

貯 法：室温保存
有効期間：3年選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤
アプレピタントカプセル処方箋医薬品^(注)アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」
アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」
アプレピタントカプセルセット「サワイ」
APREPITANT Capsules [SAWAI]

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	カプセル125mg	カプセル80mg	カプセルセット
承認番号	30100AMX00184000	30100AMX00183000	30100AMX00185000
販売開始	2019年12月	2019年12月	2019年12月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

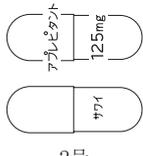
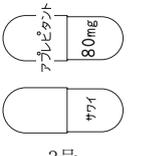
- 2.1 本剤の成分又はホスアプレピタントメグルミンに対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.3参照]
2.2 ピモジド投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」	アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」
	アプレピタントカプセルセット「サワイ」	
有効成分 [1カプセル中]	アプレピタント	
	125mg	80mg
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Na	
カプセル 本体	酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸Na	
	三酸化鉄	—

3.2 製剤の性状

品名	アプレピタントカプセル 125mg「サワイ」	アプレピタントカプセル 80mg「サワイ」
	アプレピタントカプセルセット「サワイ」	
外形		
	2号	3号
剤形	硬カプセル剤	
性状	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	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
全長(mm)	17.8	15.8
重量(mg)	約338	約225

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

- 7.3 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。ラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

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

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]

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]

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]

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。

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 プタミド、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。

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]

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、頸脈
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	

	5~15%未満	5%未満	頻度不明
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

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。

15. その他の注意

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。

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、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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、Cmax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¹⁾。

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (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、Tmaxのみ中央値

16.1.2 反復投与

(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^{2)、3)}。
(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Cmaxは2,350ng/mLであり、AUC₀₋₂₄は28.1μg·hr/mLであった⁴⁾。

Cmax (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

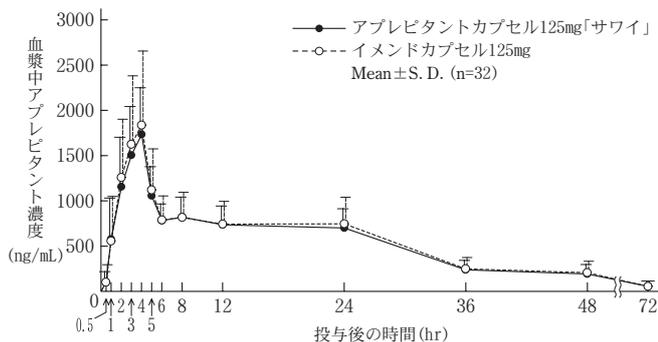
アプレピタントカプセル125mg「サワイ」とイメンドカプセル125mgを健康成人男子にそれぞれ1カプセル(アプレピタントとして125mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アプレピタント濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

なお、アプレピタントカプセル80mg「サワイ」は、容れ目違いであるアプレピタントカプセル125mg「サワイ」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⁵⁾。

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)
アプレピタントカプセル125mg「サワイ」	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.)



血漿中濃度ならびに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。

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⁹⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

血漿蛋白結合率は、99.6～99.7%であった⁷⁾(*in vitro*、限外ろ過法)。

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10μmol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるピンラスチンの輸送を36%阻害した⁸⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

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⁹⁾(外国人データ)。

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¹⁰⁾(*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¹¹⁾。[10.参照]

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⁹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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¹²⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.6.2 腎障害患者

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¹³⁾(外国人データ)。

16.6.3 肝障害患者

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¹⁴⁾(外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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及びCmax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¹⁵⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

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及びCmax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¹⁵⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム

- 健康成人男性8例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgをアプレピタント投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した¹⁶⁾(外国人データ)。[10.2参照]
- また、健康成人12例に対して、アプレピタント125mgを経口投与し、ミダゾラム2mgを静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは単独投与時に比べて1.47倍に上昇した¹⁷⁾。
- 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、ミダゾラム2mgをアプレピタント投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった¹⁸⁾。

16.7.4 ジルチアゼム

軽度から中等度の成人高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、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AUCは単独投与時に比べて2.00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1.66倍に上昇した^{19)、20)}(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 デキサメタゾン

- 日本人の成人悪性腫瘍患者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(PPK)解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロンとの投与に加え、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²¹⁾。
- 健康成人12例に対して、オンダンセトロンとの投与に加え、アプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、デキサメタゾン1日目に20mg、2～5日目に8mg経口投与した時、デキサメタゾンのAUCはアプレピタント非併用時に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した²²⁾(外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.6 メチルプレドニゾロン

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AUC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²²⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 ワルファリン

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²³⁾(外国人データ)。[8.2、10.2参照]

16.7.8 トルブタミド

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¹⁸⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.9 エチニルエストラジオール・ノルエチステロン

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との投与に加え、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AUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUC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清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²⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.10 その他の薬剤

(1) オンダンセトロン

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、オンダンセトロンとのAUCはアプレピタンと併用時と比べて1.15倍であった²⁵⁾(外国人データ)。

(2) グラニセトロン

健康成人17例に対して、アプレピタンを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、グラニセトロンとのAUCは単独投与時と比べて1.10倍であった²⁵⁾(外国人データ)。

(3) パロキシセチン

健康成人18例に対して、アプレピタンの錠剤100mg(アプレピタンカプセル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日間とパロキシセチン(20mgを1日1回14日間)を併用投与した時、アプレピタンのAUCは単独投与時と比べて0.73倍に、パロキシセチンのAUCはパロキシセチン単独投与時と比べて0.74倍に低下した^{20)、26)}(外国人データ)。

(4) ジゴキシシン

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AUC及びCmaxは単独投与時と比べて、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と同様であった²⁷⁾(外国人データ)。

(5) ドセタキセル

成人悪性腫瘍患者10例に対して、アプレピタンを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及びCmaxは単独投与時と比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった²⁸⁾(外国人データ)。

(6) ビノレルビン

成人悪性腫瘍患者12例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロンに加え、アプレピタンを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビノレルビンのAUC及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時と比べて、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^{29)、30)}(外国人データ)。

注)本剤の承認された用法及び用量は「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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(成人)

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^{31)、32)}。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]

抗悪性腫瘍剤投与からの時間	主要評価項目		副次評価項目	
	全期間 (0～120時間)	急性期 (0～24時間)	急性期 (0～24時間)	遅発期 (24<～120時間)
アプレピタン群 ^{注2)}	70.5%* (103/146例)	87.0% (127/146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)	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40μg/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40μg/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)

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^{33)～37)}。[5.、7.1.、7.2参照]

抗悪性腫瘍剤投与からの時間	主要評価項目		副次評価項目	
	全期間 (0～120時間)	急性期 (0～24時間)	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)}				
アプレピタン群 ^{注6)}	71.0%* (93/131例)	83.2%* (109/131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)	71.4% (90/126例)	45.2% (57/126例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験① ^{注4)}				
アプレピタン群 ^{注7)}	72.7%* (189/260例)	89.2%* (231/259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)	78.1% (203/260例)	55.8% (145/260例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験② ^{注4)}				
アプレピタン群 ^{注7)}	62.7%* (163/260例)	82.8%* (216/261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)	68.4% (180/263例)	46.8% (123/263例)
第Ⅲ相二重盲検比較試験③ ^{注5)}				
アプレピタン群 ^{注7)}	50.8%* (220/433例)	75.7%* (327/432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)	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+ドコソルピシン、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。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(小児)

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、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⁴⁾。[5.、7.1.、7.2.、9.7参照]

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)
アプレピタン群 ^{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嘔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。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(小児)

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^{38)、39)}。[5.、7.1.、7.2.、9.7参照]

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)
アプレピタン群 ^{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13)オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アプレピタン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。

18.2 薬理作用

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

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⁴⁰⁾(*in vitro*)。

(2)各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

サブスタンスP-O-メチルエステル(NK₁受容体作動薬)誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのKa値は0.09±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⁴⁰⁾(*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

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⁴¹⁾。

(2)シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応(誘発24時間まで)並びに遅発性嘔吐反応(誘発24時間以後72時間まで)を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、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⁴¹⁾。

(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

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⁴¹⁾。

18.2.3 アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中樞性嘔吐反応を、アプレピタントは3mg/kg単回経口投与で抑制した⁴²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

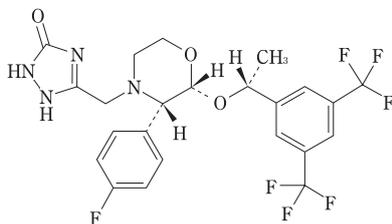
一般名：アプレピタント(Aprepitant)

化学名：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

分子式：C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量：534.43

構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。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。

22. 包装

〈アプレピタントカプセル125mg「サイ」〉

PTP：6カプセル(2Cap×3)

〈アプレピタントカプセル80mg「サイ」〉

PTP：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セット「サイ」〉

PTP：1シート(125mgカプセル×1、80mgカプセル×2)

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) Takahashi, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2011 ; 68 : 653-659
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 矢ヶ崎千良他：診療と新薬, 2019 ; 56(10) : 721-727
- 6) Majumdar, A. K. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2006 ; 46 : 291-300
- 7) 蛋白結合率(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)
- 8) P-糖蛋白質(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)
- 9) 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)
- 10) Sanchez, R. I. et al. : Drug Metab. Dispos., 2004 ; 32 : 1287-1292

- 11) 薬物間相互作用に関する考察(イメンドカプセル：2009年10月16日承認、申請資料概要2.5.3-8)
- 12) 高齢者(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)
- 13) Bergman, A. J. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2005 ; 44 : 637-647
- 14) 肝障害患者(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)
- 15) 薬物相互作用(ケトコナゾール、リファンピシン)(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)
- 16) Majumdar, A. K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2003 ; 74 : 150-156
- 17) Majumdar, A. K. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2007 ; 47 : 744-750
- 18) Shadle, C. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2004 ; 44 : 215-223
- 19) 薬物相互作用(ジルチアゼム)(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) 製剤間のBA比較(イメンドカプセル：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.1.3)
- 21) Nakade, S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2008 ; 63 : 75-83
- 22) McCrea, J. B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2003 ; 74 : 17-24
- 23) Depré, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005 ; 61 : 341-346
- 24) 薬物相互作用(エチニルエストラジオール・ノルエチステロン)(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)
- 25) Blum, R. A. et al. : Clin. Ther., 2003 ; 25 : 1407-1419
- 26) 薬物相互作用(パロキセチン)(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)
- 27) Feuring, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2003 ; 43 : 912-917
- 28) Nygren, P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2005 ; 55 : 609-616
- 29) Loos, W. J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2007 ; 59 : 407-412
- 30) 薬物相互作用(ビノレルビン)(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)
- 31) Takahashi, T. et al. : Cancer Sci., 2010 ; 101 : 2455-2461
- 32) 国内第Ⅱ相試験(成人)(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)
- 33) Chawla, S. P. et al. : Cancer, 2003 ; 97 : 2290-2300
- 34) Hesketh, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 2003 ; 21 : 4112-4119
- 35) Poli-Bigelli, S. et al. : Cancer, 2003 ; 97 : 3090-3098
- 36) Warr, D. G. et al. : J. Clin. Oncol., 2005 ; 23 : 2822-2830
- 37) 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)
- 38) Gore, L. et al. : Pediatr. Blood Cancer, 2009 ; 52 : 242-247
- 39) 海外第Ⅲ相試験(小児)(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)
- 40) 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)
- 41) Tattersall, F. D. et al. : Neuropharmacology, 2000 ; 39 : 652-663
- 42) 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)

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30