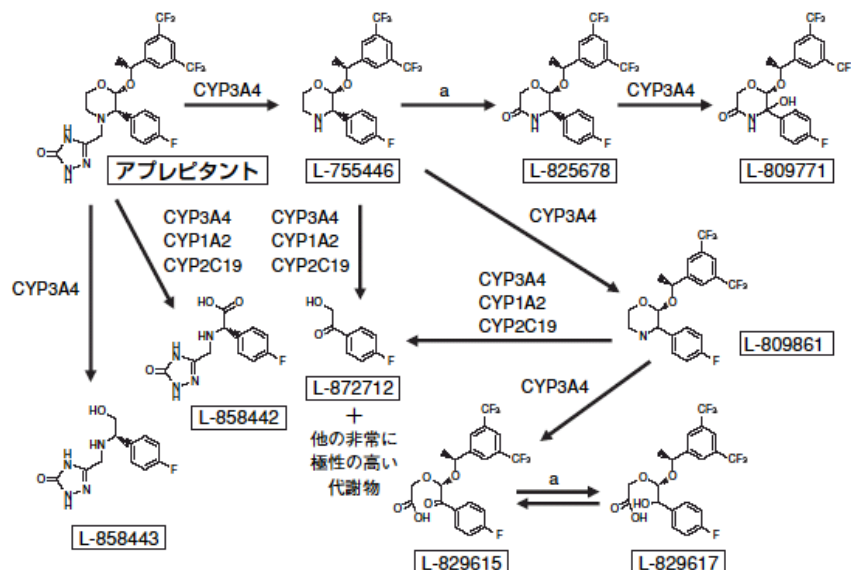
健康成人男性に <sup>14</sup>C-ホスアプレピタント 100mg を 15 分間かけて静脈内投与した時、投与 72 時間までの血漿中放射能の約 19%がアプレピタントであり、ヒト血漿中には 12 種類の代謝物が同定されている (P013C1 試験)。<sup>34) 35) 36)</sup>

アプレピタントの AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	総放射能の AUC <sub>0-72</sub> (ng eq·hr/mL)	アプレピタント/総放射能 (90%信頼区間)
19343	101713	0.19 (0.17 - 0.22)

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 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。」「他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。」である。

一方、アプレピタントは主に 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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)

- ① ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、<sup>3</sup>H-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、<sup>14</sup>C-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、アプレピタントは主として 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かった。<sup>37)</sup>
- ② ホスアプレピタントは生体内で速やかにアプレピタントに代謝され消失するため、ホスアプレピタントのヒト CYP 分子種に対する阻害作用を検討しなかった。一方、アプレピタント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)。<sup>37)</sup>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (*in vitro*)

代謝物のうち L-755446 及び L-825678 は本剤よりも強い阻害活性を示したが、いずれも本剤の活性本体であるアプレピタントの阻害活性よりも弱く、その活性 (IC<sub>50</sub> 値) はアプレピタントの 1/4~1/14 であり、その血漿中濃度はアプレピタントの 1/8~1/25 である。他の代謝物のヒト NK<sub>1</sub> 受容体に対する阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値) はアプレピタントの 1/23~1/8,333 未満であった。

ホスアプレピタント及び代謝物のヒトNK<sub>1</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>

	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	n数
アプレピタント	0.12±0.08	17
L-755446	0.5±0.07	4
L-825678	1.7±1.6	4
ホスアプレピタント	2.1±2.1	14
L-324261	2.8±1.1	4
L-829674	3.6±0.3	3
L-809861	10±1	3
L-829617	18±5	3
L-809771	30±5	3
L-829615	880±360	3
L-596064	> 1000	3
L-294569	> 1000	3
L-770787	> 1000	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 45.0%、尿中 57.0% (下記参照)

### (3) 排泄速度

外国人の健康成人男性に、 $^{14}\text{C}$ -ホスアプレピタント 100mg を 15 分間かけて静脈内投与した時、投与後 28 日間で投与量の 57.0%及び45.0%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された (P013C1 試験)。<sup>34)</sup>

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 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。」「他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)<sup>32)38)</sup>

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、 $^3\text{H}$ -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  $^3\text{H}$ -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 ( $10\ \mu\text{mol/L}$  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  $^3\text{H}$ -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  $10\ \mu\text{mol/L}$ ) 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 時間前にアプレピタント 240mg を食後単回経口投与した時、血液透析は本剤の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  に有意な影響を及ぼさなかった。<sup>39)</sup>

投与時点	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (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) アプレピタント (イメント®カプセル) 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例にアプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、AUC<sub>0-24</sub>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）。<sup>40）</sup>

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

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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

Tmaxは中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub>は幾何平均値、T<sub>1/2</sub>は調和平均値

健康高齢者と健康非高齢者のアプレピタント薬物動態の比較（外国人）

	Cmax (ng/mL)		AUC <sub>0-24</sub> (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）

注）アプレピタント（イメンド®カプセル）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) 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例にアプレピタント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<sub>0-∞</sub>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。<sup>39）</sup>

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<sub>0-∞</sub>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倍であった。また、血液透析はアプレピタントのAUCに影響を及ぼさなかった。<sup>39）</sup>

重度腎機能障害患者と健康成人のアプレピタント薬物動態の比較（外国人）

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の AUC <sub>0-∞</sub> (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アプレピタント薬物動態の比較（外国人）

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	血漿蛋白非結合型未変化体の AUC <sub>0-∞</sub> (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) アプレピタント（イメンド®カプセル）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 例にアプレピタントを 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<sub>0-24</sub> 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「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。<sup>4)</sup>

軽度肝機能障害患者と健康成人のアプレピタント薬物動態の比較（外国人）

		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> は調和平均値 (n=10)

中等度肝機能障害患者と健康成人のアプレピタント薬物動態の比較（外国人）

		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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

Tmax は中央値、Cmax、AUC<sub>0-24</sub> は幾何平均値、T<sub>1/2</sub> は調和平均値 (n=10)

注) アプレピタント（イメンド®カプセル）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。

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 本剤の成分又はアプレピタント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、本剤の成分又はアプレピタントに対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。本剤又はアプレピタント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 本剤の活性本体アプレピタントは 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 本剤の活性本体アプレピタントは主として薬物代謝酵素CYP3A4によって代謝される。一方、アプレピタントは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。従って、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 本剤の活性本体アプレピタントは薬物代謝酵素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、ワルファリン療法を施行している被験者に、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mgを1日1回経口投与した際、アプレピタント非併用群に比べて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。従って、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

本剤の活性本体アプレピタントは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、本剤の活性本体アプレピタント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、アプレピタントを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）におけるアプレピタントの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。本剤の活性本体アプレピタントはラット、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)

ホス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 7～20 日まで反復静脈内投与した時、最終回投与後 1 時間における胎児の血漿中アプレピタント濃度は、それぞれ母体血漿中濃度の約 10%、約 15%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、本剤及びアプレピタントの生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、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。ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは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、新生児又は生後6ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。  
[17.1.3参照]

(解説)

本剤の小児に対する国内臨床試験は、生後 6 ヶ月以上 18 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、新生児又は生後 6 ヶ月未満の乳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) 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、健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度（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本剤の活性本体アプレピタントの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アプレピタントを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

本剤の活性本体アプレピタントは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。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的な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)

本剤の活性本体アプレピタントは薬物代謝酵素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。	本剤の活性本体アプレピタン トは 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 アプレピタントの血中濃度が 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。	本剤の活性本体アプレピタン ト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。	本剤の活性本体アプレピタン トは CYP3A4 の基質であるた め、これらの薬剤によりアプ レピタントの代謝が促進され 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 [7.1、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。	本剤の活性本体アプレピタン トの用量依存的な 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。
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。	本剤の活性本体アプレピタン トの 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 れるおそれがあるため、本剤 の投与期間中及び最終投与か ら 1 ヶ月間は、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、 本剤の活性本体アプレピタン ト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）

本剤の活性本体アプレピタント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、アプレピタント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 1 日 1 回 10 日間反復投与し、投与 5 日目にアプレピタント 125mg を食後経口投与した際、アプレピタントの C<sub>max</sub> 及び AUC は、アプレピタント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

本剤の活性本体アプレピタント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〉

- i) 海外での臨床試験において、軽度から中等度の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 100mg を静脈内投与した際、アプレピタントの AUC は本剤単独投与時に比べて 1.45 倍に、ジルチアゼムの AUC はジルチアゼム単独投与時に比べて 1.40 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）。
- ii) 同様に、アプレピタントの錠剤 300mg（アプレピタント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アプレピタントカプセル剤 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、アプレピタントの AUC はアプレピタント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）

本剤の活性本体アプレピタント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、アプレピタント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 1 日 1 回 14 日間反復投与し、投与 9 日目にアプレピタント 375mg を食後経口投与した際、アプレピタントの Cmax 及び AUC は、アプレピタント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）

本剤の活性本体アプレピタントは薬物代謝酵素 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。従って、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、本剤又はアプレピタントと 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（「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ルビンでは、これらの薬剤の AUC 等にアプレピタント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-HT<sub>3</sub> 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 にアプレピタント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）

本剤の活性本体アプレピタントは薬物代謝酵素 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、アプレピタントを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をアプレピタント投与前、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、アプレピタント非併用群に比べて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アプレピタント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、アプレピタント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、アプレピタント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）

本剤又はアプレピタントにおいて、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

本剤又はアプレピタントにおいて、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

本剤又はアプレピタントにおいて、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			
	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	そう痒、紅斑、皮膚病変、光線過敏症、ざ瘡、多汗症、脂性肌、蕁麻疹
精神神経系		頭痛	めまい、眠気、不眠症、不安、多幸症、異常な夢、認知障害、失見当識
循環器		潮紅	徐脈、動悸、頻脈、不整脈、ほてり、血圧上昇
消化器	便秘	下痢、腹痛、腹部不快感、口内炎	悪心、嘔吐、鼓腸、消化不良、おくび、胃炎、腸炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、食欲不振、腹部膨満
呼吸器	しゃっくり	咳嗽	咽頭炎、後鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感
肝臓	ALTの上昇	AST、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓		蛋白尿、尿糖	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿、多尿、排尿困難、血尿
血液		リンパ球数減少	貧血、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、単球数減少
筋骨格系			筋痙攣、筋痛、四肢痛
注射部		疼痛、そう痒感、紅斑、硬結、腫脹	血栓性静脈炎
その他		倦怠感、浮腫、味覚異常、低ナトリウム血症	胸部不快感、疲労、無力症、嗜眠、発熱、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、体重増加、体重減少、多飲症、高血糖、口渇、脱水、アルブミン減少、低カリウム血症、低クロール血症、結膜炎、ブドウ球菌感染症、カンジダ症

(解説)

がん化学療法を施行される成人及び生後6ヵ月以上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、アプレピタントでの報告、本剤の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.17.0 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	
安全性評価対象例数	174例	27例	201例
副作用発現症例数 (%)	46例 (26.4)	4例 (14.8)	50例 (24.9)
副作用の種類	副作用発現例数 (%)		
<b>心臓障害</b>	<b>1 (0.6)</b>	—	<b>1 (0.5)</b>
急性心筋梗塞	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>胃腸障害</b>	<b>18 (10.3)</b>	<b>1 (3.7)</b>	<b>19 (9.5)</b>
便秘	16 (9.2)	—	16 (8.0)
下痢	1 (0.6)	—	1 (0.5)
腹痛	1 (0.6)	—	1 (0.5)
上腹部痛	—	1 (3.7)	1 (0.5)
腹部不快感	1 (0.6)	—	1 (0.5)
口内炎	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>14 (8.0)</b>	—	<b>14 (7.0)</b>
注入部位疼痛	8 (4.6)	—	8 (4.0)
注入部位紅斑	4 (2.3)	—	4 (2.0)
注入部位腫脹	2 (1.2)	—	2 (1.0)
注入部位硬結	1 (0.6)	—	1 (0.5)
注入部位静脈炎	1 (0.6)	—	1 (0.5)
注入部位そう痒感	1 (0.6)	—	1 (0.5)
滴下投与部位痛	1 (0.6)	—	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.6)	—	1 (0.5)
浮腫	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>臨床検査</b>	<b>21 (12.1)</b>	<b>2 (7.4)</b>	<b>23 (11.4)</b>
AST (GOT) 増加	8 (4.6)	—	8 (4.0)
ALT (GPT) 増加	12 (6.9)	—	12 (6.0)
γ-GTP 増加	6 (3.4)	—	6 (3.0)
血中ビリルビン増加	3 (1.7)	—	3 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	—	3 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	—	1 (0.5)
リンパ球数減少	—	1 (3.7)	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.1)	1 (3.7)	3 (1.5)
尿中蛋白陽性	5 (2.9)	—	5 (2.5)
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>1 (0.6)</b>	—	<b>1 (0.5)</b>
低ナトリウム血症	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>神経系障害</b>	<b>3 (1.7)</b>	<b>1 (3.7)</b>	<b>4 (2.0)</b>
頭痛	2 (1.1)	1 (3.7)	3 (1.5)
味覚異常	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>11 (6.3)</b>	<b>1 (3.7)</b>	<b>12 (6.0)</b>
しゃっくり	10 (5.7)	1 (3.7)	11 (5.5)
鼻漏	1 (0.6)	—	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.6)	—	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>1 (0.6)</b>	—	<b>1 (0.5)</b>
発疹	1 (0.6)	—	1 (0.5)
<b>血管障害</b>	<b>1 (0.6)</b>	—	<b>1 (0.5)</b>
潮紅	1 (0.6)	—	1 (0.5)

(「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.22.0.で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

<成人>

		特定使用成績調査	
①安全性解析対象症例数		3238	
②副作用の発現症例数		406	
③副作用の発現件数		691	
④副作用の発現割合(②/①×100)		12.54%	
副作用の種類	副作用の種類別 発現症例(件数) 率 (%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例(件数) 率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>7例 (0.22)</b>	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>61例 (1.88)</b>
胃腸炎	1 (0.03)	咳 嗽	2 (0.06)
歯肉炎	1 (0.03)	発声障害	2 (0.06)
インフルエンザ	1 (0.03)	呼吸困難	1 (0.03)
上咽頭炎	1 (0.03)	鼻出血	1 (0.03)
口腔カンジダ症	1 (0.03)	しゃっくり	52 (1.61)
真菌性外耳炎	1 (0.03)	アレルギー性鼻炎	1 (0.03)
細菌感染	1 (0.03)	鼻 漏	1 (0.03)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>16例 (0.49)</b>	くしゃみ	1 (0.03)
無顆粒球症	5 (0.15)	上気道の炎症	1 (0.03)
貧 血	13 (0.40)	口腔咽頭痛	1 (0.03)
発熱性好中球減少症	1 (0.03)	<b>胃腸障害</b>	<b>127例 (3.92)</b>
好中球減少症	1 (0.03)	腹部不快感	1 (0.03)
血小板減少症	1 (0.03)	腹 痛	1 (0.03)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>14例 (0.43)</b>	上腹部痛	3 (0.09)
高血糖	2 (0.06)	口角口唇炎	1 (0.03)
食欲減退	12 (0.37)	便 秘	100 (3.09)
<b>精神障害</b>	<b>5例 (0.15)</b>	下 痢	8 (0.25)
不眠症	5 (0.15)	消化不良	3 (0.09)
<b>神経系障害</b>	<b>23例 (0.71)</b>	胃潰瘍	1 (0.03)
意識レベルの低下	1 (0.03)	出血性胃潰瘍	1 (0.03)
浮動性めまい	4 (0.12)	血栓性痔核	1 (0.03)
体位性めまい	1 (0.03)	イレウス	2 (0.06)
味覚異常	2 (0.06)	悪 心	16 (0.49)
頭 痛	9 (0.28)	口内炎	4 (0.12)
感覚鈍麻	1 (0.03)	嘔 吐	2 (0.06)
末梢性ニューロパチー	1 (0.03)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>6例 (0.19)</b>
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.06)	肝機能異常	5 (0.15)
傾 眠	2 (0.06)	高ビリルビン血症	1 (0.03)
失 神	1 (0.03)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>24例 (0.74)</b>
味覚障害	1 (0.03)	脱毛症	3 (0.09)
<b>眼障害</b>	<b>2例 (0.06)</b>	冷 汗	1 (0.03)
アレルギー性結膜炎	1 (0.03)	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.03)
霧 視	1 (0.03)	湿 疹	2 (0.06)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>3例 (0.09)</b>	紅 斑	1 (0.03)
耳 痛	1 (0.03)	皮下出血	1 (0.03)
耳 鳴	2 (0.06)	そう痒症	3 (0.09)
<b>心臓障害</b>	<b>2例 (0.06)</b>	発 疹	6 (0.19)
動 悸	1 (0.03)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.03)
心室血栓症	1 (0.03)	皮膚変色	1 (0.03)
		蕁麻疹	6 (0.19)

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例(件数) 率 (%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例(件数) 率 (%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2例 (0.06)</b>	<b>臨床検査</b>	<b>31例 (0.96)</b>
関節炎	1 (0.03)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.31)
背部痛	1 (0.03)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.19)
筋骨格痛	1 (0.03)	血中ビリルビン増加	4 (0.12)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>8例 (0.25)</b>	血中クレアチニン増加	2 (0.06)
血尿	1 (0.03)	血中ナトリウム減少	2 (0.06)
腎機能障害	7 (0.22)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1例 (0.03)</b>	リンパ球数減少	1 (0.03)
女性化乳房	1 (0.03)	好中球数減少	7 (0.22)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>214例 (6.61)</b>	血小板数減少	6 (0.19)
無力症	1 (0.03)	体重増加	1 (0.03)
胸痛	1 (0.03)	白血球数減少	11 (0.34)
悪寒	1 (0.03)	白血球数増加	1 (0.03)
顔面浮腫	1 (0.03)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
注射部位内出血	1 (0.03)	肝酵素上昇	1 (0.03)
注射部位紅斑	67 (2.07)	肝機能検査値上昇	1 (0.03)
注射部位漏出	2 (0.06)	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1例 (0.03)</b>
注射部位硬結	21 (0.65)	放射線性食道炎	1 (0.03)
注射部位疼痛	113 (3.49)		
注射部位静脈炎	5 (0.15)		
注射部位そう痒感	4 (0.12)		
注射部位発疹	1 (0.03)		
注射部位反応	4 (0.12)		
注射部位小水疱	4 (0.12)		
注射部位熱感	6 (0.19)		
倦怠感	8 (0.25)		
浮腫	5 (0.15)		
末梢性浮腫	4 (0.12)		
疼痛	1 (0.03)		
発熱	3 (0.09)		
注射部位腫脹	48 (1.48)		
注入部位血管外漏出	1 (0.03)		
注射部位血管炎	1 (0.03)		

(再審査終了時)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.22.1 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

<小児>

	特定使用成績調査
①安全性解析対象症例数	179
②副作用の発現症例数	21
③副作用の発現件数	33
④副作用の発現割合(②/①×100)	11.73%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>2 例 (1.12)</b>
帯状疱疹	1 (0.56)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.56)
<b>精神障害</b>	<b>1 例 (0.56)</b>
不眠症	1 (0.56)
<b>神経系障害</b>	<b>1 例 (0.56)</b>
頭痛	1 (0.56)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1 例 (0.56)</b>
喉頭痛	1 (0.56)
<b>胃腸障害</b>	<b>6 例 (3.35)</b>
腹痛	1 (0.56)
上腹部痛	1 (0.56)
便秘	2 (1.12)
下痢	1 (0.56)
口腔内痛	1 (0.56)
口内炎	1 (0.56)
口腔障害	1 (0.56)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>1 例 (0.56)</b>
蕁麻疹	1 (0.56)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>7 例 (3.91)</b>
注射部位硬結	1 (0.56)
注射部位疼痛	1 (0.56)
倦怠感	1 (0.56)
発熱	5 (2.79)
<b>臨床検査</b>	<b>6 例 (3.35)</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.79)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.56)
血小板数減少	1 (0.56)

(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 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアル (ホスアプレピタントとして 150mg) を 5mL の生理食塩液で溶解すること。溶解時は、泡立つため 2~3 回静かに転倒混和すること。[7.2 参照]

14.1.2 本剤は非臨床試験 (*in vitro*) において 1.5mg/mL を超える濃度で溶血が報告されているので、最終濃度として 0.6~1.5mg/mL となるよう生理食塩液で調製すること。調製した輸液は 2~3 回静かに転倒混和すること。

(解説)

14.1.1 本剤は泡立ちやすいことから、注意を喚起した。本剤の調製法は、別途作成の「プロイメント®点滴静注用 150mg の調製方法」を参照のこと（「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

14.1.2 本剤はヒト赤血球を用いた非臨床試験 (*in vitro*: 「IX. 非臨床試験に関する項目 1. (2) 8) 溶血性試験」の項参照) において、全血で 1.5mg/mL の濃度では溶血は認められなかったが、3mg/mL の濃度では溶血が報告されていることから、投与濃度の上限を 1.5mg/mL (本剤 1 バイアルを 100mL の生理食塩液で溶解) とし、下限を 30 分間かけて静脈内投与するときの最大輸液量と考えられる 0.6mg/mL (本剤 1 バイアルを 250mL の生理食塩液で溶解) と設定した。

## 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 本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの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 新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ、4mg/kg投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、膈粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、体重増加抑制、6mg/kg投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化、体重増加抑制が認められたが、組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある。

また、本剤の活性本体アプレピタントを新生児の雌雄ラットに7週間反復経口投与したところ、10mg/kg1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び陰開口の早期化が認められたが、これら動物の生殖行動、受胎能力、妊娠機能、生殖器の病理学的検査において変化はなく、生殖能への影響はなかったとの報告がある。

(解説)

15.2.1 アプレピタントを用いた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。

アプレピタント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、これらの変化のうち、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、甲状腺の腫瘍性及び非腫瘍性変化は、肝代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン（チロキシン）クリアランスの亢進及び血清TSH濃度の上昇による二次的変化であった。

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。<sup>42)</sup>

15.2.2 本剤の新生児イヌの4週間反復静脈内投与試験、アプレピタントの新生児ラットの7週間反復経口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、がん化学療法各コースにおいて、本剤は抗悪性腫瘍剤投与1日目の投与であり、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<sup>43)</sup>

##### 1) 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
機能観察総合評価	ラット (雌雄、各5)	2.5、5、7.5mg/kg (静脈内)	影響なし
一般症状、その他の 中枢神経作用	マウス (雄10)	89mg/kg (経口)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

##### 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、ガストリン刺激)	イヌ (雌3)	4.45mg/kg (経口)	影響なし
腸管輸送能	マウス (雌10)	4.45mg/kg (経口)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

##### 3) 心血管系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量* (投与経路)	試験結果
血圧、心拍数及び心電図	覚醒イヌ (雄3、雌1)	2、4、6mg/kg (静脈内)	影響なし
	麻酔イヌ (雄又は雌3)	0.89、3.05mg/kg (静脈内)	3.05mg/kgで一過性かつ軽度の血圧低下

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

##### 4) 呼吸器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量* (投与経路)	試験結果
呼吸機能	麻酔イヌ (雄又は雌3)	0.89、3.05mg/kg (静脈内)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

##### 5) 自律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
自律神経刺激による血圧 及び心拍数変動	麻酔イヌ (雄又は雌3)	0.89、3.05mg/kg (静脈内)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

### 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
腎機能、尿pH、尿糖、尿中電解質、 血中電解質、ヘマトクリット	イヌ (雌3)	4.45mg/kg (経口)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

### 7) 血液凝固系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量* (投与経路)	試験結果
出血時間	麻酔イヌ (雄又は雌3)	0.89, 3.05mg/kg (静脈内)	影響なし

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

### 8) 溶血性試験 (*in vitro*)

動物種		投与量*	試験結果
ラット赤血球	洗浄赤血球	0.0054~8.10mg/mL	1.02~8.10mg/mLで溶血
	全血	0.00061~0.89mg/mL	0.45~0.89mg/mLで溶血
イヌ赤血球	洗浄赤血球	0.0055~8.10mg/mL	1.02~8.10mg/mLで溶血
	全血	0.00061~0.89mg/mL	0.89mg/mLで溶血
サル赤血球	洗浄赤血球	0.0054~5.5mg/mL	5.5mg/mLで溶血
	全血	0.00061~0.61mg/mL	溶血なし
ヒト赤血球	洗浄赤血球	0.0054~8.10mg/mL	2.05~8.10mg/mLで溶血
	全血	0.00061~3mg/mL	1.5mg/mLで溶血なし 3mg/mLで溶血

\* : ホスアプレピタントのフリー体換算量

### (3) その他の薬理試験

#### (参考情報) NK<sub>1</sub>受容体作動薬誘発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、ホスアプレピタントメグルミン (フリー体換算量で0.06~6.11mg/kg) 又はアプレピタント (0.1~1mg/kg) を単回静脈内投与し、その直後に選択的NK<sub>1</sub>受容体作動薬GR73632 (*d*-Ala [L-Pro<sup>9</sup>, Me-Leu<sup>10</sup>] サブスタンスP (7-11)) (3pmol/head) 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。

ホスアプレピタント及びアプレピタントは、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ID<sub>50</sub>値はそれぞれ0.58mg/kg及び0.32mg/kgであった。

## 2. 毒性試験<sup>42)</sup>

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、局所刺激性試験 (血管刺激性試験) 及び肝代謝酵素誘導試験について、一部を除き FDA の Good Laboratory Practice Regulations (21 CFR Part 58, 1987) に則って実施した。



## (1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	概略の致死量
マウス	雌	静脈内	500mg/kg
	雌	経口	>500mg/kg
ラット	雌	静脈内	500mg/kg
	雌	経口	>500mg/kg

## (2) 反復投与毒性試験 (投与量及び投与液濃度はホスアプレピタントのフリー体換算量)

### 1) ラットを用いた反復投与毒性

- ① 静脈内投与による 2 週間反復投与試験で、2.5、5 又は 7.5mg/kg/日 (投与液濃度はいずれも 25mg/mL) を静脈内投与した結果、2.5mg/kg 以上で投与部位 (尾) に静脈の内膜増生、静脈の壊死あるいは血栓、皮膚の壊死、皮下の浮腫、細胞浸潤あるいは線維増生、筋線維の変性、7.5mg/kg で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められた。
- ② 静脈内投与による 5 週間反復投与試験で、0.25、1 又は 4mg/kg/日 (投与液濃度 : 0.025、0.1 又は 0.4mg/mL) を 5 週間静脈内投与した結果、特記すべき変化は認められなかった。一方、原薬を PS80 を含有する生理食塩液で溶解して 2、5 又は 10mg/kg/日 (濃度 : 0.4、1 又は 2mg/mL) を 5 週間静脈内投与した結果、2mg/kg/日以上雄及び 5mg/kg/日以上雌で流涎、5mg/kg/日以上雌及び 10mg/kg/日雄で肝重量増加、5mg/kg/日以上雌で肝細胞肥大が認められた。

以上、ラットを用いた静脈内投与による反復投与毒性試験では、血管刺激性を示唆する投与部位の変化が生理食塩液を投与液の媒体として用いたときは 2.5mg/kg 以上で認められたが、PS80 を含有する生理食塩液を媒体として用いたときは 10mg/kg においても認められなかった。全身毒性については最大 10mg/kg を 5 週間反復投与したが毒性所見は認められなかった。

### 2) イヌを用いた反復投与毒性

- ① 静脈内投与による 2 週間反復投与試験で、2、4 又は 6mg/kg/日 (投与液濃度はいずれも 25mg/mL) を 14~16 日間静脈内投与した結果、6mg/kg/日の雌 1 例で、投与継続困難のため、投与 12 日目に投与が中止され剖検された。4mg/kg/日以上で軽度の体重増加抑制、摂餌量の減少、投与部位の腫脹・硬結、並びに投与に起因すると考えられる静脈及び皮下の線維増生、壊死等が認められた。
- ② 静脈内投与による 5 週間反復投与試験で、0.5、2、8 又は 32mg/kg/日 (投与液濃度 : 0.156、0.625、2.5 又は 10mg/mL) を 5 週間静脈内投与した結果、8mg/kg/日以上で投与部位の痛み、腫脹、皮膚の赤色化、静脈の不明瞭化等が認められ、投与継続困難のため、投与 1~8 日目に 8mg/kg/日以上の 16 例全例で投与が中止され、剖検された。また、8mg/kg/日以上で赤血球パラメータの減少が認められた。

以上、イヌを用いた静脈内投与による反復投与毒性試験では、生理食塩液を投与液の媒体として用いたところ、血管刺激性を示唆する投与部位の変化が 4mg/kg 以上 (投与液濃度 25mg/mL) あるいは 8mg/kg (投与液濃度 2.5mg/mL) で認められ、投与液濃度を 0.625mg/mL とした場合でも 8mg/kg で同質の変化が認められた。一方、全身毒性については、最大 8mg/kg で 5 週間反復投与したが、投与初期における体重及び摂餌量の低値が認められ、その他に毒性所見は認められなかった。

### 3) サルを用いた反復投与毒性

静脈内投与による 5 週間反復投与試験で、原薬を PS80 を含有する生理食塩液で溶解して 2、5 又は 10mg/kg/日 (投与液濃度 : 0.4、1 又は 2mg/mL) を静脈内投与した結果、薬剤に起因する変化は認められなかった。

### (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

本剤は臨床において単回投与されること、遺伝毒性試験の結果、遺伝子傷害性が認められなかったことからがん原性試験は実施しなかった。また、並びに活性本体であるアプレピタントのがん原性試験において、ラット及びマウスで甲状腺及び肝臓に腫瘍の発生が認められている。

### (5) 生殖発生毒性試験（投与量はホスアプレピタントのフリー体換算量）

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ①雄ラットを用いた静脈内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、2、5、10mg/kg を投与し、交尾率、受胎率、胚・胎児生存率、精子検査、精巣及び精巣上体尾部重量、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雌ラットを用いた静脈内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、1、2、4mg/kg を投与し、交配開始から交尾成立までの日数、交尾率、受胎率、妊娠率、黄体数、着床数、生存胚数及び胚死亡率に変化は認められなかった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

- ①雌ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で、1、2、4mg/kg を投与し、胚致死作用あるいは催奇形性等の発生毒性は認められなかった。
- ②雌ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、1、2、4mg/kg を投与し、胚致死作用あるいは催奇形性等の発生毒性は認められなかった。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

雌ラットを用いた静脈内投与による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で、1、2、4mg/kg を投与し、胚致死作用及び催奇形性は認められず、また F<sub>1</sub> 世代の発育、分化、受胎能、F<sub>2</sub> 世代の発生に変化は認められなかった。

#### 4) 新生児を用いた試験

新生児イヌを用いた試験で、14 日齢の雌雄イヌに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、膣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。

#### 〈参考〉

新生児ラットを用いた試験で、10 日齢の雌雄ラットに活性本体であるアプレピタントを 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. 以上の雌で膣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。<sup>44)</sup>

- (6) **局所刺激性試験** (投与量及び投与液濃度はホスアプレピタントのフリー体換算量)
- ①雄ラットを用いた単回静脈内投与による血管刺激性試験で、生理食塩液で溶解して調製した 25mg/mL の投与液を静脈内投与し、5mg/kg 以上で血管刺激性を示唆する投与部位の変化が認められた。
  - ②雌ラットを用いた7日間反復静脈内投与による血管刺激性試験で、生理食塩液で溶解し0.4、0.8、1.2、2mg/mL を静脈内投与し、1mg/kg (投与液濃度 : 0.4mg/mL) 以上で血管刺激性を示唆する投与部位の変化が認められた。
- (7) **その他の特殊毒性** (投与量及び投与液濃度はホスアプレピタントのフリー体換算量)
- 肝代謝酵素誘導試験**
- 雌雄マウスに、89 又は 311.5mg/kg/日を4日間反復経口投与した結果、肝臓重量の増加及び肝ミクロソーム中の EFCOD 活性の軽度～中等度の誘導が、89mg/kg から認められた。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：プロイメント®点滴静注用 150mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)：注意一医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ホスアプレピタントメグルミン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 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：アプレピタント、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、  
5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤（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

2007年8月14日（オーストラリア）

### 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

製造販売承認年月日：2011年9月26日  
承認番号：22300AMX01211000  
薬価基準収載年月日：2011年11月25日  
販売開始年月日：2011年12月9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：2016年3月18日

〔用法及び用量〕の追加箇所（\_部分）

### ・成人及び12歳以上の小児

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはホスアプレピタントとして150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

### ・生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児

他の制吐剤との併用において、通常、生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児にはホスアプレピタントとして3.0mg/kgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。  
ただし、ホスアプレピタントとして150mgを超えないこと。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈成人〉

再審査結果通知年月日：2020年12月24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。

〈小児〉

再審査結果通知年月日：2021年3月25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：2011年9月26日～2019年9月25日（再審査終了）

〈小児〉

4年：2016年3月18日～2020年3月17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。

## 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
プロイメント® 点滴静注用150mg	2391405D1020	2391405D1020	121228001	622122801

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## 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) 齋藤 博ほか : Ann.Oncol., 2013 ; **24**(4) : 1067-1073 (PMID : 23117073)
- 10) Grunberg S.et al. : J.Clin.Oncol., 2011 ; **29**(11) : 1495-1501 (PMID : 21383291)
- 11) 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 ; 2016 年 3 月 18 日承認、CTD2.7.6.7)
- 12) 東 純一ほか : Clin.Pharmacol.Drug Dev., 2013 ; **2**(4) : 394-399 (PMID : 27121944)
- 13) 小野薬品工業 : 海外成人第 I 相試験 (社内資料 ; 2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) プロイメント点滴静注用 150mg 再審査報告書 (成人)  
[https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2021/P20210113003/180188000\\_22300AMX01211\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2021/P20210113003/180188000_22300AMX01211_A100_1.pdf)
- 15) プロイメント点滴静注用 150mg 再審査報告書 (小児)  
[https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2021/P20210322006/180188000\\_22300AMX01211\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2021/P20210322006/180188000_22300AMX01211_A100_1.pdf)
- 16) 小野薬品工業 : ホスアプレピタント NK<sub>1</sub> 受容体拮抗作用 (社内資料 ; 2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 17) 小野薬品工業 : アプレピタント NK<sub>1</sub> 受容体拮抗作用 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, 2000 ; **39**(4) : 652-663 (PMID : 10728886)
- 19) 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)
- 20) Blum R.A.et al. : Clin.Ther., 2003 ; **25**(5) : 1407-1419 (PMID : 12867217)
- 21) Shah A.K.et al. : Curr.Med.Res.Opin., 2005 ; **21**(4) : 595-601 (PMID : 15899109)
- 22) Nygren P.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 2005 ; **55**(6) : 609-616 (PMID : 15723220)
- 23) Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 2007 ; **59**(3) : 407-412 (PMID : 17051369)
- 24) Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2003 ; **43**(8) : 912-917 (PMID : 12953348)
- 25) Marbury T.C.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2011 ; **51**(12) : 1712-1720 (PMID : 21209230)
- 26) 中出 進ほか : Cancer Chemother.Pharmacol., 2008 ; **63**(1) : 75-83 (PMID : 18317761)
- 27) McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 2003 ; **74**(1) : 17-24 (PMID : 12844131)
- 28) Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 2005 ; **61**(5-6) : 341-346 (PMID : 15983826)
- 29) Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., 2004 ; **44**(3) : 215-223 (PMID : 14973304)
- 30) 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)
- 31) 小野薬品工業 : ラットにおける組織中放射能濃度推移 (社内資料 ; 2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 32) 小野薬品工業 : ホスアプレピタント *in vitro* 蛋白結合率試験/ラット及びウサギにおける胎盤及び乳汁移行/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 ; 2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.2、2.6.4.4.3、2.6.4.4.4、2.6.5.7)
- 33) 小野薬品工業 : アプレピタントにおける血漿蛋白結合率 (社内資料 ; 2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.3、2.6.5.6)

- 34) 小野薬品工業：ホスアプレピタントの健康成人における吸収、分布、代謝及び排泄を検討する2期試験：P013C1試験（社内資料；2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1.1.5）
- 35) 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）
- 36) 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）
- 37) Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., 2004 ; 32(11) : 1287-1292 (PMID : 15304427)
- 38) 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）
- 39) Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., 2005 ; 44(6) : 637-647 (PMID : 15910011)
- 40) 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）
- 41) 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）
- 42) 小野薬品工業：ホスアプレピタント毒性試験（社内資料；2011年9月26日承認、CTD2.6.6）
- 43) 小野薬品工業：ホスアプレピタント安全性薬理試験（社内資料；2011年9月26日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3）
- 44) 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

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況 (2023年3月現在)

150mg 製剤：米国・EU 諸国・日本を含め約 50 の国と地域で承認されている。

効能又は効果：(米国) 高度及び中等度\*催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防  
(EU) 高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防

用法及び用量：がん化学療法開始の 30 分前に 150mg を 20～30 分間かけて静脈内投与する。

国名	承認年月日
United States	2008年1月25日
EU	2010年8月31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。[17.1.1-17.1.3 参照]

### 6. 用法及び用量

#### 〈成人及び 12 歳以上の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。

#### 〈生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児〉

他の制吐剤との併用において、通常、生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。ただし、ホスアプレピタントとして 150mg を超えないこと。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレピタント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、17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤 1 バイアル（ホスアプレピタントとして 150mg）を 5mL の生理食塩液で溶解し、下記のとおり点滴静注すること。[14.1.1 参照]

#### 〈成人及び 12 歳以上の小児〉

最終容量が 100～250mL（最終濃度として 0.6～1.5 mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて点滴静注する。

#### 〈生後 6 ヶ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児〉

3.0mg/kg に相当する量を最終濃度が 0.6～1.5mg/mL となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前に 60 分間かけて点滴静注する。



## 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り、米国添付文書の記載とは異なる。

#### 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のみ投与すること。本剤の活性本体アプレピタントはラット、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。ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは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 (2022年5月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>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 equivalent to the exposure at the recommended human dose (RHD) of 150 mg [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>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 (rats) and up to the maximum tolerated dose of 25 mg/kg/day (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 25 mg/kg/day were approximately equivalent to the exposure at the RHD of 150 mg. Aprepitant crosses the placenta in rats and rabbits.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>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.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b> <u>Contraception</u></p> <p>Upon administration of EMEND, the efficacy of hormonal contraceptives may be reduced. Advise females of reproductive potential using hormonal contraceptives to use an effective alternative or back-up non-hormonal contraceptive (such as condoms and spermicides) during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose [see <i>Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>

(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り、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は生後 6 ヶ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

[17.1.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年5月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of a single dose and a 3-day regimen of EMEND have been established in pediatric patients 6 months to 17 years for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of HEC and MEC.</p> <p>Use of EMEND in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of EMEND for injection in adults, with additional safety, efficacy and pharmacokinetic data in pediatric patients 6 months to 17 years. Efficacy and safety were also supported by data from an adequate and well-controlled study of a 3-day oral aprepitant regimen in pediatric patients 6 months to 17 years. The safety of the 3-day EMEND for injection regimen in pediatric patients 6 months to 17 years of age was supported by an open-label study in 100 patients receiving HEC or MEC. See the full prescribing information for EMEND capsules for complete clinical information regarding studies performed with oral aprepitant. Adverse reactions were similar to those reported in adult patients [see <i>Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of EMEND for the prevention of nausea and vomiting associated with HEC or MEC have not been established in patients less than 6 months of age.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In juvenile dogs treated with fosaprepitant, changes in reproductive organs were observed. In juvenile rats treated with aprepitant, slight changes in sexual maturation were observed without an effect on reproduction. No effects on neurobehavior, sensory and motor function, or learning and memory were observed in rats.</p> <p>In a toxicity study in juvenile dogs treated with fosaprepitant from postnatal day 14 (equivalent to a newborn human) to day 42 (approximately equivalent to a 2 year old human), decreased testicular weight and Leydig cell size were seen in the males at 6 mg/kg/day and increased uterine weight, hypertrophy of the uterus and cervix, and edema of vaginal tissues were seen in females from 4 mg/kg/day. A study was also 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 and female rats lower than the exposure at the recommended pediatric human dose) from the early postnatal period (Postnatal Day 10 (equivalent to a newborn human) through Postnatal Day 58 (approximately equivalent to a 15 year old human)). Slight changes in the onset of sexual maturation were observed in female and male rats; however, there were no effects on mating, fertility, embryonic-fetal survival, or histomorphology of the reproductive organs. There were no effects in neurobehavioral tests of sensory function, motor function, and learning and memory.</p>

---

## XIII. 備考

---

### 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

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

