

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

アプレピタントカプセル

アプレピタントカプセル80mg「NK」

アプレピタントカプセル125mg「NK」

アプレピタントカプセルセット「NK」

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

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

本IFは2023年6月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 19
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 母集団(ポピュレーション)解析 21
4. 吸収 21
5. 分布 21
6. 代謝 21
7. 排泄 22
8. トランスポーターに関する情報 22
9. 透析等による除去率 22
10. 特定の背景を有する患者 23
11. その他 23

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 24
2. 禁忌内容とその理由 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 24
5. 重要な基本的注意とその理由 24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 24
7. 相互作用 25
8. 副作用 27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
10. 過量投与 28
11. 適用上の注意 28
12. その他の注意 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………29
2. 毒性試験……………29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………30
2. 有効期間……………30
3. 包装状態での貯法……………30
4. 取扱い上の注意……………30
5. 患者向け資材……………30
6. 同一成分・同効薬……………30
7. 国際誕生年月日……………30
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……………30
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……………30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………30
11. 再審査期間……………31
12. 投薬期間制限に関する情報……………31
13. 各種コード……………31
14. 保険給付上の注意……………31

XI. 文献

1. 引用文献……………32
2. その他の参考文献……………32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………33
2. 海外における臨床支援情報……………33

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……………34
2. その他の関連資料……………34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イメンド[®]カプセル（一般名：アプレピタント）は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）に対する新規作用機序の予防薬として、Merck Sharp & Dohme Corp.（MSD）が開発した世界初の選択的ニューロキニン1（NK₁）受容体拮抗型制吐剤である。国内での臨床開発は小野薬品工業株式会社が行い、2009年10月に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」の効能・効果で製造販売承認を得た。

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

[®]:登録商標

2. 製品の治療学的特性

- 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）に適応を持つ経口投与の制吐剤である。

（「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」の項参照）

- 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用（頻度不明）として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、穿孔性十二指腸潰瘍、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

主な副作用（5～15%未満）として、便秘、食欲不振、しゃっくり、AST、ALTの上昇、蛋白尿、BUN上昇が報告されている。

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

3. 製品の製剤学的特性

- 80mgは3号カプセル、125mgは2号カプセルとした。

（「IV. 製剤に関する項目」の「1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

- カプセル本体及び台紙に「アプレピタント+規格+NK」と印字されている。

（「IV. 製剤に関する項目」の「1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年6月時点)

5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の
制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アプレピタント (JAN)

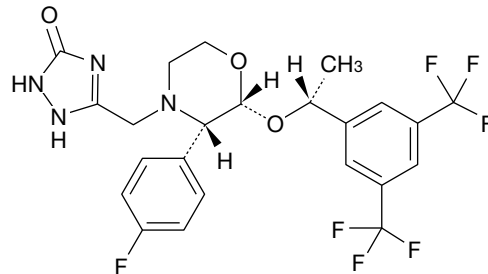
(2) 洋名 (命名法)

Aprepitant (JAN)

(3) ステム

-pitant: ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量: 534.43

5. 化学名 (命名法) 又は 本質

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

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

CAS登録番号: 170729-80-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～灰白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の 主な示性値	旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: +66.0～+70.0° (脱水物に換算したもの0.5g、メタノール、50mL、100mm)
2. 有効成分の 各種条件下における 安定性	該当資料なし
3. 有効成分の 確認試験法、定量法	確認試験法: 紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法) 定 量 法: 液体クロマトグラフィー

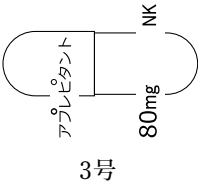
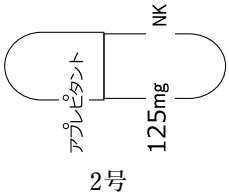
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

販売名	アプレピタントカプセル 80mg「NK」	アプレピタントカプセル 125mg「NK」
識別コード	アプレピタント 80mg NK	アプレピタント 125mg NK
記載場所	カプセル	カプセル

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分
(活性成分)の含量
及び添加剤

販売名	アプレピタントカプセル 80mg「NK」	アプレピタントカプセル 125mg「NK」
	アプレピタントカプセルセット「NK」	
有効成分	1カプセル中 アプレピタントカプセル 80mg	1カプセル中 アプレピタントカプセル 125mg
添加剤	カプセル内容物	結晶セルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム
	カプセル本体	酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
	—	三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

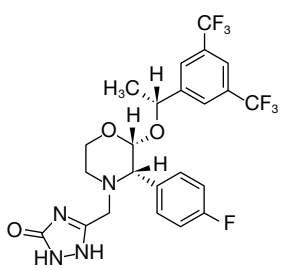
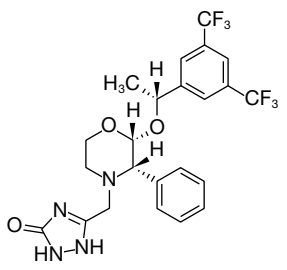
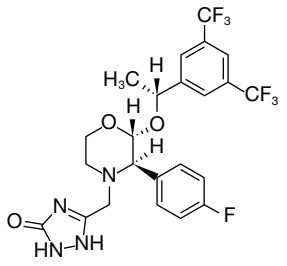
3. 添付溶解液の組成
及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある
夾雑物

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

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

アプレピタントカプセル80mg、125mg「NK」の安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃ 75%RH	6カ月	PTP包装 (紙箱入り)	規格内

測定項目: 性状、確認試験、質量偏差試験、溶出性、含量、類縁物質、含量均一性試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(1)アプレピタントカプセル125mg「NK」²⁾

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

<試験条件>

装置: パドル法

回転数: 50rpm又は100rpm

試験数: 12ベッセル

試験液の量: 900mL

試験液の温度: 37℃±0.5℃

測定法: 液体クロマトグラフィー

薬 剤: 標準製剤: イメンド[®]カプセル125mg

試験製剤: アプレピタントカプセル125mg「NK」

IV. 製剤に関する項目

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

PS:ポリソルベート

溶出挙動の類似性の判定基準

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

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

【1.0%PS添加pH1.2 (50rpm)】

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

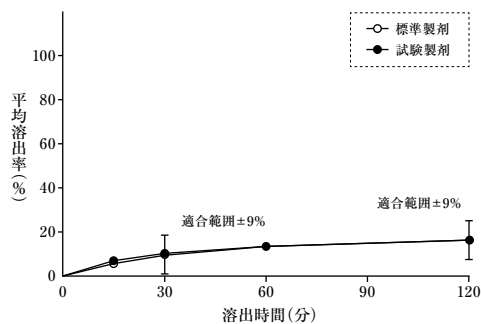
【1.0%PS添加pH4.0 (50rpm)、1.0%PS添加pH6.8 (50rpm)】

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

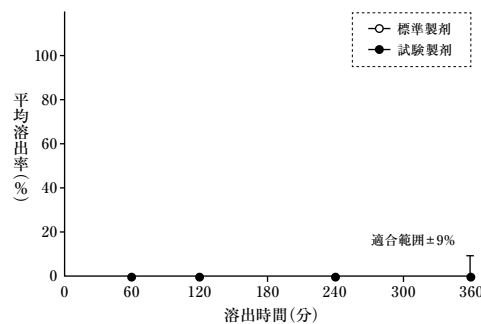
【1.0%PS添加pH4.0 (100rpm)】

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

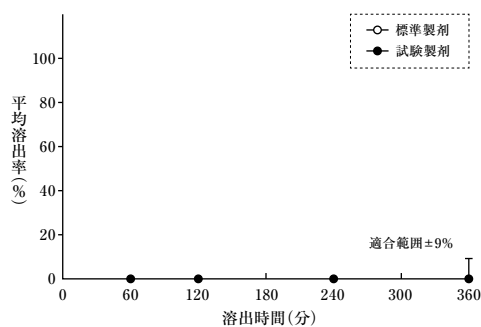
IV. 製剤に関する項目



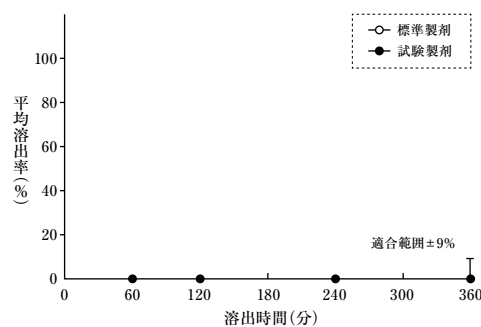
パドル法、毎分50回転、pH1.2における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



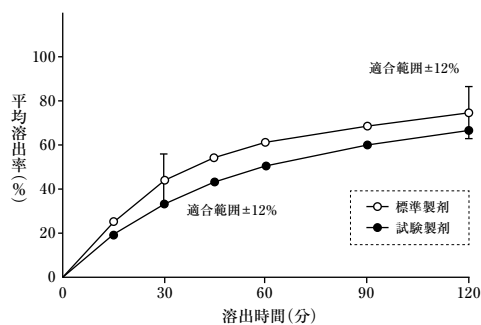
パドル法、毎分50回転、pH4.0における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



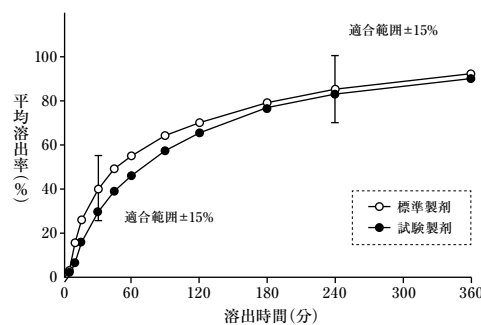
パドル法、毎分50回転、pH6.8における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



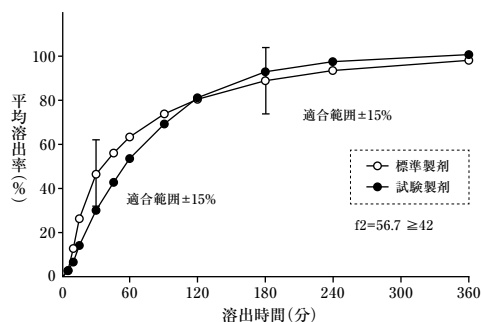
パドル法、毎分50回転、水における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



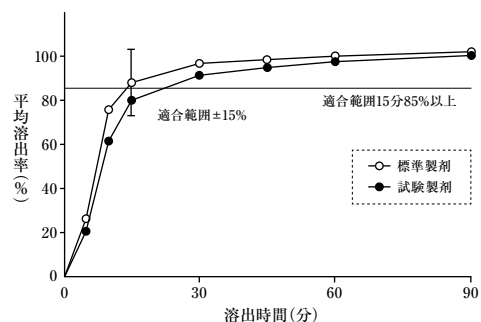
パドル法、毎分50回転、1.0%PS添加pH1.2における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線



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



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



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

(2) アプレピタントカプセル80mg「NK」²⁾

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

<試験条件>

装置：バドル法（ハンギングシンカー）

回転数：75rpm

試験数：12ベッセル

試験液：0.5%PS添加pH1.2

試験液の量：900mL

試験液の温度：37℃±0.5℃

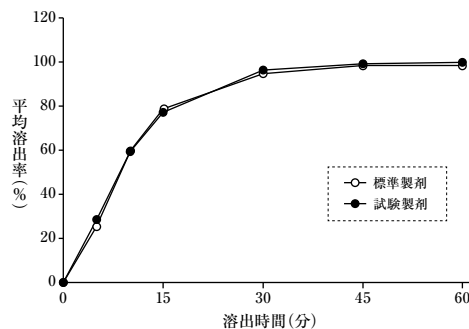
測定法：液体クロマトグラフィー

薬 剤：標準製剤：アプレピタントカプセル125mg「NK」

試験製剤：アプレピタントカプセル80mg「NK」

PS：ポリソルベート

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



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

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な
容器・包装、
外観が特殊な
容器・包装に
関する情報

該当しない

(2) 包装

アプレピタントカプセル80mg「NK」: 6カプセル [2Cap×3]、20カプセル [2Cap×10]

アプレピタントカプセル125mg「NK」: 6カプセル [2Cap×3]

アプレピタントカプセルセット「NK」: 1シート [125mgカプセル×1、80mgカプセル×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装: アルミニウムフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される
資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。[17.1.1-17.1.4参照]

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1** がん化学療法各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とすること。また、成人では5日間を超えて、12歳以上の小児では3日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1-17.1.4参照]
- 7.2** 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。[10.2、16.7.5、17.1.1-17.1.4参照]
- 7.3** 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 (成人)^{3,4)}

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。また、安全性評価対象となった150例中35例 (23.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、しゃっくり15例 (10.0%)、ALT上昇6例 (4.0%)、AST上昇4例 (2.7%)、便秘3例 (2.0%)、下痢3例 (2.0%) 等であった。[5.、7.1、7.2参照]

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

*: p<0.05

注1) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) アプレピタントの投与は1日目125mg/日、2~5日目80mg/日の5日間。また、グラニセトロンは1日目40 μ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目6mg/日 (iv)、2~3日目4mg/日 (iv) を併用投与した。

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

17.1.2 海外第Ⅱ・Ⅲ相試験(成人)⁵⁻⁹⁾

海外で実施された二重盲検比較試験において、初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。[5.、7.1、7.2参照]

	主要評価項目	副次評価項目	
抗悪性腫瘍剤投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ^{注4)}			
アプレピタント群 ^{注6)}	71.0%* (93/131例)	83.2%* (109/131例)	72.7%* (96/132例)
標準治療群 ^{注8)}	43.7% (55/126例)	71.4% (90/126例)	45.2% (57/126例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験① ^{注4)}			
アプレピタント群 ^{注7)}	72.7%* (189/260例)	89.2%* (231/259例)	75.4%* (196/260例)
標準治療群 ^{注8)}	52.3% (136/260例)	78.1% (203/260例)	55.8% (145/260例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験② ^{注4)}			
アプレピタント群 ^{注7)}	62.7%* (163/260例)	82.8%* (216/261例)	67.7%* (176/260例)
標準治療群 ^{注8)}	43.3% (114/263例)	68.4% (180/263例)	46.8% (123/263例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験③ ^{注5)}			
アプレピタント群 ^{注7)}	50.8%* (220/433例)	75.7%* (327/432例)	55.4% (240/433例)
標準治療群 ^{注8)}	42.5% (180/424例)	69.0% (292/423例)	49.1% (208/424例)

*: p<0.05

注4) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注5) 抗悪性腫瘍剤として、シクロホスファミド、シクロホスファミド+ドキソルビシン、もしくはシクロホスファミド+エビルピシンが投与される患者を対象とした。

注6) アプレピタントの投与は1日目125mg/日、2~5日目80mg/日の5日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注7) アプレピタントの投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注8) オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

V. 治療に関する項目

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(小児)^{10,11)}

12歳以上17歳以下の小児を対象に海外で実施された臨床試験において、二重盲検で実施した第1部の初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。また、12歳以上17歳以下の小児の安全性評価対象となった32例中8例(25.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、しゃっくり5例(15.6%)等であった。[5.、7.1、7.2、9.7参照]

抗悪性腫瘍剤 ^{注11)} 投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
アプレピタント群 ^{注12)}	28.6% (8/28例)	60.7% (17/28例)	35.7% (10/28例)
標準治療群 ^{注13)}	5.6% (1/18例)	38.9% (7/18例)	5.6% (1/18例)

注11) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者、もしくは以前のがん化学療法時に悪心・嘔吐が認められ今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者を対象とした。

注12) アプレピタントの投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾン併用投与した。

注13) オンダンセトロン、デキサメタゾン併用投与した。

2) 安全性試験

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(小児)¹²⁾

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。また、12歳以上18歳以下の小児の安全性評価対象となった22例中7例(31.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、血小板数減少4例(18.2%)、白血球数減少4例(18.2%)、好中球数減少4例(18.2%)、リンパ球数減少4例(18.2%)等であった。[5.、7.1、7.2、9.7参照]

抗悪性腫瘍剤 ^{注9)} 投与からの時間	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
アプレピタント群 ^{注10)}	45.5% (10/22例)	68.2% (15/22例)	59.1% (13/22例)

注9) 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者を対象とした。

注10) アプレピタントの投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1~3日目4mg/日(iv)を併用投与した。なお、2日目以降は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40μg/kg/日(iv)の予防投与を行ってもよいとした。

(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	該当しない
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	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・
作用機序

アプレピタントはニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗薬である。サブスタンスPの受容体に対する拮抗作用があり、抗悪性腫瘍薬による急性及び遅発性悪心、嘔吐を抑制する¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

18.2.1 ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗作用

(1) NK₁受容体に対する親和性¹⁴⁾

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK₁受容体に対する¹²⁵I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC₅₀値は0.1nmol/L、K_d値は86pmol/L (Hill係数=1.1)であった (*in vitro*)。

(2) 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用¹⁴⁾

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

18.2.2 シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

(1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用¹⁵⁾

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

(2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用¹⁵⁾

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、アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。

(3) シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオンダンセトロン (5-HT₃受容体拮抗型制吐剤) との併用効果¹⁵⁾

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、それぞれの単独投与よりも低値を示した。

18.2.3 アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用¹⁶⁾

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。

(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

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度

該当資料なし

16.1.1 単回投与¹⁷⁾

健康成人男性8例にアプレピタント125mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後4時間で最高に達し、その濃度は1,729ng/mLで、消失半減期は10.2時間であった。また、健康成人男性7例に食後投与した時、C_{max}及びAUCは空腹時投与に比べて、それぞれ1.08倍及び1.31倍であった。

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4	1729±375	35.4±7.5	10.2±2.0
食後	4	1829±647	45.6±14.3	11.4±1.5

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値

16.1.2 反復投与^{18,19)}

(1) 成人悪性腫瘍患者10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、血漿中濃度のトラフ値は1,020～1,410ng/mLで、投与期間を通じて変動は小さく血漿中濃度は安定していた^{18,19)}。

(2) 12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者22例にアプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、1日目のC_{max}は2,350ng/mLであり、AUC₀₋₂₄は28.1μg・hr/mLであった¹²⁾。

C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)
2350±920	28.1±10.4

平均値±標準偏差

16.1.3 生物学的同等性試験²⁾

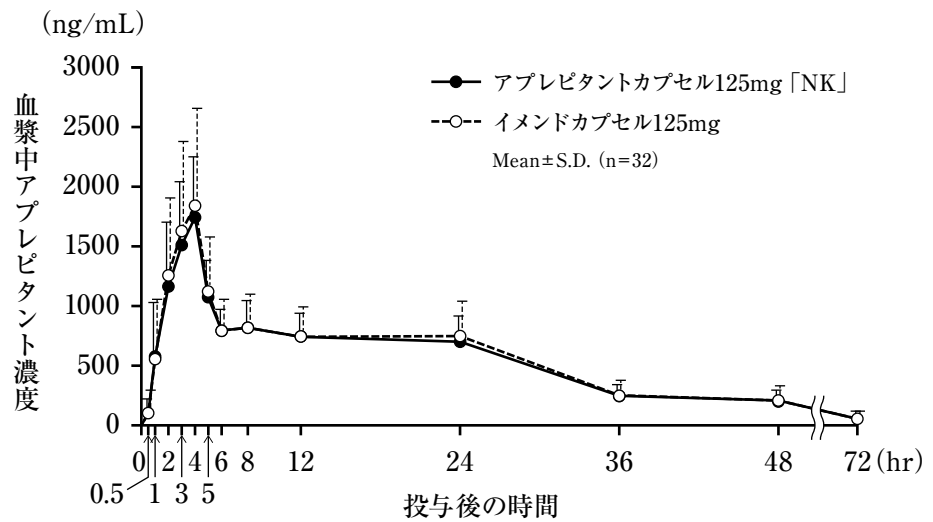
アプレピタントカプセル125mg「NK」とイメンドカプセル125mgを健康成人男子にそれぞれ1カプセル(アプレピタントとして125mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アプレピタント濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、アプレピタントカプセル80mg「NK」は、容れ目違いであるアプレピタントカプセル125mg「NK」と溶出挙動が等しく、製剤間に差がないことが確認された。

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)
アプレピタントカプセル 125mg「NK」	1758±507	3.8±0.6	14.1±5.9	30807±9154
イメンドカプセル125mg	1895±827	3.6±0.7	13.9±4.8	32128±12090

(Mean±S.D.)



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

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ 変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

健康成人にアプレピタント80mg及び125mgを空腹時に単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは、それぞれ67%及び59%であった²⁰⁾ (外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門 通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門 通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への 移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合率

血漿蛋白結合率は、99.6～99.7%であった²¹⁾ (*in vitro*、限外ろ過法)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び 代謝経路

16.4 代謝(抜粋)

アプレピタントは広範な代謝を受ける。健康成人男性に¹⁴Cアプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約23%が未変化体であり、ヒト血漿中には活性が弱い7種類の代謝物が同定されている。アプレピタントはモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される²²⁾ (外国人データ)。

(2)代謝に関与する
酵素 (CYP等)の
分子種、寄与率

16.4 代謝 (抜粋)

ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、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、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない²³⁾ (*in vitro*)。

また、アプレピタントはCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する²⁴⁾。[10.参照]

(3)初回通過効果の
有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の
有無及び活性比、
存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人男性に¹⁴C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与後10日間で投与量の4.7%及び85.6%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された²²⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに
関する情報

16.3.2 P-糖蛋白質

アプレピタントはP-糖蛋白質の基質である。また、アプレピタントは10 μ mol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるビンブラスチンの輸送を36%阻害した²⁵⁾ (*in vitro*)。

9. 透析等による
除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者²⁶⁾

健康な高齢者(65歳以上)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(外国人データ)。^[9.8参照]

16.6.2 腎障害患者²⁷⁾

健康成人16例及び腎障害患者16例(重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例)にアプレピタント240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。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(外国人データ)。

16.6.3 肝障害患者²⁸⁾

健康成人20例及び肝障害患者20例(軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例)にアプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、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(外国人データ)。^[9.3.1参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又はホスアプレピタントメグルミンに対し過敏症の既往歴のある患者
[11.1.3参照]

2.2 ピモジド投与中の患者 [10.1参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。[10.2参照]

8.2 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法の各コースにおける本剤処方開始から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]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全 (Child-Pugh スコア>9) 患者での使用経験はない。[16.6.3参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて乳汁中に移行することが報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

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

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。[16.4参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒1% [2.2 参照]	左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

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。

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]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満	頻度不明
皮膚		発疹、そう痒	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、ざ瘡
精神神経系		頭痛、眠気、不眠症、めまい	失見当識、多幸症、不安、異常な夢、認知障害
循環器		不整脈、動悸、潮紅、ほてり	徐脈、頻脈
消化器	便秘、食欲不振	下痢、悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内炎、腹部膨満	おくび、鼓腸、胃炎、腸炎、口内乾燥
呼吸器	しゃっくり	くしゃみ、咽喉刺激感	咽頭炎、後鼻漏、咳嗽
肝臓	AST、ALTの上昇	アルカリホスファターゼ、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓	蛋白尿、BUN上昇	尿糖、クレアチニン上昇	排尿困難、頻尿、多尿、血尿
血液		貧血、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、単球数減少	
筋骨格系		四肢痛	筋痙攣、筋痛
その他		疲労、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、高血糖、体重増加、体重減少、口渇、アルブミン減少、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症	無力症、胸部不快感、嗜眠、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、脱水、多飲症、カンジダ症、ブドウ球菌感染症、結膜炎

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

また、マウスの2年間投与がん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

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

また、本剤の水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントを新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ、4mg/kg投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、体重増加抑制、6mg/kg投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化、体重増加抑制が認められたが、組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある。

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 該当資料なし

(3) その他の薬理試験 該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験 該当資料なし

(4) がん原性試験 該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 該当資料なし

(6) 局所刺激性試験 該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤: アプレピタントカプセル80mg「NK」 処方箋医薬品 ^{注)} アプレピタントカプセル125mg「NK」 処方箋医薬品 ^{注)} アプレピタントカプセルセット「NK」 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分: アプレピタント 該当しない
2. 有効期間	有効期間: 3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	設定されていない
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド: なし くすりのしおり: あり その他の患者向け資材: あり
6. 同一成分・同効薬	先発医薬品名: イメンド [®] カプセル80mg・125mg・セット 同効薬: ホスアプレピタントメグルミン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤 (アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩水和物、グラニセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩)、オランザピン
7. 国際誕生年月日	不明
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: 2019年8月15日 承認番号: アプレピタントカプセル 80mg「NK」: 30100AMX00180 アプレピタントカプセル 125mg「NK」: 30100AMX00181 アプレピタントカプセルセット「NK」 : 30100AMX00182 薬価基準収載年月日: 2019年12月13日 販売開始年月日: 2019年12月13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	該当しない
10. 再審査結果、 再評価結果 公表年月日及び その内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本化薬株式会社 社内資料:安定性試験
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料:生物学的同等性試験
- 3) 高橋利明ほか: *Cancer Sci.*, 2010; 101: 2455-2461
- 4) 国内第Ⅱ相試験(試験番号 ONO-7436-01)(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 5) Chawla S.P. et al.: *Cancer*, 2003; 97: 2290-2300
- 6) Hesketh P.J. et al.: *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 4112-4119
- 7) Poli-Bigelli S. et al.: *Cancer*, 2003; 97: 3090-3098
- 8) Warr D.G. et al.: *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 2822-2830
- 9) 第Ⅲ相二重盲検比較試験③(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 10) Gore L. et al.: *Pediatr. Blood Cancer*, 2009; 52: 242-247
- 11) 海外第Ⅲ相試験(試験番号 P097)(イメンドカプセル:2012年6月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 12) 国内小児癌患者 PK試験&第Ⅲ相一般臨床試験(イメンドカプセル:2012年6月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 13) 田中千賀子他編: *NEW薬理学*, 改訂第7版, 南江堂, 484 (2017)
- 14) NK₁受容体拮抗作用(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 15) Tattersall F.D. et al.: *Neuropharmacology*, 2000; 39: 652-663
- 16) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 17) 国内成人第Ⅰ相試験(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.1.2、2.7.2.2)
- 18) 高橋利明ほか: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2011; 68: 653-659
- 19) 反復投与(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 20) Majumdar A.K. et al.: *J. Clin. Pharmacol.*, 2006; 46: 291-300
- 21) 蛋白結合性 (*in vitro*)(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 22) マスバランス試験(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 23) Sanchez R.I. et al.: *Drug Metab. Dispos.*, 2004; 32: 1287-1292
- 24) 薬物間相互作用に関する考察(イメンドカプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要2.5.3-8)
- 25) アプレピタントの P-gp 基質および P-gp 阻害剤としての評価(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 26) 内因性要因を検討した PK 試験(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 27) Bergman A.J. et al.: *Clin. Pharmacokinet.*, 2005; 44: 637-647
- 28) 肝機能障害者における薬物動態(イメンドカプセル:2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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

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 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020294

「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求No. APR-10-B

2023年6月作成

日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp>