

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

ホスアプレピタント点滴静注用 150mg「NK」

Fosaprepitant for I.V. Infusion 150mg「NK」

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)
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	1バイアル中: ホスアプレピタントメグルミン245.3mgを含有 (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:2021年8月16日 薬価基準収載年月日:2021年12月10日 販売開始年月日:2021年12月10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(フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2021年8月作成の添付文書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 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
9. 溶出性 6
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 14
2. 薬物速度論的パラメータ 17
3. 母集団(ポピュレーション)解析 17
4. 吸収 17
5. 分布 18
6. 代謝 18
7. 排泄 18
8. トランスポーターに関する情報 19
9. 透析等による除去率 19
10. 特定の背景を有する患者 19
11. その他 19

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 20
2. 禁忌内容とその理由 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 20
5. 重要な基本的注意とその理由 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 20
7. 相互作用 21
8. 副作用 22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 24
10. 過量投与 24
11. 適用上の注意 24
12. その他の注意 24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………25
2. 毒性試験……………25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………26
2. 有効期間……………26
3. 包装状態での貯法……………26
4. 取扱い上の注意……………26
5. 患者向け資料……………26
6. 同一成分・同効薬……………26
7. 国際誕生年月日……………26
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……………26
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……………26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………26
11. 再審査期間……………26
12. 投薬期間制限に関する情報……………27
13. 各種コード……………27
14. 保険給付上の注意……………27

XI. 文献

1. 引用文献……………28
2. その他の参考文献……………29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………30
2. 海外における臨床支援情報……………30

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……………31
2. その他の関連資料……………31

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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	時間0から無限時間まで外挿したAUC
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロームP450
5-HT	5-Hydroxytryptamine (セロトニン)
T _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロイメンド[®]点滴静注用150mg（一般名：ホスアプレピタントメグルミン）は、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。ホスアプレピタントメグルミンは静脈内投与後、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。国内での臨床開発は小野薬品工業株式会社がを行い、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。また、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ている。

日本化薬株式会社は、先発医薬品プロイメンド[®]点滴静注用150mgと同じ規格の後発医薬品（ジェネリック医薬品）としてホスアプレピタント点滴静注用150mg「NK」を開発し、規格及び試験方法を設定、安定性試験を行い、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき先発医薬品と同じ効能又は効果、用法及び用量で医薬品製造販売承認申請を行い、2021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

- 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。アプレピタントは選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序」の項参照）
- 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）に適応を持つ点滴静脈内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（5～10%未満）として、便秘、しゃっくり、ALTの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

該当しない

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

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

(2021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

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

ホスアプレピタント点滴静注用150mg「NK」

(2) 洋名

Fosaprepitant for I.V. Infusion 150mg「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)

ホスアプレピタントメグルミン (JAN)

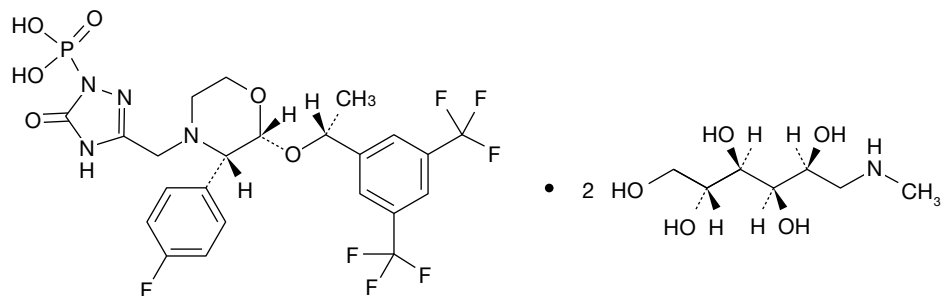
(2) 洋名 (命名法)

Fosaprepitant Meglumine (JAN)
fosaprepitant (INN)

(3) ステム

ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗薬: -pitant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2C_7H_{17}NO_5$

分子量: 1004.83

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-yl)phosphonic acid bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol]
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～灰白色の粉末

(2) 溶解性

水又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又は*N*-メチルピロリドンにほとんど溶けない。各種pH緩衝液における溶解度を下表に示す。

pH緩衝液	溶解度 (mg/mL)
1.2	1.05
2.0	9.59
3.0	10.14
4.0	9.51
5.0	9.49
6.4	9.67
7.0	9.60
8.0	9.62
9.0	9.62
10.0	9.65

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度75%及び53%、1時間保存の条件下では、約5.0%及び4.4%の水分増加が認められた。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点: 247～250℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.02、5.69

(6) 分配係数

Log P=-1.70 (オクタノール/水)

(7) その他の 主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の 各種条件下における 安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	5℃	透明ポリエチレン袋/ 黒色ポリエチレン袋(シリカゲル同梱)/ 3層ラミネートアルミニウム袋 (シリカゲル同梱)/ 高密度ポリエチレン容器	6箇月	規格内
長期保存 試験	-20℃		36箇月	規格内

測定項目: 性状、確認試験(IR)、純度試験(類縁物質)、水分、含量

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(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

凍結乾燥注射剤 (用時溶解)

(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

バイアル内は窒素置換されている。

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 (1バイアル中)		含量
有効成分	ホスアプレピタントメグルミン ^{注1)} (ホスアプレピタントとして)	245.3mg (150mg)
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物 ^{注2)} ポリソルベート80 ^{注2)} マルトース水和物 ^{注2)} 水酸化ナトリウム 塩酸	5.7mg 78.8mg 393.8mg 適量 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

該当資料なし

(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

アプレピタント他の類縁物質は、全て報告が必要とされる閾値 (0.1%) 以下であった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	25℃ 60%RH 暗所	無色ガラスバイアル・ ゴム栓/紙箱	6箇月	類縁物質の増加があったが、規格内であった。
苛酷試験 (温度)	40℃ 75%RH 暗所		8週間	類縁物質の増加、含量の低下があったが、規格内であった。
苛酷試験 (光)	5℃ 120万lx・hr 及び 200W・h/m ²		400時間	規格内
長期保存試験	5℃ 暗所		36箇月	類縁物質の増加があったが、規格内であった。

測定項目: 性状、確認試験、pH、純度試験 (類縁物質)、水分、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性

本剤1バイアル (ホスアプレピタントとして150mg) を、生理食塩液100mL及び250mLに溶かした液の室温 (22~26℃)、室内光で保存したときの安定性を評価した。

		開始時	6時間後	24時間後
生理食塩液 100mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	8.11~8.14	8.16~8.23	8.17~8.24
	含量の比率 (%) ^{注)}	100	100	100~101
生理食塩液 250mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.84~7.94	7.89~8.00	7.99~8.03
	含量の比率 (%) ^{注)}	100	100	101

注) 開始時の含量を100%としたときの、各経時点の含量の比率 (%)

8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

「ⅩⅢ. 備考」の「2. その他の関連資料」を参照すること。

9. 溶出性

該当しない

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

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

無色ガラスバイアル： ホウケイ酸ガラス

ゴ ム 栓： ブチルゴム

アルミキャップ： アルミニウム、ポリプロピレン

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。[17.1.1-17.1.3参照]

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

該当資料なし

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-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ヵ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。

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

① 国内第Ⅲ相試験 (成人)^{1,2)}

国内で実施された第Ⅲ相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%)、注入部位疼痛・滴下投与部位痛9例(5.2%)、AST上昇8例(4.6%)、 γ -GTP上昇6例(3.4%)、尿蛋白5例(2.9%)及び注入部位紅斑4例(2.3%)等であった。

抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの 時間	主要評価項目	副次評価項目	
	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<~120時間)
ホスアプレピタント群 ^{注2)}	64.2%* (111/173例)	93.6%* (162/173例)	64.7%* (112/173例)
標準治療群 ^{注3)}	47.3% (79/167例)	80.8% (135/167例)	48.8% (81/166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) ホスアプレピタントを1日目に150mg/日(iv)投与した。

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10mg/日(iv)、2日目4mg/日(iv)、3日目8mg/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20mg/日(iv)、2~3日目8mg/日(iv)を併用投与した。

② 海外第Ⅲ相試験 (成人)^{3,4)}

海外で実施された第Ⅲ相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1143例中87例(7.6%)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23例(2.0%)、しゃっくり18例(1.6%)であった。

抗悪性腫瘍剤 ^{注4)} 投与からの時間	主要評価項目	副次評価項目	
	全期間 (0～120時間)	急性期 (0～24時間)	遅発期 (24<～120時間)
ホスアプレピタント群 ^{注5)}	71.9% (795/1106例)	89.0% (963/1082例)	74.3% (822/1106例)
アプレピタント群 ^{注6)}	72.3% (820/1134例)	88.0% (974/1107例)	74.2% (841/1133例)

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) ホスアプレピタントを1日目に150mg/日 (iv) 投与した。

また、オンダンセトロンは1日目32mg/日 (iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日 (po)、2日目8mg/日 (po)、3～4日目16mg/日 (po)を併用投与した。

注6) アプレピタントを1日目125mg/日 (po)、2～3日目80mg/日 (po) 投与した。

また、オンダンセトロンは1日目32mg/日 (iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日 (po)、2～4日目8mg/日 (po)を併用投与した。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験 (小児)^{5,6)}

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、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、生後6ヵ月以上18歳以下の小児の安全性評価対象となった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1例(3.7%)、リンパ球数減少1例(3.7%)、尿中ブドウ糖陽性1例(3.7%)、頭痛1例(3.7%)、しゃっくり1例(3.7%)であった。

抗悪性腫瘍剤 ^{注7)} 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)
ホスアプレピタント群 ^{注8)} (生後6ヵ月以上18歳以下)	40.7% (11/27例)	81.5% (22/27例)	44.4% (12/27例)
12歳以上18歳以下	25.0% (3/12例)	75.0% (9/12例)	25.0% (3/12例)
生後6ヵ月以上12歳未満	53.3% (8/15例)	86.7% (13/15例)	60.0% (9/15例)

注7) 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8) 12歳以上の小児には、ホスアプレピタントを1日目に150mg/日 (iv) 投与した。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1～2日目4mg/日 (iv)、3日目に8mg/日 (iv)を併用投与した。

生後6ヵ月以上12歳未満の小児には、ホスアプレピタントを1日目に3.0mg/kg/日 (iv) (ただし150mgを上限) 投与した。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1～2日目0.1mg/kg/日 (iv) (ただし4mgを上限)、3日目に0.2mg/kg/日 (iv) (ただし8mgを上限)を併用投与した。なお、2日目以降のシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、もしくは中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40 μ g/kg/日 (iv)の予防投与を行ってもよいとした。

V. 治療に関する項目

(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⁷⁾。アプレピタントは選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

(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

(1) ニューロキニン1 (NK₁) 受容体に対する結合阻害活性⁸⁾

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2.1nmol/Lであった (*in vitro*)。

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 (NK₁) 受容体拮抗作用

1) NK₁受容体に対する親和性⁹⁾

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⁹⁾

アプレピタントはサブスタンス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*)。

(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¹⁰⁾

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¹⁰⁾

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3)作用発現時間・ 持続時間

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¹⁰⁾

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。

③ アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用¹¹⁾

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。

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⁷⁾

健康成人男女15例に本剤150mgを30分間かけて静脈内投与した時、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 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び消失半減期($T_{1/2}$)はそれぞれ5,440ng/mL、59,600ng・hr/mL及び14時間であった。

ホスアプレピタント		アプレピタント		
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
3260 ±520	0.036 ±0.006	5440 ±2200	59600 ±22900	14±6

平均値±標準偏差

2) 小児⁵⁾

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 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び消失半減期($T_{1/2}$)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ヵ月以上12歳未満の小児悪性腫瘍患者15例にホスアプレピタント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 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び消失半減期($T_{1/2}$)はそれぞれ3,020ng/mL、35,200ng・hr/mL及び5.69時間であった。

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
12歳以上18歳以下	4070±1580	61100±29200	10.1±4.17
生後6ヵ月以上12歳未満	3020±1110	35200±14700	5.69±1.40

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

該当しない

② 併用薬の影響

1) ケトコナゾール (外国人データ)¹²⁾

健康成人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を経口投与した時、アプレピタントのAUC_{0-∞}及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

2) リファンピシン (外国人データ)¹²⁾

健康成人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を経口投与した時、アプレピタントのAUC_{0-∞}及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

3) ミダゾラム (外国人データ)¹³⁾

健康成人10例に対して、ホスアプレピタント150mgを1日目に静脈内投与し、ミダゾラム2mgを1日目及び4日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUC_{0-∞}はホスアプレピタント非併用時に比べて1日目に1.77倍に上昇し、4日目に1.02倍であった。

4) ジルチアゼム (外国人データ)^{14,15)}

軽度から中等度の高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、ホスアプレピタント100mgを静脈内投与した時、アプレピタントのAUC₀₋₂₄は単独投与時に比べて1.45倍に、ジルチアゼムのAUC₀₋₂₄はジルチアゼム単独投与時に比べて1.40倍に上昇した。同様に、アプレピタントの錠剤300mg (アプレピタントカプセル230mgと同程度のAUCが得られる)を経口投与した時、アプレピタントのAUC₀₋₂₄は単独投与時に比べて2.00倍に、ジルチアゼムのAUC₀₋₂₄はジルチアゼム単独投与時に比べて1.66倍に上昇した。

5) デキサメタゾン

・健康成人11例に対して、ホスアプレピタント150mgを1日目に静脈内投与し、デキサメタゾン8mgを1～3日目に経口投与した時、デキサメタゾンのAUC₀₋₂₄はホスアプレピタント非併用時に比べて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 (外国人データ)¹³⁾。

・日本人の悪性腫瘍患者440例から得られた一人あたり約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¹⁶⁾。

6) メチルプレドニゾロン (外国人データ)¹⁷⁾

健康成人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、メチルプレドニゾロンを1日目に125mg静脈内投与、2～3日目に40mg経口投与した時、メチルプレドニゾロンのAUC₀₋₂₄は単独投与時に比べて静脈内投与で1.34倍、経口投与で2.46倍に上昇した。

7) ワルファリン (外国人データ)¹⁸⁾

健康成人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経口投与した時、8日目に、S(-)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は0.66倍に低下し、INRは0.86倍に低下した。

8) トルブタミド (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人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日目に経口投与した時、トルブタミドのAUC_{0-∞}は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。

9) エチニルエストラジオール・ノルエチステロン (外国人データ)²⁰⁾

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、8日目からのデキサメタゾン及びオンダンセトロン²¹⁾の投与に加え、アプレピタントを8日目に125mg、9～10日目に80mg経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10日目にエチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUC₀₋₂₄は1.05倍であった。また、併用投与時には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が、最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。

10) オンダンセトロン (外国人データ)²¹⁾

健康成人15例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、アプレピタントを1日目に375mg、2～5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロン²¹⁾のAUC_{0-∞}はアプレピタント非併用時に比べて1.15倍であった。

11) グラニセトロン (外国人データ)²¹⁾

健康成人17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、グラニセトロン2mgを1日目に経口投与した時、グラニセトロン²¹⁾のAUC_{0-∞}は単独投与時に比べて1.10倍であった。

12) パロキセチン (外国人データ)^{15,22)}

健康成人18例に対して、アプレピタントの錠剤100mg (アプレピタントカプセル85mgと同程度のAUCが得られる)を1日1回4日間、5日目から錠剤200mg (アプレピタントカプセル170mgと同程度のAUCが得られる)を1日1回10日間とパロキセチン(20mgを1日1回14日間)を併用投与した時、アプレピタントのAUC₀₋₂₄は単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUC₀₋₂₄はパロキセチン単独投与時に比べて0.74倍に低下した。

13) ジゴキシシン (外国人データ)²³⁾

健康成人11例に対して、ジゴキシシン0.25mgを1日1回13日間反復投与時に、アプレピタントを7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシシンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は単独投与時に比べて、7日目に0.99倍及び1.04倍、11日目に0.93倍及び1.02倍であり、尿中排泄量は併用投与時と単独投与時で同様であった。

VII. 薬物動態に関する項目

	<p>14)ドセタキセル(外国人データ)²⁴⁾ 悪性腫瘍患者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/m²を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC_{0-∞}及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった。</p> <p>15)ビンレルビン(外国人データ)^{25,26)} 悪性腫瘍患者12例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロン²⁵⁾の投与に加え、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビンレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビンレルビンのAUC_{0-∞}及び投与終了時の血漿中濃度はビンレルビン単独投与時に比べて、1日目に1.01倍及び1.16倍、8日目に1.00倍及び1.18倍であった。</p>
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	該当しない
(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
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	該当しない

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

ホスアプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6～99.8%であった (*in vitro*、平衡透析法)²⁷⁾。
また、アプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6～99.7%であった (*in vitro*、限外ろ過法)²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び
代謝経路

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 [¹⁴C]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 (外国人データ)^{29,30)}。

(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP等) の
分子種、寄与率

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 (*in vitro*)³¹⁾。
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³²⁾。

(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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性に [¹⁴C]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
(外国人データ)³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

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 $10\ \mu\text{mol/L}$ 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 (*in vitro*)³³⁾。

9. 透析等による除去率

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)³⁴⁾

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_{0-24} は非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(2) 腎障害患者 (外国人データ)³⁵⁾

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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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。

(3) 肝障害患者 (外国人データ)³⁶⁾

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_{0-24} 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。

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]

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

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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(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。

(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]

(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、 C_{max}) 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]

(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。

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、リナピル等 [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。

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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]

(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、 γ -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

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。

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/kg 1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg 1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg 1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg 1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg 1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

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

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、腔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/kg 1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び膈開口の早期化が認められたが、これら動物の生殖行動、受胎能力、妊娠機能、生殖器の病理学的検査において変化はなく、生殖能への影響はなかったとの報告がある。

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:ホスアプレピタント点滴静注用150mg「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: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	冷所(2～8℃)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:なし
6. 同一成分・同効薬	先発医薬品名:プロイメンド [®] 点滴静注用150mg 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 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、トロピセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩)
7. 国際誕生年月日	該当しない
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:2021年8月16日 承認番号:30300AMX00362 薬価基準収載年月日:2021年12月10日 販売開始年月日:2021年12月10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
11. 再審査期間	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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	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
ホスアプレピタント 点滴静注用 150mg「NK」	2391405D1039	2391405D1039	128809401	622880901

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) 齋藤 博ほか: Ann. Oncol., 2013; 24: 1067-1073 (PMID: 23117073)
- 2) 国内第Ⅲ相試験 (試験番号ONO-7847-01) (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 3) Grunberg S. et al.: J. Clin. Oncol., 2011; 29: 1495-1501 (PMID: 21383291)
- 4) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号P017L1) (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 5) 国内小児癌患者PK試験&第Ⅲ相一般臨床試験 (プロイメンド[®]点滴静注用、2016.3.18承認、申請資料概要2.7.6.7)
- 6) 副作用の発現頻度 (試験番号ONO-7847-03) (プロイメンド[®]点滴静注用、2016.3.18承認、申請資料概要2.7.4.2)
- 7) 海外成人第I相試験 (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 8) ホスアプレピタントNK₁受容体拮抗作用 (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 9) アプレピタントNK₁受容体拮抗作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 10) Tattersall F.D. et al.: Neuropharmacology, 2000; 39: 652-663 (PMID: 10728886)
- 11) 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、2009.10.16承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 12) ケトコナゾール、リファンピシンとの相互作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 13) Marbury T.C. et al.: J. Clin. Pharmacol., 2011; 51: 1712-1720 (PMID: 21209230)
- 14) ジルチアゼムとの相互作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 15) 製剤間のBA比較 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.7.1.3)
- 16) 中出 進ほか: Cancer Chemother. Pharmacol., 2008; 63: 75-83 (PMID: 18317761)
- 17) McCrea J.B. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 2003; 74: 17-24 (PMID: 12844131)
- 18) Depré M. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005; 61: 341-346 (PMID: 15983826)
- 19) Shadle C.R. et al.: J. Clin. Pharmacol., 2004; 44: 215-223 (PMID: 14973304)
- 20) 経口避妊薬との相互作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 21) Blum R.A. et al.: Clin. Ther., 2003; 25: 1407-1419 (PMID: 12867217)
- 22) パロキセチンとの相互作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16承認、申請資料概要2.7.2.2)

- 23) Feuring M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 2003; 43: 912-917 (PMID: 12953348)
- 24) Nygren P. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 2005; 55: 609-616 (PMID: 15723220)
- 25) Loos W.J. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 2007; 59: 407-412 (PMID: 17051369)
- 26) ビノレルビンとの相互作用 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 27) 蛋白結合 (*in vitro*) (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26 承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 28) 蛋白結合性 (*in vitro*) (イメンド[®]カプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 29) マスバランス試験 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 30) マスバランス試験 (試験番号 P013C1 (P013/P010)) (プロイメンド[®]点滴静注用、2011.9.26 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 31) Sanchez R.I. et al.: Drug Metab. Dispos., 2004; 32: 1287-1292 (PMID: 15304427)
- 32) 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)
- 33) 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、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 34) 内因性要因を検討した PK 試験 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 35) Bergman A.J. et al.: Clin. Pharmacokinet., 2005; 44: 637-647 (PMI: 15910011)
- 36) 肝機能障害者における薬物動態 (イメンド[®]カプセル、2009.10.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 37) 社内資料: 配合変化試験

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) 粉砕

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

配合変化試験³⁷⁾

輸液との配合方法：本剤1バイアル（150mg）を生理食塩液5mLに溶解した後、各条件に従い配合した。

		配合方法
輸液	条件1	ラクテックG輸液（容量250mL）に加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約0.6mg/mL）
	条件2	ソリタT-2号輸液（容量200mL）に加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約0.75mg/mL）
	条件9	フィジオ35（容量250mL）に加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約0.6mg/mL）
	条件10	ラクテック注（容量250mL）に加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約0.6mg/mL）
2剤混合	条件3	生理食塩液100mLに加えた後、ガスター注射液20mg（2mL）を加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）
	条件5	生理食塩液100mLに加えた後、デカドロン注射液3.3mg（1mL/A）を5アンプル（計5mL）加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）
	条件6	生理食塩液100mLに加えた後、静注用マグネゾール20mLを加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）
	条件7	生理食塩液100mLに加えた後、ラシックス注20mg（2mL）を加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）
	条件8	20%マンニトール注射液「YD」（容量300mL）に加えて配合した。（ホスアプレピタント濃度：約0.5mg/mL）
3剤混合	条件11	生理食塩液100mLに加えた後、アロキシ静注0.75mg（5mL）及びデカドロン注射液3.3mg（1mL/A）3アンプル分（計3mL）を加え配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）
	条件12	生理食塩液100mLに加えた後、カイトリル注3mg（3mL）及びデカドロン注射液3.3mg（1mL/A）4アンプル分（計4mL）を加え配合した。（ホスアプレピタント濃度：約1.5mg/mL）

試験方法：室温（22～26℃）、室内光の条件で保存し、開始時（配合直後）及び経時点1、3、6、24時間でサンプリングし、外観、pH、残存率を試験した。配合直後又は保存中に白濁、混濁及び結晶析出等の外観変化が生じた場合はその時点で試験を終了した。

(1)各輸液との配合による影響

		開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
ラクテックG 輸液250mL (条件1)	外観	白濁	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	pH	測定せず				
	残存率	測定せず				
ソリタT2号 輸液200mL (条件2)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.16	5.19	5.16	5.13	5.12
	残存率	100%	99%	100%	99%	95%
ラクテック注 250mL (条件9)	外観	白濁	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	pH	測定せず				
	残存率	測定せず				
フィジオ35 輸液250mL (条件10)	外観	白濁	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	pH	測定せず				
	残存率	測定せず				

(2)各薬剤との配合による影響(2剤混合)

		開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
ガスター注射液20mg (条件3)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.07	7.05	7.05	7.05	6.97
	残存率	100%	100%	100%	101%	97%
デカドロン注射液3.3mg ×5アンプル (条件5)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.93	7.87	7.91	7.93	7.91
	残存率	100%	101%	101%	101%	99%
静注用マグネゾール 20mL (条件6)	外観	白濁	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	pH	測定せず				
	残存率	測定せず				
ランックス注20mg (条件7)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.21	8.11	8.19	8.20	8.22
	残存率	100%	101%	100%	101%	99%
20%マンニトール 注射液「YD」300mL (条件8)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.03	8.00	7.96	7.92	7.86
	残存率	100%	100%	100%	100%	98%

(3)各薬剤との配合による影響(3剤混合)

		開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
アロキシ静注0.75mg デカドロン注射液3.3mg ×3アンプル (条件11)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.38	6.37	6.38	6.38	6.41
	残存率	100%	100%	99%	99%	98%
カイトリル注3mg デカドロン注射液3.3mg ×4アンプル (条件12)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.56	7.57	7.59	7.59	7.58
	残存率	100%	100%	99%	99%	99%



文献請求No.	FOS-10-A
---------	----------

2021年12月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp>