

イメンドカプセル 125mg イメンドカプセル 80mg イメンドカプセルセット に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

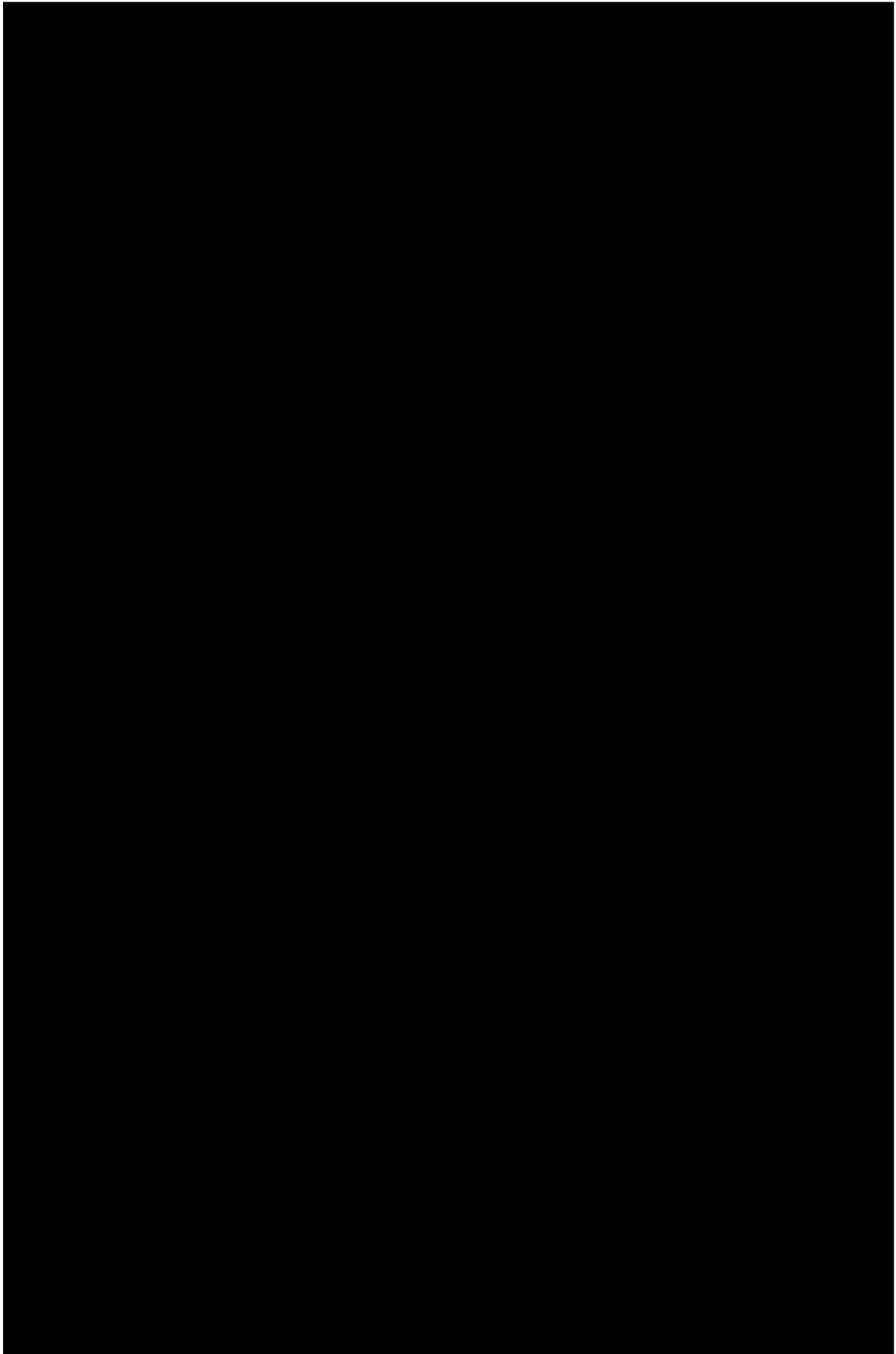
小野薬品工業株式会社

アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット

1.4 特許状況

小野薬品工業株式会社

1.4 特許状況



アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

アプレピタントは、米国メルク社により創製された世界初の選択的非ペプチド性サブスタンス P/ニューロキニン 1 (NK₁) 受容体拮抗薬である。化学構造式を図 1.5-1 に示す。

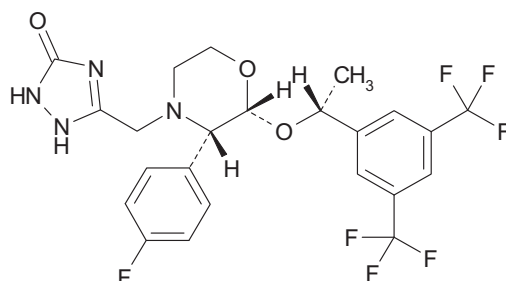


図 1.5-1 アプレピタントの化学構造式

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐 (CINV) は、延髄外側網様体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。延髄の最後野や弧束核にはサブスタンス P/NK₁ 受容体が密に存在し、嘔吐に強く関与していると考えられている¹⁾。抗悪性腫瘍剤の投与により、消化管粘膜に存在する enterochromaffin (EC) 細胞からのセロトニン分泌が亢進し、セロトニンが消化管の 5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体を介して嘔吐中枢を直接刺激する、または第 4 脳室最後野に存在する chemoreceptor trigger zone (CTZ) を介して嘔吐中枢を刺激することにより、悪心・嘔吐が発現する²⁾。サブスタンス P はセロトニンと同様に、消化管粘膜の EC 細胞内に存在し、抗悪性腫瘍剤投与により分泌が亢進する。近年、サブスタンス P が中枢神経系の NK₁ 受容体に結合することにより嘔吐を誘発することが明らかにされ^{3)~5)}、制吐療法の新たなターゲットとして注目されている⁶⁾。

本薬は前臨床試験において、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐やモルヒネの中枢性嘔吐に対して強い制吐作用を示したことから (2.6.2.2.2.1 参照)、CINV に対する新規作用機序の治療薬として、米国メルク社により海外で先行して臨床試験が開始された。本薬は海外で実施された高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (HEC) 投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした臨床試験において、急性期の悪心・嘔吐のみならず既存薬の課題であった遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示した。

本薬は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、米国では 2003 年 3 月、また EU 諸国では 2003 年 11 月に承認された。なお、FDA は作用機序の新規性と医学的必要性から本薬を優先審査 (Priority Review) で審査・承認した。2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 43 カ国で承認され、これまでにのべ 1400 万人以上の患者に使用されている。その後、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国では 2005

年4月、また米国では2005年10月に効能・効果が追加承認され、2009年3月現在、米国、EU諸国の他33カ国で承認されている。さらに、「術後の悪心・嘔吐」の予防薬として、EU諸国で2006年5月、米国で2006年6月に承認され、2009年3月現在、米国、EU諸国の他、5カ国で承認されている。

国内開発は、第Ⅰ相試験を万有製薬株式会社が実施した後、小野薬品工業株式会社が開発権を継承して臨床開発を行った。国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）において、シスプラチンを含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する本薬の有効性が日本人においても確認された。本試験の結果は、同様の試験デザインで実施された海外後期第Ⅱ相試験の結果とも類似していた。また、本薬の薬物動態は健康成人、悪性腫瘍患者のいずれにおいても日本人と外国人に大きな差はなかった。

これらの成績を踏まえ、海外臨床試験成績を利用した承認申請は可能と考え、[redacted] [redacted]終了後の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談を実施した（5.4-1 対面助言議事録参照）。[redacted]相談において、[redacted] [redacted]，ならびに[redacted] [redacted]ことについて相談した。[redacted]相談における総合機構の見解を踏まえ、今般、アプレピタントカプセルであるイメンドカプセル125mg、イメンドカプセル80mg、イメンドカプセルセットの製造販売承認申請を行うに至った。

なお、申請効能以外の国内開発として、アプレピタントカプセルの小児への開発を実施している。また、申請製剤以外の国内開発として、アプレピタントのプロドラッグである fosaprepitant（注射剤）の開発を実施している。本薬の小児への開発および注射剤の開発は20[redacted]年より開始した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

品質に関する試験のうち、製剤の試験方法のバリデーションの一部と製剤の実測値測定（小野薬品工業が実施）および安全性薬理試験の一部（ が実施）を除き、非臨床試験はメルク社により実施された。（図 1.5-2 アプレピタント 開発の経緯図）

（1）品質に関する試験

原薬については、構造確認および一般特性の評価を行い、安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果から、規格及び試験方法を設定した。

製剤（アルミ PTP 包装品）については、安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果から 48 カ月間安定であることを確認し、規格及び試験方法を設定した。国内における第 I 相臨床試験および第 II 相臨床試験では、アプレピタントをナノ粒子化（平均粒子径 nm 未満）し、結晶セルロースヘコーティングした顆粒を充てんしたカプセル剤を使用した。

（2）薬理試験

アプレピタントの効力を裏付ける試験は 19 年 月から 20 年 月に実施された。

In vitro において、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（CHO）に発現させたヒト各種受容体に対する結合実験およびモルモットの各種摘出組織を用いた実験により、NK₁ 受容体の選択的拮抗薬であることを確認した。また、アプレピタントの主要代謝物である脱トリアゾロン体（L-755446）は、アプレピタントと同様にヒト NK₁ 受容体に対して特異的な親和性を示したが、その親和性はアプレピタントの IC₅₀ 値（0.1 nmol/L）と比較して 1/5 であった。

In vivo において、アプレピタントは静脈内投与で、ジャービルにおける中枢性 NK₁ 刺激反応を用量依存的に抑制し、ID₅₀ 値は 0.32 mg/kg であった。アプレピタントはフェレットにおけるシスプラチン誘発による急性嘔吐を 1 mg/kg の静脈内投与および 3 mg/kg の経口投与で、遅発性嘔吐を 2 mg/kg の経口投与で、ほぼ完全に抑制した。シスプラチン誘発による嘔吐反応出現後においても 4 mg/kg の経口投与でその後の嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。また、デキサメタゾンあるいは 5-HT₃ 受容体拮抗薬との併用により、0.1 mg/kg の静脈内投与でフェレットにおけるシスプラチン誘発による嘔吐を抑制した。さらに、アプレピタントは 5-HT₃ 受容体拮抗薬で抑制されにくいとされるアポモルヒネおよびモルヒネ誘発によるフェレットにおける中枢性嘔吐反応を 3 mg/kg の経口投与で抑制した。

以上、アプレピタントは、癌化学療法により誘発される急性および遅発性嘔吐ならびに中枢性嘔吐など種々の嘔吐に対する治療薬として有用であることが示唆された。

安全性薬理試験は、メルク社で 19 年 月に実施されていたが、国内での臨床試験の実施

に際し、新たに■■■■により 19■■年■■月から 19■■年■■月に実施された。

アプレピタントの中枢神経系、循環器系、呼吸器系、自律神経系・平滑筋、腎・泌尿器系、消化器系および血液凝固系に対する作用を検討した。

中枢神経系に対する作用では、10 および 30 mg/kg の単回経口投与により、ラット正常体温の軽度低下作用（0.4℃）が認められた。

呼吸器系に対する作用では、単回静脈内投与（1 mg/kg）により麻酔下イヌの呼吸数および分時呼吸量を一過性かつ軽度上昇させた。

自律神経系・平滑筋に対する作用では、アプレピタント（0.3～30 μ mol/L）は摘出回腸の自発収縮（単独作用）を 3 μ mol/L 以上で軽度に抑制した。また、30 μ mol/L でアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンおよびバリウムによる収縮反応を抑制したが、最大予定臨床投与量 125 mg/body における最高血漿中濃度（1.7 μ g/mL）の約 10 倍の濃度での作用であった。

循環器系、腎・泌尿器系、消化器系および血液凝固系に対する作用は、特に認められなかった。

以上の安全性試験の結果から、国内でのアプレピタントの臨床試験実施に問題となる所見は認められなかった。

（3）吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を評価するために、放射性標識体および非標識体を用いて種々の薬物動態試験を実施した。これらの試験は 19■■年■■月から 20■■年■■月に実施された。その結果、アプレピタントの経口投与時の BA は雄マウス、雄ラットおよび雄フェレットにおいては 39%～46%と同程度であったが、雄イヌにおいては 16%とやや低値を示した。ラットにアプレピタントを経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ は 2～25 mg/kg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加したが、25～125 mg/kg ではさらに増加することはなく、 C_{max} は 2～125 mg/kg で用量比未満の増加を示した。イヌにアプレピタントを経口投与後の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は 2～32 mg/kg で用量比未満の増加を示した。アプレピタントは水にほとんど溶けない化合物であることから、溶解の飽和による吸収率の低下が経口投与時の非線形性の原因である可能性が考えられた。一方、イヌにアプレピタントを静脈内投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は 0.2～0.5 mg/kg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加したが、2 mg/kg 投与時の AUC_{0-72h} は 0.5 mg/kg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ と比較して 10 倍高値となり、投与量比以上の増加を示した。アプレピタントのクリアランスには代謝の寄与が大きく、高用量では代謝が飽和することにより血漿中濃度が上昇したと考えられた。ラットおよびフェレットにおいて、アプレピタントの脳内への移行が認められた。本薬の *in vitro* における代謝はラットとヒトの間で定性的に同様であった。ヒトにおいて血漿中に抱合体を除く 11 種類の代謝物が確認されたが、これらはいずれもラットあるいはイヌの血漿中にも存在しており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また本薬の有効性ある

いは毒性への寄与が推察される代謝物はなかった。ラットにおける本薬の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。イヌにおいては尿中および胆汁を介した糞中に同程度排泄された。本薬の代謝に主に関与するヒト CYP 分子種は CYP3A4 であり、本薬は CYP3A4 代謝を阻害する。臨床における薬物間相互作用試験においては、強力な CYP3A4 の阻害剤および誘導剤との併用により本薬の血漿中濃度が増加および低下し、本薬との併用によりミダゾラム、デキサメタゾンおよびメチルプレドニゾロンの血漿中濃度が増大することが示されている。その他、本薬は P-gp の基質・阻害剤であると考えられたが、臨床試験での薬物間相互作用試験において、アプレピタントは代表的な P-gp の基質であるジゴキシンの血漿中濃度に影響を及ぼさないことが確認されている。

以上の試験の結果から、本薬の臨床使用上、CYP3A4 の強力な阻害剤および誘導剤、さらに CYP3A4 により主として代謝される薬剤を併用するとき、注意が必要であると考えられた。

(4) 毒性試験

アプレピタントの毒性試験は、19■年■月から 20■年■月に実施された。

アプレピタントの安全性を評価するため、ラットおよびマウスを用いた単回投与毒性試験、ラット、イヌおよびサルを用いた反復投与毒性試験を実施した。その他に細菌、哺乳類細胞およびマウスを用いた遺伝毒性試験、マウスおよびラットを用いたがん原性試験、ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験、ラットおよびマウスを用いた代謝物トキシコキネティクス試験、マウスおよびラットを用いた毒性発現機序に関する試験を実施した。なお、原薬中の不純物に関しては、原薬中に 0.15%以上含まれることが規定されている不純物は存在しないことから、毒性試験は実施しなかった。また、製剤中の分解生成物に関しては、製剤中に 0.2%以上含まれる分解生成物は存在しないことから、毒性試験は実施しなかった。

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験および生殖発生毒性試験について、FDA の Good Laboratory Practice Regulations (21 CFR Part 58, 1987) に則って実施し、毒性機序解明試験の一部についても FDA の Good Laboratory Practice Regulations に則って試験を実施した。投与経路は臨床適用経路である経口投与とし、さらに、ラットおよびマウスを用いた単回投与毒性試験では腹腔内投与、またラットおよびサルを用いた反復投与毒性試験では静脈内投与による毒性検討も実施した。

開発初期段階における毒性試験では、平均粒子径が約■ μ m のアプレピタントのマイクロ粒子（処方 M）を用いて実施した。その後、暴露量を増大させる目的で、平均粒子径が■～■nm のアプレピタントのナノ粒子（処方 NB）を用いて実施した。

マウスおよびラットを用いて、経口投与によりアプレピタントの急性毒性を評価した結果、2000 mg/kg においても良好な忍容性が確認された。

ラットを用いた経口投与による反復投与毒性試験において、処方 M で最大 1000 mg/kg b.i.d., 処方 NB で投与可能な最大用量の 1000 mg/kg b.i.d.を投与した結果、肝臓および甲状腺重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の肥大／過形成および下垂体の空胞変性が認められた。また、マウスを用いたがん原性予備試験あるいは反復投与毒性試験において、処方 M で最大 1000 mg/kg b.i.d., 処方 NB で最大 750 mg/kg b.i.d.あるいは 1500 mg/kg s.i.d.を投与した結果、肝臓重量の増加および肝細胞肥大が認められた。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明らかとなっており、アプレピタント投与による肝臓重量の増加および肝細胞肥大は、代謝負荷による肝代謝酵素誘導に伴う適応性の変化と考えられた。甲状腺重量増加および濾胞細胞の過形成は、肝代謝酵素誘導によって甲状腺ホルモン（チロキシン）のクリアランスが亢進し、血清 TSH 濃度が上昇したことによる二次的変化と考えられた。また、下垂体の空胞変性は TSH 産生細胞の変性である可能性が考えられた。なお、これらの変化は、肝代謝酵素を誘導する化合物をラットに投与した場合に生じる変化と同様の変化であり、げっ歯類に特有の変化であると考えられた。

イヌを用いた経口投与による 5 週間反復投与毒性試験において、処方 NB で 5～750 mg/kg b.i.d.を投与した結果、25 mg/kg b.i.d.以上で体重増加の抑制、摂餌量減少、前立腺および卵巣重量低値が、125 mg/kg b.i.d.以上で前立腺萎縮、精巣重量低値および精巣の変性が認められた。また、イヌを用いた経口投与による 39 週間反復投与毒性試験において、処方 NB で 5～500 mg/kg b.i.d.を投与した結果、25 mg/kg b.i.d.以上で体重増加の抑制、摂餌量減少、前立腺萎縮および精巣の変性が、125 mg/kg b.i.d.以上で前立腺重量の低値、500 mg/kg b.i.d.で肝臓重量の高値が認められた。以上の毒性変化が認められなかった 5 mg/kg b.i.d.の血漿中濃度 (AUC_{0-24h}) は雄で $259 \mu g \cdot h/mL$, 雌で $281 \mu g \cdot h/mL$ であったが、最大予定臨床投与量 125 mg/body の $AUC_{0-\infty}$ ($46 \mu g \cdot h/mL$) を約 6 倍上回っており、アプレピタントの臨床使用上、特に問題とされないと考えられた。また、毒性変化の認められた 25 mg/kg b.i.d.の血漿中濃度は、雄で $634 \mu g \cdot h/mL$, 雌で $653 \mu g \cdot h/mL$ であり、最大予定臨床投与量 125 mg/body の $AUC_{0-\infty}$ を約 14 倍上回っていた。

アプレピタントの遺伝毒性は、陰性であった。なお、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた遺伝子突然変異試験および CHO 細胞を用いた染色体異常試験において連続処理法による試験は実施していないが、遺伝毒性試験がすべて陰性であったこと、また発がん性試験において遺伝毒性を示唆する結果も認められていないことから、アプレピタントが生体で遺伝毒性を発揮する可能性はないと考えられた。

マウスを用いた 105 週間反復投与によるがん原性試験では、処方 M で最大 500 mg/kg s.i.d., 処方 NB で最大 2000 mg/kg s.i.d.を投与した。その結果、処方 NB による試験において、肝細胞腺腫および肝細胞癌の発生例数が増加した。非腫瘍性の変化としては肝細胞肥大が認めら

れた。なお、処方 NB での 2000 mg/kg s.i.d.における血漿中濃度 (AUC_{0-24h}) は、雄では $56 \mu g \cdot h/mL$ 、雌では $70 \mu g \cdot h/mL$ であり、最大予定臨床投与量 125 mg/body の $AUC_{0-\infty}$ ($46 \mu g \cdot h/mL$) を 1.2~1.5 倍上回っていた。また、ラットを用いた 106 週間反復投与によるがん原性試験では、処方 M で最大 125 mg/kg b.i.d., 処方 NB で最大 1000 mg/kg b.i.d.を投与した。その結果、肝細胞腺腫、肝細胞癌、甲状腺濾胞細胞腺腫、および甲状腺濾胞細胞腺癌の発生例数が増加した。非腫瘍性の変化としては肝細胞肥大や甲状腺濾胞細胞の過形成といった変化が認められ、加齢に伴う腎臓の変性である慢性腎炎も認められた。なお、処方 NB での 1000 mg/kg b.i.d.における血漿中濃度 (AUC_{0-24h}) は、雄では $9.4 \mu g \cdot h/mL$ 、雌では $38 \mu g \cdot h/mL$ であり、最大予定臨床投与量 125 mg/body の $AUC_{0-\infty}$ ($46 \mu g \cdot h/mL$) と比べて若干低かった。以上の肝臓の腫瘍性および非腫瘍性変化は、肝代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた。甲状腺の腫瘍性および非腫瘍性変化は、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および血清 TSH 濃度の上昇による二次的变化と考えられた。なお、肝代謝酵素を誘導する化合物をげっ歯類に投与した場合に生じる肝臓およ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。

雄ラットを用いた経口投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、処方 M で最大 250 mg/kg s.i.d., 処方 NB で投与可能最大用量の 1000 mg/kg b.i.d.を投与したが、交尾能、生殖能、胚・胎児生存率、精子検査、精巣重量、精巣およ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。雌ラットを用いた経口投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、処方 M で最大 250 mg/kg s.i.d., 処方 NB で投与可能最大用量の 1000 mg/kg b.i.d.を投与したが、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、生存胚数および胚死亡率に変化は認められなかった。ラットを用いた経口投与による離乳後評価を伴う胚・胎児発生に関する試験 (胚・胎児発生、出生前/出生後発生ならびに母体機能に関する試験) では、処方 M で最大 250 mg/kg s.i.d. (AUC_{0-24h} : 妊娠ラット $23 \mu g \cdot hr/mL$)、処方 NB で投与可能最大用量の 1000 mg/kg b.i.d. (AUC_{0-24h} : 妊娠ラット $31 \mu g \cdot hr/mL$) を投与したが、妊娠末期解剖において胚致死作用および催奇形性は認められず、また F₁ 世代の発育、分化、受胎能、F₂ 世代の発育に変化は認められなかった。ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験では、処方 M で最大 25 mg/kg s.i.d. (AUC_{0-24h} : 妊娠ウサギ $27 \mu g \cdot hr/mL$) を投与したが、胚致死作用および催奇形性は認められなかった。以上、アプレピタントは雌雄の生殖能、初期胚発生、胚・胎児発生、出生前/出生後発生および母体機能に影響を及ぼさないと考えられた。

以上の毒性試験の結果から、国内でのアプレピタントの臨床試験実施に問題はないと判断した。

1.5.2.2 臨床試験の経緯

(1) 海外における開発の経緯

海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の適応取得を目的として前期第Ⅱ相試験 4 試験 (P004L1, P007L1, P007, P012), 後期第Ⅱ相試験 (P040C1), 第Ⅲ相試験 2 試験 (P052, P054) の計 7 試験を実施した。また、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の適応取得を目的として前期第Ⅱ相試験 (P044), 第Ⅲ相試験 (P071) の計 2 試験を実施した。

①「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」

シスプラチンを含む高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を対象として、前期第Ⅱ相試験 (P004L1 : 1999 年 1 月～1999 年 12 月) ではアプレピタントの静脈内投与プロドラッグ (L-758298) の単回投与、前期第Ⅱ相試験 (P007L1 : 1999 年 1 月～1999 年 12 月) では L-758298 の単回投与、L-758298+アプレピタント錠剤 (製剤 B) の 5 日間投与、前期第Ⅱ相試験 (P007 : 1999 年 1 月～1999 年 12 月) ではアプレピタント錠剤 (製剤 A) の単回および 5 日間投与、前期第Ⅱ相試験 (P012 : 1999 年 1 月～1999 年 12 月) ではアプレピタント錠剤 (製剤 B) の 5～6 日間投与を評価した。その結果、本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 3 剤併用療法の、CINV の予防に対して最も適切な投与方法であることが示された。また、本薬を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目から 5 日間投与する投与方法が、CINV の予防に最も有効であることが示唆された。

後期第Ⅱ相試験 (P040C1 : 1999 年 1 月～2000 年 12 月) は、本薬の臨床推奨用量を検討することを目的として、アプレピタントのナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) の 5 日間投与方法を評価した。本試験開始当時の制吐治療ガイドラインであった 1998 年に発表された国際癌支持療法学会 (MASCC) のガイドライン⁷⁾を踏まえて設定した 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法 (1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾン、2～5 日目にデキサメタゾンを投与) に上乗せして、本薬を 1 日目に 125 mg, 2～5 日目に 80 mg 投与 (125/80 mg 群), 1 日目に 40 mg, 2～5 日目に 25 mg 40/25 mg 群, および 1～5 日目にプラセボ投与 (標準治療群) の 3 群での比較を行った。なお、本試験は当初、375/250 mg (1 日目 375 mg, 2～5 日目 250 mg), 125/80 mg 群, 標準治療群の 3 群の比較試験として開始した。薬物動態試験 (P041) の結果から、本薬をナノ粒子カプセル剤 (製剤 D) として投与した際に、血漿中濃度が錠剤と比較して高くなることが判明したため、治験実施計画書を変更し、125/80 mg 群, 40/25 mg 群, 標準治療群の 3 群の比較試験として再開した。

その結果、本薬群はいずれも標準治療群に比べて有意に優れており、125/80 mg 群が最も高い有効性を示した。また、125/80 mg 群の安全性は標準治療群, 40/25 mg 群と同程度であり、忍容性が確認された。本試験の結果に基づき、125/80 mg 群を臨床推奨用量として選択した。

第Ⅲ相試験 2 試験 (P052 : 2000 年 11 月～2001 年 12 月, P054 : 2001 年 4 月～2002 年 2 月)

は、シスプラチン 70 mg/m² 以上の単回投与を含む癌化学療法で治療するシスプラチン投与未経験患者を対象に、本薬 125/80 mg の有効性及び安全性を検証することを目的に実施した。前期第Ⅱ相試験において、本薬の単回投与による有効性が 2 日間程度持続すること、後期第Ⅱ相試験（P040C1）において、いずれの投与群においてもほとんどの症例で最初の嘔吐が 3 日目までに発現していたことなどから、本薬は 3 日間投与により 5 日間投与と同程度の予防効果が得られると考えられ、第Ⅲ相試験（P052, P054, P071）では 3 日間投与とした。また、本試験開始当時のガイドライン（1999 年に発表された米国臨床腫瘍学会（ASCO : American Society of Clinical Oncology）のガイドライン⁸⁾と 1998 年に発表された MASCC のガイドライン⁷⁾）を踏まえて設定した 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法（1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを投与し、2～4 日目にデキサメタゾンを投与）に上乗せして、本薬を 1 日目に 125 mg、2～3 日目に 80 mg 投与（125/80 mg 群）、および 1～3 日目にプラセボ投与（標準治療群）の 2 群での比較を行った。なお、デキサメタゾンとの薬物間相互作用試験（P041）の結果を踏まえ、本薬の CYP3A4 阻害作用によるデキサメタゾンの代謝阻害を考慮し、投与群間でデキサメタゾンの曝露量を同程度にするため、125/80 mg 群のデキサメタゾンの用量を減量調整した。その結果、2 試験ともに 125/80 mg 群の有効性は標準治療群に比べ優れており、125/80 mg 群の安全性は標準治療群と同程度であった。

②中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐

前期第Ⅱ相試験（P044 : 19 年 月～20 年 月）は、シスプラチン以外の中度催吐性の抗悪性腫瘍剤で治療する悪性腫瘍患者を対象にした小規模探索試験であり、本薬 125/80 mg の有効性及び忍容性の評価を目的に実施した。その結果、本薬の有効性を確認することはできなかった。本試験において本薬の有効性が確認できなかった理由として、本試験の試験規模が小さかったことが推察され、中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防効果を確認するためには、より大規模な試験を実施する必要があると考えられた。

第Ⅲ相試験（P071 : 2002 年 10 月～2004 年 2 月）は、シスプラチン以外の中度催吐性の抗悪性腫瘍剤（「シクロホスファミド静脈内投与 750～1500 mg/m²（±5%）」、「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m²（±5%）＋ドキシソルビシン静脈内投与 60 mg/m² 以下（±5%）」、あるいは「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m²（±5%）＋エピルビシン静脈内投与 100 mg/m² 以下（±5%）」のいずれかと定義）で治療する乳癌患者を対象に、本薬 125/80 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に実施した。1998 年に発表された国際癌支持療法学会（MASCC）のガイドライン⁷⁾および 1999 年に発表された ASCO のガイドライン⁸⁾を踏まえ、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法（1～3 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を投与し、1 日目のみにデキサメタゾンを投与）を標準治療群とした。本薬 125/80 mg 群については、1 日目に本薬 125 mg と 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを併用し、

2～3 日目は本薬 80 mg のみを投与する方法を選択した。125/80 mg 群で 2～3 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用しなかった理由は、これまでの臨床成績から、本薬を 5-HT₃ 受容体拮抗薬と置き換えても、十分に臨床的有用性を示すことができると判断したためである。なお、高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐では、1 日目に本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用した場合に、急性期における上乗せ効果が認められたことから、本試験においても 1 日目に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用することとした。その結果、125/80 mg 群の中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する有効性及び安全性が確認された。

(2) 国内における開発の経緯

①第 I 相試験 (RC869A101, RC869A102)

第 I 相単回投与試験 (RC869A101 : 20 年 月～20 年 月) は、健康成人男子に本薬 40～500 mg を単回経口投与したときの安全性、薬物動態の検討ならびに 125 mg を単回経口投与したときの食事の影響の検討を目的として実施した。第 I 相反復投与試験 (RC869A102 : 20 年 月～20 年 月) は、健康成人男子に本薬 40～160 mg を 28 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態の検討を目的として実施した。その結果、第 I 相試験 2 試験で日本人での本薬 40～500 mg の単回経口投与、および本薬 40～160 mg の 28 日間反復経口投与における忍容性が確認された。

②第 II 相試験 (ONO-7436-01)

第 II 相試験 (ONO-7436-01 : 2005 年 8 月～20 年 月) は、シスプラチン 70 mg/m² 以上の単回投与を含む癌化学療法で治療する悪性腫瘍患者を対象として、本薬 125/80 mg, 40/25 mg およびプラセボを用いて、本薬のプラセボに対する優越性、至適用量および安全性を検討することを目的として実施した。試験デザインについては、国内外の医療環境の相違点などを考慮しながら、可能な限り海外後期第 II 相試験 (P040C1) および第 III 相試験 (P052, P054) のデザインに合わせた。標準治療については、国内で制吐治療に関するガイドラインがないため、厚生労働省の抗がん剤併用療法検討会において、デキサメタゾン 4～20 mg の 1 日 1～2 回投与が推奨されていたことを参考に⁹⁾、臨床専門医の意見や臨床現場での使用状況を考慮して、標準治療に用いるリン酸デキサメタゾンナトリウムの用法・用量を 1 日目 : 12 mg, 2～3 日目 : 8 mg の 1 日 1 回、計 3 日間投与に設定した。海外におけるデキサメタゾンとの薬物間相互作用試験 (P041) の結果を踏まえ、本薬の投与量に合わせて、各投与群のリン酸デキサメタゾンナトリウムの曝露量が同程度になるように用量調節を行った。その結果、本薬 125/80 mg, 40/25 mg の有効性は標準治療に比べ優れており、125/80 mg の有効性は 40/25 mg を上回っていた。また、本薬 125/80 mg, 40/25 mg の安全性については標準治療と差違はなかった。

③臨床薬理試験（ONO-7436-02）

臨床薬理試験（ONO-7436-02：20■■■年■■月～20■■■年■■月）は、日本人の悪性腫瘍患者を対象に、本薬 125/80 mg, 40/25 mg のいずれかを 5 日間投与したときの薬物動態の検討，ならびに複数のコースにわたり本薬を投与した際の安全性の確認を目的として実施した．標準治療は，国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と同様とした．その結果，悪性腫瘍患者における本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないことが確認された．また，日本人において本薬を複数のコースで反復投与した際の忍容性が確認された．

図 1.5-2 に開発の経緯図，表 1.5-1 に臨床試験（評価資料）の一覧表を示した．

図 1.5-2 アパレピタント 開発の経緯

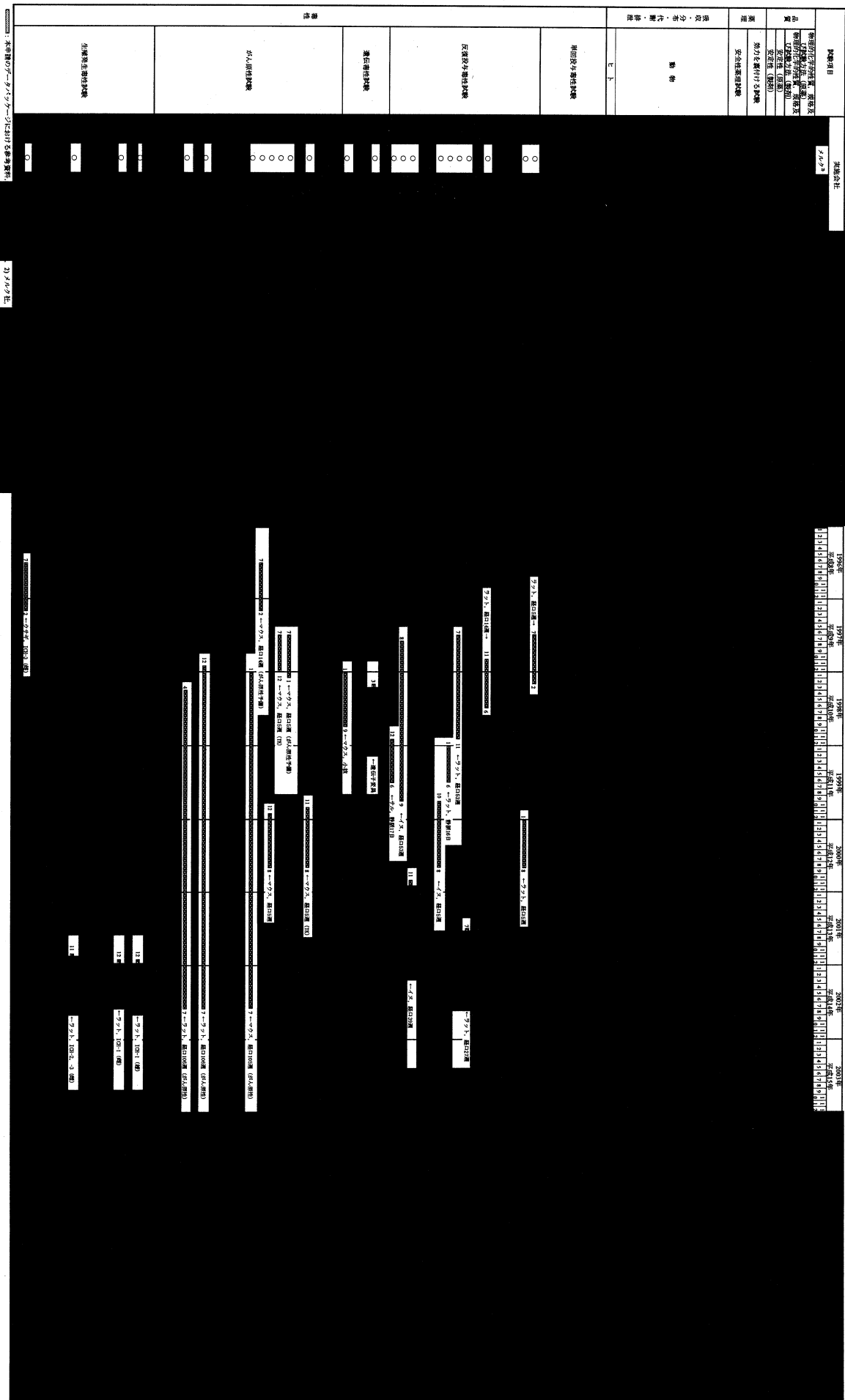


表 1.5-1 臨床試験（評価資料）一覧表

試験の種類	国内外の区分	試験番号	簡略化した試験名	アプレピタント 投与量 (mg)	登録 例数	対象 患者	製剤	
第Ⅲ相試験	海外	P052	海外第Ⅲ相試験 (HEC)	125/80	536	悪性腫瘍患者	D 製剤	
		P054	海外第Ⅲ相試験 (HEC)	125/80	569			
		P071	海外第Ⅲ相試験 (MEC)	125/80	866			
第Ⅱ相試験	国内	ONO-7436-01	国内第Ⅱ相試験 (HEC)	125/80, 40/25	453	悪性腫瘍患者	D 製剤	
	海外	P040C1	海外後期第Ⅱ相試験 (HEC)	375/250, 125/80, 40/25	583		L-758298	
		P004L1 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験 (HEC)	60 (i.v), 100 (i.v)	53			L-758298 B 製剤
		P007L1 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験 (HEC)	100 (i.v)/300 (p.o.), 100 (i.v)	177			
		P007 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験 (HEC)	400/300, 400	161			B 製剤
		P012 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験 (HEC)	400/300	354			
		P044 (参考資料)	海外前期第Ⅱ相試験 (MEC)	125/80, 375/250	55			
第Ⅰ相試験	国内	RC869A101	第Ⅰ相単回投与試験	40, 125, 250, 375, 500	31	健康な被験者		
		RC869A102	第Ⅰ相反復投与試験	40, 80, 160	39			
悪性腫瘍患者 PK 試験	国内	ONO-7436-02	悪性腫瘍患者の PK 試験	40/25, 125/80	20	悪性腫瘍患者		
民族間比較	海外	P083	民族間の比較 PK 試験	160	31	健康な被験者		
特別な 集団	海外	P056	肝機能障害者の PK 試験	125/80	40	肝機能障害者		
		P057	腎機能障害者の PK 試験	240	33	腎機能障害者		
薬物 相互 作用	海外	P041	デキサメタゾン, オンダンセトロン, ミダゾラムとの相互作用試験	40/25, 125/80, 375/250	49	健康な被験者	D 製剤	
		P046	ケトコナゾール, リファンピシンの相互作用試験	125, 375	25			
		P047	ジゴキシンの相互作用試験	125/80	12			
		P050	グラニセトロンとの相互作用試験	125/80	18	悪性腫瘍患者		
		P051	ドセタキセルとの相互作用試験	125/80	11			
		P064	メチルプレドニゾロンとの相互作用試験	125/80	10	健康な被験者		
		P067	ワルファリンとの相互作用試験	125/80	37			
		P101	ビノレルビンとの相互作用試験	125/80	14	悪性腫瘍患者		
PET 試験	海外	P075	PET 試験 (日本人, 外国人)	15, 40, 80, 125, 160	19	健康な被験者		

L-758298 (アプレピタントのプロドラッグ) の静脈内投与

HEC : 高度催吐性抗悪性腫瘍剤, MEC : 中等度催吐性抗悪性腫瘍剤

1.5.3 参考文献

- 1) Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, et al. The anti-emetic effects of CP-99, 994 in the ferret and the dog: role of the NK₁ receptor. *Br J Pharmacol.* 1995; 115: 84-94.
- 2) 金永学, 後藤功一. 支持療法の進歩 副作用・合併症対策 悪心嘔吐とその対策. *Oncology* 2005; 2: 26-31.
- 3) Andrews PLR, Bhandari P. Resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret. *Neuropharmacology* 1993; 32: 799-806.
- 4) Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK₁ receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* 1996; 35: 1121-1129.
- 5) Huskey SW, Dean BJ, Bakhtiar R, Sanchez RI, Tattersall FD, Rycroft W, et al. Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 785-791.
- 6) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 1074-1080.
- 7) Roila F, Del Favero A, Gralla RJ, Tonato M. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). *Ann Oncol* 1998; 9: 811-819.
- 8) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5341-5342.
- 9) 抗がん剤併用療法に関する検討会. 抗がん剤報告書 デキサメタゾン : 1-8.

アプレピタント
イメンドカプセル125mg
イメンドカプセル80mg
イメンドカプセルセット

1.6 外国における使用状況

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

アプレピタントの外国における使用状況を表 1.6-1 に示す。

本薬は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、米国では 2003 年 3 月、また EU 諸国では 2003 年 11 月に承認された。なお、FDA は作用機序の新規性と医学的必要性から本薬を優先審査 (Priority Review) で審査・承認した。2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 43 カ国で承認され、これまでにのべ 1400 万人以上の患者に使用されている。その後、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国では 2005 年 4 月、また米国では 2005 年 10 月に効能・効果が追加承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他 33 カ国で承認されている。

さらに、「術後の悪心・嘔吐」の予防薬として、EU 諸国で 2006 年 5 月、米国で 2006 年 6 月に承認され、2009 年 3 月現在、米国、EU 諸国の他、5 カ国で承認されている。

表 1.6-1 アプレピタントの主要な既承認国における使用状況

国名	販売名	承認年月日	剤型 含量	効能・効果	用法・用量
米国	Emend®	2003 年 3 月 26 日	カプセル剤 ・ 80 mg ・ 125 mg ・ 125 mg 1 カプセルと 80 mg	高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防	抗悪性腫瘍剤投与前 1 時間以内に 125 mg, 2 日目および 3 日目の朝に 80 mg を 1 回ずつ経口投与する。
		2005 年 10 月 28 日	2 カプセルのセット製剤	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	
		2006 年 6 月 30 日	カプセル剤 ・ 40 mg	術後の悪心・嘔吐の予防	麻酔前 3 時間以内に 40 mg 経口投与する。
EU	Emend®	2003 年 11 月 11 日	同上	同上	同上
		2005 年 4 月 28 日			
		2006 年 5 月 29 日			

1.6.2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2008 年 4 月）の概略を表 1.6-2 に示す.

また，米国メルク社の国際標準添付文書 [Worldwide Product Circular ; 企業中核データシート (CCDS) を含む]，並びに米国の添付文書の原文を添付した.

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その1）

一般的名称	aprepitant																																				
販売名	EMEND®																																				
会社名	米国メルク社（MERCK & Co., Inc.）																																				
承認年月日	2003 年 3 月 26 日（高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防）、2005 年 10 月 28 日（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）2006 年 6 月 30 日（術後の悪心・嘔吐の予防）																																				
剤形・含量	カプセル剤・80 mg, 125 mg, 40 mg, および 125 mg 1 カプセルと 80 mg 2 カプセルのセット製剤																																				
効能・効果	EMEND は他の制吐薬との併用により、以下の患者に適応される。 ・ 高用量シスプラチンを含む高度催吐性癌化学療法の初回コースおよび反復コースにおける急性および遅発性の悪心・嘔吐の予防 ・ 中等度催吐性癌化学療法（用法・用量参照）の初回コースおよび反復コースにおける悪心・嘔吐の予防 また、EMEND は術後の悪心・嘔吐の予防に適応される（用法・用量参照）。																																				
用法・用量	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防 EMEND（aprepitant）は経口カプセル剤である。 EMEND はコルチコステロイドおよび 5-HT ₃ 受容体拮抗薬を含む制吐治療の一剤として 3 日間投与する。EMEND の推奨用量として、癌化学療法の開始 1 時間前に 125 mg を経口投与し（1 日目）、2 日目および 3 日目の朝に 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。 注射剤の EMEND（fosaprepitant dimeglumine）は、ポリソルベート 80（PS80）を含むアプレピタントの凍結乾燥プロドラッグ体であり、1 日目に投与する EMEND カプセル剤（125 mg）と切り替え可能である。癌化学療法の開始 30 分前に 15 分かけて静脈内投与する。 臨床試験では高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に以下の用量・用法を用いた。 <table><tr><td></td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td><td>4 日目</td></tr><tr><td>EMEND*</td><td>125 mg</td><td>80 mg</td><td>80 mg</td><td>なし</td></tr><tr><td>デキサメタゾン**</td><td>12 mg (PO)</td><td>8 mg (PO)</td><td>8 mg (PO)</td><td>8 mg (PO)</td></tr><tr><td>オンダンセトロン†</td><td>32 mg (IV)</td><td>なし</td><td>なし</td><td>なし</td></tr></table> * EMEND は 1 日目には癌化学療法開始 1 時間前に経口投与し、2 日目および 3 日目は朝に経口投与した。 ** デキサメタゾンは 1 日目には癌化学療法開始 30 分前に投与し、2～4 日目は朝に投与した。デキサメタゾンの用量は薬物間相互作用を考慮して設定した。 † オンダンセトロンは 1 日目の癌化学療法開始前 30 分に投与した。 臨床試験では中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に以下の用量・用法を用いた。 <table><tr><td></td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3 日目</td></tr><tr><td>EMEND*</td><td>125 mg</td><td>80 mg</td><td>80 mg</td></tr><tr><td>デキサメタゾン**</td><td>12 mg (PO)</td><td>なし</td><td>なし</td></tr><tr><td>オンダンセトロン†</td><td>2 x 8 mg (PO)</td><td>なし</td><td>なし</td></tr></table> * EMEND は 1 日目には癌化学療法開始 1 時間前に経口投与し、2 日目および 3 日目は朝に経口投与した。 ** デキサメタゾンは 1 日目には癌化学療法開始 30 分前に投与した。デキサメタゾンの用量は薬物間相互作用を考慮して設定した。 † オンダンセトロン 8-mg カプセルは、1 日目の癌化学療法開始前 30～60 分に 1 カプセル投与し、もう 1 カプセルは 1 日目の初回投与後 8 時間に投与した。 術後の悪心・嘔吐の予防 EMEND の推奨用量として、麻酔導入前 3 時間以内に 40 mg を経口投与する。 一般的な情報 EMEND は既に発現している悪心嘔吐の治療薬としての試験は実施されていない。 長期継続投与は推奨されない（「使用上の注意」を参照）。 EMEND をコルチコステロイドと併用投与する場合、コルチコステロイドの用量調整に関する追加の情報については「使用上の注意、薬物間相互作用」を参照のこと。 併用投与する制吐薬に関しては、その薬剤の添付文書を参照すること。 EMEND は食後でも空腹時でも投与することができる。 高齢者における用量調整は必要ない。 腎機能不全患者または血液透析を施行する末期腎疾患患者における用量調整は必要ない。 軽度から中等度の肝機能不全患者（Child-Pugh スコア 5～9）における用量調整は必要ない。重度肝機能不全患者（Child-Pugh スコア >9）における臨床データは得られていない。 禁忌 EMEND は弱い～中等度（用量依存的）のシトクロム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害剤である。EMEND はビモジド、テルフェナジン、アステミゾールまたはシサブリドと併用しないこと。用量依存的な CYP3A4 の阻害によって、上記併用薬の血漿中濃度が上昇し、重篤な反応または生命に関わる反応が引き起こされるおそれがある。 EMEND は本剤の成分に過敏性の患者に禁忌である。 使用上の注意 一般的な注意 EMEND は用量依存的な CYP3A4 阻害作用を示すため、主に CYP3A4 により代謝される併用薬を服薬している患者には注意して投与すること。アプレピタントの 125/80 mg の用法・用量は中等度の CYP3A4 阻害作用を示すため、これらの併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 アプレピタントの 40 mg の単回投与では CYP3A4 阻害作用は弱いため、主に CYP3A4 により代謝される併用薬の血中濃度に臨床問題となる変動は及ぼさないと考えられる。 アプレピタントと他の CYP3A4 阻害薬を併用したとき、アプレピタントの血漿中濃度は上昇する可能性がある（「薬物間相互作用」参照）。 CYP3A4 により阻害されることが知られている抗悪性腫瘍剤として、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、イフォスファミド、イマチニブ、ビンレルビン、ビンブラスチンおよびビンクリスチンがある。臨床試験において、EMEND（125/80 mg の用法・用量）は一般的にエトポシド、ビンレルビンあるいはパクリタキセルと併用された。これらの薬剤は薬物間相互作用を考慮した用量調節はされなかった。 別途実施した薬物動態試験において、EMEND（125/80 mg の用法・用量）を併用投与したとき、ドセタキセルまたはビンレリピンの薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった。		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg	なし	デキサメタゾン**	12 mg (PO)	8 mg (PO)	8 mg (PO)	8 mg (PO)	オンダンセトロン†	32 mg (IV)	なし	なし	なし		1 日目	2 日目	3 日目	EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg	デキサメタゾン**	12 mg (PO)	なし	なし	オンダンセトロン†	2 x 8 mg (PO)	なし	なし
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目																																	
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg	なし																																	
デキサメタゾン**	12 mg (PO)	8 mg (PO)	8 mg (PO)	8 mg (PO)																																	
オンダンセトロン†	32 mg (IV)	なし	なし	なし																																	
	1 日目	2 日目	3 日目																																		
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg																																		
デキサメタゾン**	12 mg (PO)	なし	なし																																		
オンダンセトロン†	2 x 8 mg (PO)	なし	なし																																		

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その2）

使用上の注意 (つづき)	臨床試験において、ビンブラスチン、ビンクリスチンあるいはイフォスファミドを投与されている患者の例数は少ないため、これらの薬剤や、他の臨床試験で検討していない主に CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤を投与されている患者に使用する場合、特に注意・観察を行うこと（「薬物間相互作用」参照）。 EMEND の悪心・嘔吐の予防を目的とした長期継続投与は、臨床試験で検討されておらず、また長期継続投与によって薬物間相互作用プロファイルが変化する可能性があるため、推奨されない。 EMEND をワルファリンと併用すると、プロトロンビン時間の国際標準率（INR）が短縮する。長期ワルファリン療法を受けている患者では、各癌化学療法コースの EMEND 3 日間療法の開始後あるいは術後の悪心・嘔吐予防のための 40 mg 単回投与後 2 週間、特に 7 日目から 10 日目に、プロトロンビン時間（INR）を綿密にモニタリングすること。 EMEND の投与中および投与終了後 28 日間は、ホルモン避妊薬の効果が低減することがある。EMEND の投与中および投与終了後 1 カ月間は、代替りの避妊法または補助的避妊法を使用すること。 Child-Pugh スコア 9 を超える重度の肝障害患者における臨床データあるいは薬物動態データはない。したがって、これらの患者に EMEND を投与する場合は注意を払うこと（「用法・用量」参照）。 患者に対する情報 主治医は患者に、EMEND 投与を開始する前および処方を更新するたびに添付文書を読むよう指示すること。 患者には、必ず処方されたとおりに EMEND を服薬するよう指示すること。抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防には、癌化学療法の 1 時間前に EMEND の初回量（125 mg）を服薬するよう指示すること。術後の悪心・嘔吐の予防には、麻酔導入前 3 時間以内に薬剤（EMEND 40 mg カプセル）を服薬させること。 EMEND は抗悪性腫瘍剤を含めて一部の薬剤と相互作用を示すことがあるため、患者には担当医に使用している他のあらゆる処方箋薬、非処方箋薬または生薬を報告するよう指示すること。 長期ワルファリン療法を施行している患者には、各癌化学療法コースの EMEND（125/80 mg の用法・用量）の 3 日間療法の開始後あるいは術後の悪心・嘔吐の予防のための 40 mg 単回投与後 2 週間、特に 7 日目から 10 日目に、血液凝固状態の綿密なモニタリングを受けるよう指示すること。 EMEND はホルモン避妊法の効果を減じる可能性がある。患者には、EMEND の投与中および投与終了後 1 カ月間は、代替りの避妊法または補助的避妊法を使用するよう指示すること。 薬物間相互作用 アプレピタントは CYP3A4 の基質であり、弱い～中程度（用量依存的）の阻害剤であると同時に誘導剤でもある。またアプレピタントは CYP2C9 の誘導剤でもある。 アプレピタントが他の薬剤の薬物動態に与える影響 アプレピタントの 40 mg 単回投与では CYP3A4 阻害作用は弱いため、主に CYP3A4 で代謝される併用薬剤の血中濃度に臨床的に問題となる変動は及ぼさないと考えられる。しかし、高用量あるいは反復投与により、臨床的に問題となる影響を与える可能性がある。 アプレピタントは 125/80 mg の用法・用量では CYP3A4 の中程度の阻害剤であるため、CYP3A4 によって代謝される経口の併用薬の血漿中濃度を上昇させる可能性がある（「禁忌」参照）。CYP3A4 の基質であっても、静脈内投与の場合は経口投与の場合と比較してアプレピタントの 125/80 mg の用法・用量によって血中濃度が上昇する程度は低い。 アプレピタントは CYP2C9 によって代謝される S(-)ワルファリンおよびトルブタミドの代謝を誘導することが示されている。これらの薬剤のほか、CYP2C9 によって代謝されることが知られているフェニトインなどの薬剤と EMEND を併用する場合は、これらの薬剤の血漿中濃度が低下することがある。 臨床薬物間相互作用試験で EMEND とジゴキシンと相互作用が示されなかったことから、EMEND は P 糖タンパク輸送体の基質である薬剤と薬物間相互作用を示す可能性は低い。 5-HT₃ 受容体拮抗薬：臨床薬物間相互作用試験でアプレピタントはオンダンセトロン、グラニセトロンまたはハイドロドラセトロン（ドラセトロンの活性代謝物）の薬物動態に臨床的に重要な影響を与えなかった。 コルチコステロイド： デキサメタゾン：1 日目に経口デキサメタゾン 20 mg と EMEND 125 mg を投与し、2～5 日目に経口デキサメタゾン 8 mg と EMEND 80 mg/日 を投与した場合、CYP3A4 の基質であるデキサメタゾンの AUC は 1 日目および 5 日目に 2.2 倍の上昇を示した。EMEND（125/80 mg の用法・用量）を併用する場合は、EMEND を併用しない時と同程度のデキサメタゾン曝露量になるように、通常の経口デキサメタゾン用量を約 50% 減じること。EMEND の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした臨床試験に使用したデキサメタゾンの 1 日用量は通常 1 日用量の約 50% に相当する（「用法・用量」参照）。EMEND の 40 mg 単回投与の場合は、経口デキサメタゾン 20 mg と併用した時、デキサメタゾンの AUC の上昇は 1.45 倍であった。従って、デキサメタゾンの用量調節の必要はない。 メチルプレドニゾン：EMEND を 1 日目に 125 mg、2 および 3 日目に 80 mg/日 を投与し、これに加えて CYP3A4 の基質であるメチルプレドニゾンを 1 日目に 125 mg 静脈内投与、2 および 3 日目に 40 mg を経口投与した場合、メチルプレドニゾンの AUC は 1 日目に 1.34 倍、3 日目に 2.5 倍増大した。EMEND（125/80 mg の用法・用量）を併用する場合は、EMEND を併用しない時と同程度のメチルプレドニゾン曝露量になるように、メチルプレドニゾンを静脈内投与であれば通常用量を 25% 程度減じ、経口投与であれば通常用量を約 50% 程度減じて使用すること。メチルプレドニゾンとアプレピタント 40 mg 単回投与の併用については臨床試験で検討されていないが、EMEND の 40 mg 単回投与の CYP3A4 阻害作用は弱く（ミダゾラムとの相互作用試験より）、メチルプレドニゾンの血漿中濃度に臨床的問題となる変動を与えないと考えられる。従って、メチルプレドニゾンの用量調節の必要はない。 抗悪性腫瘍剤：「一般的な注意」参照 ドセタキセル：臨床薬物動態試験において、EMEND（125/80 mg の用法・用量）はドセタキセルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。 ビンOREルビン：臨床薬物動態試験において、EMEND（125/80 mg の用法・用量）はビンOREルビンの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。 ワルファリン：長期ワルファリン療法に対して安定した健康な被験者に対して 1 日目に EMEND 125 mg を、2 および 3 日目に 80 mg/日 を投与した。3 日目の R(+)または S(-)ワルファリンの血漿 AUC に対して EMEND は影響を及ぼさなかったが、EMEND 投与の終了 5 日後にプロトロンビン時間（INR）の 14% の減少を伴う S(-)ワルファリン（CYP2C9 基質）の血漿中濃度トラフ値の 34% の低下が認められた。長期ワルファリン療法中の患者ではワルファリンの必要用量を継続維持するため、各癌化学療法コースの EMEND の 3 日間療法の開始後あるいは術後の悪心・嘔吐の予防のための 40 mg 単回投与後 2 週間、特に 7 日目から 10 日目に、プロトロンビン時間（INR）を綿密にモニタリングすること。
--------------------------------	--

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その 3）

使用上の注意 (つづき)	トルブタミド：EMEND を 1 日目に 125 mg, 2 および 3 日目に 80 mg/日を投与し、これに加えて EMEND の 3 日間療法の投与前ならびに 4 日目, 8 日目および 15 日目にトルブタミド 500 mg を単回経口投与した場合、トルブタミド (CYP2C9 基質) の AUC は 4 日目に 23%, 8 日目に 28%, 15 日目に 15%低下した。 経口避妊薬：アプレピタント 100 mg カプセル剤を 1 日 1 回 14 日間投与し、これにエチニルエストラジオール 35 µg とノルエチンドロン 1 mg を含む経口避妊薬を併用すると、エチニルエストラジオールの AUC は 43%, ノルエチンドロンの AUC は 8%低下した。 別の試験で、エチニルエストラジオールとノルエチンドロンを含む経口避妊薬を 1 日目から 21 日まで投与し、これに併用して EMEND を 8 日目に 125 mg, 9 日目および 10 日目に 80 mg/日、オンダンセトロンを 8 日目に 32 mg 静脈内投与、デキサメタゾン を 8 日目に 12 mg, 9, 10 および 11 日目に 8 mg/日経口投与した。本試験でエチニルエストラジオールの AUC は 10 日目に 19%低下し、9 日目～21 日目までの間にエチニルエストラジオールの濃度トラフ値に 64% もの低下が認められた。10 日目のノルエチンドロンの AUC に対する EMEND の影響は認められなかったが、9 日目～21 日目までの間にノルエチンドロンの濃度トラフ値に 60%もの低下が認められた。EMEND の投与中および投与終了後 28 日間はホルモン避妊法の効果が低減することもある。EMEND 投与中および投与終了後 1 カ月間は、代わりの避妊法または補助的避妊法を使用すること。 術後の悪心・嘔吐に対する 40 mg 単回投与については臨床試験で検討していないが、排卵と EMEND の投与時期の関係によっては、避妊に失敗する恐れがある。従って、EMEND 投与中および投与終了後 1 カ月間は、代わりの避妊法または補助的避妊法を使用すること。 ミダゾラム：EMEND を 1 日目に 125 mg, 2～5 日目に 80 mg/日を投与する治療法の 1 日目および 5 日目に高感受性 CYP3A4 基質のミダゾラム 2 mg を経口投与した場合、ミダゾラムの AUC は 1 日目に 2.3 倍, 5 日目に 3.3 倍増大した。EMEND (125/80 mg の用法・用量) を併用する場合は、ミダゾラムのほか、CYP3A4 によって代謝されるベンゾジアゼピン類 (アルプラゾラム, トリアゾラム) の血漿中濃度が上昇する可能性を考慮すること。ミダゾラム 2 mg 単回経口投与を EMEND 40 mg 単回投与と併用した場合、1 日目のミダゾラムの AUC は 1.2 倍に上昇したが、こうした作用は臨床的に重要とは考えられなかった。 ミダゾラムの静脈内投与を使用した別の試験では、1 日目に EMEND 125 mg を, 2 および 3 日目に 80 mg/日を投与し、EMEND の 3 日間療法の投与前ならびに 4 日目, 8 日目および 15 日目にミダゾラム 2 mg を静脈内投与した。この結果、1～3 日目の EMEND の投与時に比してミダゾラムの AUC は 4 日目に 25%増大し、8 日目に 19%低下した。こうした作用は臨床的に重要とは考えられなかった。15 日目のミダゾラムの AUC はベースライン時の AUC とほぼ等しかった。 ミダゾラムの静脈内投与と EMEND の追加の併用試験が実施された。EMEND 125 mg 単回経口投与の 1 時間後にミダゾラム 2 mg 静脈内投与を行った。ミダゾラムの血漿中濃度の AUC は 1.5 倍に上昇した。臨床環境 (例えば高齢者の場合)、または患者モニタリングの程度によっては、EMEND の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する 125/80 mg の用法・用量と併用する場合、ミダゾラムの静脈内投与の用量調節が必要と考えられる。 アプレピタントの薬物動態に対する他剤の作用 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 EMEND を併用するとアプレピタントの血漿中濃度が上昇することがある。このため、EMEND と強力な CYP3A4 阻害剤 (例：ケトコナゾール, イトラコナゾール, ネファゾドン, トロレアンドマイシン, クラリスロマイシン, リトナビル, ネルフィナビル) との併用は慎重に行うこと。EMEND と中程度の CYP3A4 阻害物質 (例：ジルチアゼム) を併用した場合も、血漿中アプレピタント濃度は 2 倍に上昇するため、併用は慎重に行うこと。 アプレピタントは CYP3A4 の基質であるため、CYP3A4 活性を強力に誘導する薬剤 (例：リファンピシン, カルバマゼピン, フェニトイン) を EMEND と併用すると、アプレピタントの血漿中濃度が低下し、EMEND の効果が低減する可能性がある。 ケトコナゾール：強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg/日の 10 日間療法の 5 日目に EMEND 125 mg を単回投与したところ、アプレピタントの AUC は約 5 倍に増大し、平均終末半減期は約 3 倍に増大した。EMEND を強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合は慎重に行うこと。 リファンピシン：強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg/日の 14 日間療法の 9 日目に EMEND 375 mg を単回投与したところ、アプレピタントの AUC は約 1/11 に減少し、平均終末半減期は約 1/3 に短縮した。 CYP3A4 活性を誘導する薬剤を EMEND と併用すると、アプレピタントの血漿中濃度が低下し、EMEND の効果が低減する可能性がある。 その他の相互作用 ジルチアゼム：軽症から中等症の高血圧の患者に対してジルチアゼム 120 mg の 1 日 3 回投与と 230 mg カプセル製剤と等価のアプレピタント錠剤の 1 日 1 回投与を 5 日間併用したところ、アプレピタントの AUC が 2 倍に増大し、同時にジルチアゼムの AUC も 1.7 倍に増大した。こうした薬物動態作用の変化による心電図、心拍数または血圧に関してジルチアゼム単独投与時の変化を上回る臨床的に重要な変化は引き起こされなかった。 パロキセチン：パロキセチン 20 mg の 1 日 1 回投与と 85 mg または 170 mg カプセル製剤と等価のアプレピタント錠剤を併用したところ、アプレピタントおよびパロキセチンのいずれも AUC が約 25%低下し、Cmax が約 20%低下した。 がん原性、変異原性、受胎能の低下 アプレピタントの 2 年間投与によるがん原性試験を、Sprague-Dawley ラットおよび CD-1 マウスを用いて実施した。ラットのがん原性試験では、0.05 から 1000 mg/kg で 1 日 2 回経口投与した。最高用量では、ヒトにおける推奨用量 125 mg/日での曝露量 (AUC_{0-24hr} = 19.6 µg・hr/mL) の 0.7～1.6 倍の全身曝露 (血漿 AUC_{0-24h}) が得られた。アプレピタントを 5 から 1000 mg/kg で 1 日 2 回経口投与した場合、雄ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫および甲状腺濾胞細胞腺癌の発生増加が認められた。雌ラットでは、5 から 1000 mg/kg の 1 日 2 回経口投与で肝細胞腺腫の発生増加、125 から 1000 mg/kg の 1 日 2 回経口投与で肝細胞癌および甲状腺濾胞細胞腺腫の発生増加が認められた。マウスのがん原性試験では、2.5 から 2000 mg/kg/日で経口投与した。最高用量では、ヒトにおける推奨用量での曝露量の約 2.8～3.6 倍の全身曝露が得られた。雄マウスの 125 mg/kg/日および 500 mg/kg/日では、アプレピタント投与により皮膚線維肉腫の発生が認められた。 アプレピタントは Ames 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、ラット肝細胞を用いた DNA 鎖切断試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験およびマウス小核試験において遺伝毒性がないことが明らかにされた。 アプレピタントは最大投与可能量である 1000 mg/kg の 1 日 2 回投与により、雌雄いずれのラットの受胎能および一般生殖能に影響を及ぼさなかった (1000 mg/kg の 1 日 2 回投与により得られた曝露量は、雄ラットではヒトにおける推奨用量での曝露量よりも低く、雌ラットではヒトにおける曝露量の約 1.6 倍であった)。
--------------------------------	--

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その 4）

使用上の注意

(つづき)

妊婦 催奇形性：カテゴリ-B

生殖発生毒性試験は、ラットで最高 1000 mg/kg 1 日 2 回の経口投与（血漿中 AUC_{0-24hr} が 31.3 μ g・hr/mL、ヒトの推奨用量における曝露の約 1.6 倍）およびウサギで最高 25 mg/kg/日の経口投与（血漿中 AUC_{0-24hr} が 26.9 μ g・hr/mL、ヒトの推奨用量における曝露の約 1.4 倍）で実施され、アプレビタントによる生殖機能や胎児に対する毒性は認められなかった。しかし、妊婦を対象とした適切な比較対照試験は実施していない。動物による生殖発生毒性試験はヒトにおける作用を必ずしも反映する訳ではないため、妊婦による EMEND の使用は、明らかに必要と判断される場合に限ること。

授乳婦

アプレビタントは授乳ラットの母乳中に移行する。本剤がヒトの母乳に移行するかどうかは不明である。ヒトの母乳に移行する薬物は多いうえ、EMEND が乳児に有害に作用する可能性があり、また齧歯類を用いたがん原性試験において発がん性が認められているため、母親にとっての本剤の重要性を考慮して授乳の中止か投薬の中止を検討すること。

小児への投与

小児患者での EMEND の安全性および有効性は確立されていない。

高齢者への投与

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした 2 つの適切な比較対照試験において、EMEND を投与された 544 例中 31% が 65 歳以上であり、5% が 75 歳以上であった。術後の悪心・嘔吐を対象とした適切な比較対照試験において、EMEND を投与された 1120 例中 7% が 65 歳以上であり、2% が 75 歳以上であった。これらの被験者と若年者間で、有効性および安全性に差異はなかった。一部の高齢患者では感受性が高い可能性があることを否定することはできないが、高齢患者での用量調整は不要である。

副作用

およそ 4400 例を対象にアプレビタントの総合的な安全性を評価した。

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐

高度催吐性癌化学療法

高度催吐性癌化学療法を受けている患者を対象とした 2 つの適切な比較対照試験で、544 例に癌化学療法の初回コースにアプレビタントを投与した。このうち 413 例は反復コースの癌化学療法（最大 6 コース）を継続した。オンダンセトロンおよびデキサメタゾンに EMEND を併用したところ、忍容性は全般に良好であった。これらの臨床試験で報告された有害事象（臨床所見）のほとんどは軽度から中等度と判断された。

初回コースでは、報告された有害事象（臨床所見）は標準治療群で約 68% であったのに対して、アプレビタント群では約 69% であった。表 1 に、3% 以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）の発現頻度を示した。

表 1 高度催吐性癌化学療法を受けている患者における有害事象（臨床所見）の発現頻度（3% 以上、初回コース）

	アプレビタント群 (N=544)	標準治療群 (N=550)
全身障害および部位不明の障害		
腹痛	4.6	3.3
無力症／疲労	17.8	11.8
脱水	5.9	5.1
浮動性めまい	6.6	4.4
発熱	2.9	3.5
粘膜障害	2.6	3.1
消化器障害		
便秘	10.3	12.2
下痢	10.3	7.5
心窩部不快感	4.0	3.1
胃炎	4.2	3.1
胸やけ	5.3	4.9
悪心	12.7	11.8
嘔吐	7.5	7.6
眼、耳、鼻および咽喉障害		
耳鳴	3.7	3.8
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	3.1	2.9
代謝および栄養障害		
食欲不振	10.1	9.5
神経系障害		
頭痛	8.5	8.7
不眠症	2.9	3.1
呼吸器系		
しゃっくり	10.8	5.6

また、高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の臨床試験において、因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象（臨床所見）として徐脈、失見当識、穿孔性十二指腸潰瘍が個別に報告されている。

中等度催吐性癌化学療法

中等度催吐性癌化学療法を受けている患者を対象とした適切な比較対照試験で、438 例に癌化学療法の初回コースにアプレビタントを投与した。このうち 385 例は反復コースの癌化学療法（最大 4 コース）を継続した。

初回コースで報告された有害事象（臨床所見）は標準治療群で約 75% であったのに対して、アプレビタント群では約 73% であった。中等度催吐性癌化学療法を対象とした試験における有害事象（臨床所見）プロファイルは、高度催吐性癌化学療法と同程度であった。表 2 に、3% 以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）の発現率を示した。

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その 5）

副作用 (つづき)	表 2 中等度催吐性癌化学療法を受けている患者における有害事象（臨床所見）の発現率（3%以上，初回コース）		
		アブレビタント群 (N=438)	標準治療群 (N=428)
	血液およびリンパ系障害		
	好中球減少症	8.9	8.4
	代謝および栄養障害		
	食欲不振	4.3	5.8
	精神障害		
	不眠症	4.1	5.6
	神経系障害		
	浮動性めまい	3.4	4.2
	頭痛	16.4	16.4
	血管障害		
	ほてり	3.0	1.4
	呼吸器，胸郭および縦隔障害		
	咽喉頭疼痛	3.0	2.3
	胃腸障害		
	便秘	12.3	18.0
	下痢	5.5	6.3
	消化不良	8.4	4.9
	悪心	7.1	7.5
	口内炎	5.3	4.4
	皮膚および皮下組織障害		
	脱毛症	24.0	22.2
	全身障害および投与局所様態		
	無力症	3.4	3.7
	疲労	21.9	21.5
	粘膜の炎症	2.5	3.5
	また，中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の臨床試験において，因果関係の有無に関わらず，重篤な有害事象（臨床所見）として脱水，腸炎，発熱性好中球減少症，高血圧，感覚鈍麻，好中球減少性敗血症，肺炎および洞性頻脈が個別に報告されている。 高度および中等度催吐性癌化学療法 以下に，因果関係の有無に関わらず，アブレビタント群において発現率が 0.5%より高く，標準治療群より発現率が高かった有害事象（臨床所見）を示す。 感染症および寄生虫症：カンジダ症，単純ヘルペス，下気道感染，咽頭炎，敗血症性ショック，上気道感染，尿道感染 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：悪性新生物，肺非小細胞癌 血液およびリンパ系障害：貧血，発熱性好中球減少症，血小板減少症 代謝および栄養障害：食欲減退，糖尿病，低カリウム血症 精神障害：不安障害，錯乱，うつ病 神経系障害：末梢性ニューロパシー，感覚ニューロパシー，味覚障害，振戦 眼障害：結膜炎 心臓障害：心筋梗塞，動悸，頻脈 血管障害：深部静脈血栓症，潮紅，高血圧，低血圧 呼吸器，胸郭および縦隔障害：咳嗽，呼吸困難，鼻汁分泌，肺臓炎，肺塞栓症，呼吸不全，発声障害 胃腸障害：胃酸逆流，嚥下障害，口内乾燥，味覚異常，嚥下障害，おくび，鼓腸，便秘，唾液増加 皮膚および皮下組織障害：さ瘡，発汗，発疹 筋骨格系および結合組織障害：関節痛，背部痛，筋力低下，筋骨格痛，筋痛 腎および尿路障害：排尿困難，腎機能不全 生殖系および乳房障害：骨盤痛 全身障害および投与局所様態：浮腫，倦怠感，悪寒 臨床検査：体重減少 有害事象（臨床検査値） 表 3 に，高度催吐性癌化学療法を受けている患者で 3%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）の発現率を示した。 表 3 高度催吐性癌化学療法を受けている患者における有害事象（臨床検査値）の発現率（3%以上，初回コース）		
		アブレビタント群 (N=544)	標準治療群 (N=550)
	ALT 増加	6.0	4.3
	AST 増加	3.0	1.3
	血中尿素窒素増加	4.7	3.5
	血清クレアチニン増加	3.7	4.3
	蛋白尿	6.8	5.3

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その 6）

副作用
(つづき)

因果関係の有無に関わらず、アプレピタント群において発現率が 0.5%より高く、標準治療群より高かった有害事象（臨床検査値）は、アルカリホスファターゼ増加、高血糖、低ナトリウム血症、白血球増加、赤血球尿、白血球尿であった。

AST および ALT 増加の有害事象（臨床検査値）は一般に軽度であり、一過性であった。

中等度催吐性癌化学療法の臨床試験の初回コースにおいて 3%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）は、アプレピタント群および標準治療群においてそれぞれ次の通りであった：ヘモグロビン減少（2.3%, 4.7%）、白血球数減少（9.3%, 9.0%）。

癌化学療法の 6 コースまでの反復コースにおける有害事象（臨床検査値）プロファイルは初回コースとほぼ同様であった。

重篤な有害事象（臨床検査値）として、他の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を対象とした試験においてアプレピタントを投与された患者で、スティーブンス・ジョンソン症候群が報告されている。

術後の悪心・嘔吐

全身麻酔を施行された患者を対象とした適切な比較対照試験において、564 例の患者にアプレピタント 40 mg が経口投与され、538 例の患者に 4 mg のオンダンセトロンが静脈内投与された。EMEND の忍容性は良好であった。報告された有害事象のほとんどは軽度から中等度と判断された。

有害事象（臨床所見）の発現率はオンダンセトロン群においては約 64%であったのに対して、アプレピタント群で約 60%であった。表 4 に、3%以上の頻度で認められた有害事象（臨床所見）の発現頻度を示した。

	アプレピタント群 (N=564)	オンダンセトロン群 (N=538)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	2.3	3.2
血液およびリンパ系障害		
貧血	3.0	4.3
精神障害		
不眠症	2.1	3.3
神経系障害		
頭痛	5.0	6.5
心臓障害		
徐脈	4.4	3.9
血管障害		
高血圧	2.1	3.2
低血圧	5.7	4.6
胃腸障害		
便秘	8.5	7.6
鼓腸	4.1	5.8
悪心	8.5	8.6
嘔吐	2.5	3.9
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	7.6	8.4
全身障害および投与局所様態		
発熱	5.9	10.6

以下に、因果関係の有無に関わらず、アプレピタント群において発現率が 0.5%より高く、オンダンセトロン群より発現率が高かった有害事象（臨床所見）を示す。

感染症および寄生虫症：術後感染

代謝および栄養障害：低カリウム血症、血流量減少症

神経系障害：浮動性めまい、感覚麻痺、失神

血管障害：血腫

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、呼吸抑制

胃腸障害：腹痛、上腹部痛、口内乾燥、消化不良

皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹

全身障害および投与局所様態：低体温、疼痛

臨床検査：血圧低下

傷害、中毒および処置合併症：術中出血、創し開

術後の悪心・嘔吐に対し、アプレピタント 40 mg を投与された患者において、0.5%以下の頻度で発現したその他の有害事象（臨床所見）は以下の通りであった。

神経系傷害：構語障害、感覚障害

眼障害：縮瞳、視力低下

呼吸器、胸郭および縦隔障害：喘鳴

全身障害および投与局所様態：腸雑音異常、胃不快感

術後の悪心・嘔吐を対象とした臨床試験でアプレピタント 40 mg を投与された患者において、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発現しなかった。

表 1.6-2 米国添付文書の概略（その 7）

副作用 (つづき)	有害事象（臨床検査値） 全身麻酔を施行された患者において 3%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）はヘモグロビン減少（アプレビタント 40 mg 群で 3.8%，オンダンセトロン群で 4.2%）1 種類であった。 以下に，因果関係の有無に関わらず，アプレビタント群において発現率が 0.5%より高く，オンダンセトロン群より発現率が高かった有害事象（臨床検査値）を示す：血中アルブミン減少，血中ビリルビン増加，血中ブドウ糖増加，血中カリウム減少，尿中ブドウ糖陽性 ALT 増加の有害事象（臨床検査値）の発現率は，アプレビタント群で 1.1%，オンダンセトロン群で 1.0%であり，同程度であった。 その他の試験 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐，術後の悪心・嘔吐以外を対象とした試験においてアプレビタントを投与された患者において，重篤な有害事象として血管浮腫および蕁麻疹が報告されている。 製造販売後調査 下記の有害事象はアプレビタントの製造販売後に認められた。これらの有害事象は母数が不確定な集団から自発的に報告されたものであるため，一般的にそれらの有害事象の頻度や因果関係について見極めることはできない。 皮膚および皮下組織障害：そう痒症，発疹，蕁麻疹 免疫系障害：アナフィラキシー反応を含む過敏症反応
過量投与	EMEND の過量投与の処置に関して特筆すべき情報はない。アプレビタント最大 600 mg の単回投与の忍容性は健康な被験者では全般に良好であった。抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐以外を対象とした試験で患者にアプレビタント 375 mg を 1 日 1 回最大 42 日間投与したところ，アプレビタントの忍容性は全般に良好であった。癌患者 33 例に対して 1 日目にアプレビタント 375 mg を単回投与し，2～5 日目に 250 mg を 1 日 1 回投与したところ，忍容性は全般に良好であった。 アプレビタント 1440 mg を服用した患者 1 例に傾眠状態および頭痛が発現した。 過量投与が発生した場合は EMEND の投与を中止し，一般的な対処療法とモニタリングを行う。アプレビタントには制吐作用があるため，薬物による嘔吐の誘導は効果がないと考えられる。 アプレビタントは血液透析では除去できない。
添付文書の 作成年月日	2008 年 4 月

Capsules**EMEND™
(aprepitant, MSD)****MANDATORY SECTION****I. THERAPEUTIC CLASS**

EMEND* (aprepitant, MSD), is a substance P neurokinin 1 (NK₁) receptor antagonist.

II. INDICATIONS

EMEND, in combination with other antiemetic agents, is indicated for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of:

- highly emetogenic cancer chemotherapy (see DOSAGE AND ADMINISTRATION)
- moderately emetogenic cancer chemotherapy (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

EMEND is indicated for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

III. DOSAGE AND ADMINISTRATION***PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING***

EMEND (aprepitant) is available as capsules for oral administration.

EMEND is given for 3 days as part of a regimen that includes a corticosteroid and a 5-HT₃ antagonist. The recommended dose of EMEND is 125 mg orally 1 hour prior to chemotherapy treatment (Day 1) and 80 mg orally once daily in the morning on Days 2 and 3.

TRADEMARK (fosaprepitant) for intravenous administration is also available. It is a lyophilized prodrug of aprepitant containing polysorbate 80 (PS80) and may be substituted for oral EMEND (125 mg), 30 minutes prior to chemotherapy, on Day 1 only of the CINV regimen as an infusion administered over 15 minutes.

In clinical studies, the following regimen was used for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy:

* TRADEMARK of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., 08889 USA
Copyright © 2007 MERCK & CO., Inc.

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
EMEND*	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none
Dexamethasone**	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally
Ondansetron [†]	32 mg IV	none	none	none

*EMEND was administered orally 1 hour prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 and 3.

**Dexamethasone was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 through 4. The dose of dexamethasone was chosen to account for drug interactions.

[†]Ondansetron was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1.

In a clinical study, the following regimen was used for the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy:

	Day 1	Day 2	Day 3
EMEND*	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally
Dexamethasone**	12 mg orally	none	none
Ondansetron [†]	2 x 8 mg orally	none	none

*EMEND was administered orally 1 hour prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 and 3.

**Dexamethasone was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone was chosen to account for drug interactions.

[†]Ondansetron 8-mg capsule was administered 30 to 60 minutes prior to chemotherapy treatment and one 8-mg capsule was administered 8 hours after the first dose on Day 1.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

The recommended oral dosage of EMEND is 40 mg within 3 hours prior to induction of anesthesia.

GENERAL INFORMATION

See DRUG INTERACTIONS for additional information on the administration of EMEND with corticosteroids.

Refer to the full prescribing information for coadministered antiemetic agents.

EMEND may be taken with or without food.

No dosage adjustment is necessary for the elderly.

No dosage adjustment is necessary based on gender or race.

No dosage adjustment is necessary for patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min) or for patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis.

No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 9). There are no clinical data in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9).

IV. CONTRAINDICATIONS

EMEND is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of the product.

EMEND should not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. Dose-dependent inhibition of cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) by aprepitant could result in elevated plasma concentrations of these drugs, potentially causing serious or life-threatening reactions (see DRUG INTERACTIONS).

V. PRECAUTIONS

EMEND, a dose-dependent inhibitor of CYP3A4, should be used with caution in patients receiving concomitant orally administered medicinal products that are primarily metabolized through CYP3A4; some chemotherapy agents are metabolized by CYP3A4 (see DRUG INTERACTIONS). Moderate inhibition of CYP3A4 by aprepitant, 125 mg/80 mg regimen, could result in elevated plasma concentrations of these concomitant medicinal products administered orally (see DRUG INTERACTIONS). Weak inhibition of CYP3A4 by a single 40 mg dose of aprepitant is not expected to alter the plasma concentrations of these concomitant medicinal products to a clinically significant degree. The effect of EMEND on the pharmacokinetics of orally administered CYP3A4 substrates is greater than the effect of EMEND on the pharmacokinetics of intravenously administered CYP3A4 substrates (see DRUG INTERACTIONS).

Coadministration of EMEND with warfarin may result in a clinically significant decrease in International Normalized Ratio (INR) of prothrombin time. In patients on chronic warfarin therapy, the INR should be closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting (see DRUG INTERACTIONS).

The efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days after administration of EMEND may be reduced. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND (see DRUG INTERACTIONS).

VI. PREGNANCY

[For alternative version, see Section XXI.]

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. EMEND should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and the fetus.

VII. NURSING MOTHERS

Aprepitant is excreted in the milk of lactating rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the possible adverse effects of EMEND on nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

VIII. PEDIATRIC USE

Safety and effectiveness of EMEND in pediatric patients have not been established.

IX. USE IN THE ELDERLY

[For alternative version, see Section XXIII.]

In clinical studies, the efficacy and safety of EMEND in the elderly (≥ 65 years) were comparable to those seen in younger patients (< 65 years). No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

X. DRUG INTERACTIONS

Aprepitant is a substrate, a weak-to-moderate (dose-dependent) inhibitor, and an inducer of CYP3A4. Aprepitant is also an inducer of CYP2C9.

Effect of aprepitant on the pharmacokinetics of other agents

As a weak (40 mg) to moderate (125 mg/80 mg) inhibitor of CYP3A4, aprepitant can increase plasma concentrations of orally coadministered medicinal products that are metabolized through CYP3A4. Aprepitant (40 mg and 125 mg/80 mg) can increase plasma concentrations of intravenously coadministered medicinal products metabolized through CYP3A4 to a lesser extent.

EMEND should not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. Dose-dependent inhibition of CYP3A4 by aprepitant could result in elevated plasma concentrations of these drugs, potentially causing serious or life-threatening reactions (see CONTRAINDICATIONS).

Aprepitant has been shown to induce the metabolism of S(-) warfarin and tolbutamide, which are metabolized through CYP2C9. Coadministration of EMEND with these drugs or other drugs that are known to be metabolized by CYP2C9, such as phenytoin, may result in lower plasma concentrations of these drugs.

EMEND is unlikely to interact with drugs that are substrates for the P-glycoprotein transporter, as demonstrated by the lack of interaction of EMEND with digoxin in a clinical drug interaction study.

5-HT₃ antagonists: In clinical drug interaction studies, aprepitant did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of ondansetron, granisetron, or hydrodolasetron (the active metabolite of dolasetron).

Corticosteroids:

Dexamethasone: EMEND, when given as a regimen of 125 mg with dexamethasone coadministered orally as 20 mg on Day 1, and EMEND when given as 80 mg/day with dexamethasone coadministered orally as 8 mg on Days 2 through 5, increased the AUC of dexamethasone, a CYP3A4 substrate by 2.2-fold, on Days 1 and 5. The usual oral dexamethasone doses should be reduced by approximately 50% when coadministered with EMEND (125 mg/80 mg regimen), to achieve exposures of dexamethasone similar to those obtained when it is given without EMEND. The daily dose of dexamethasone administered in

clinical chemotherapy induced nausea and vomiting studies with EMEND reflects an approximate 50% reduction of the dose of dexamethasone (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). A single dose of EMEND (40 mg), when coadministered with a single oral dose of dexamethasone 20 mg, increased the AUC of dexamethasone by 1.45-fold. Therefore, no dose adjustment is recommended.

Methylprednisolone: EMEND, when given as a regimen of 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, increased the AUC of methylprednisolone, a CYP3A4 substrate, by 1.3-fold on Day 1 and by 2.5-fold on Day 3, when methylprednisolone was coadministered intravenously as 125 mg on Day 1 and orally as 40 mg on Days 2 and 3. The usual IV methylprednisolone dose should be reduced by approximately 25%, and the usual oral methylprednisolone dose should be reduced by approximately 50% when coadministered with EMEND (125 mg/80 mg regimen), to achieve exposures of methylprednisolone similar to those obtained when it is given without EMEND. Although the concomitant administration of methylprednisolone with the single 40 mg dose of aprepitant has not been studied, a single 40 mg dose of EMEND produces a weak inhibition of CYP3A4 (based on midazolam interaction study) and it is not expected to alter the plasma concentrations of methylprednisolone to a clinically significant degree. Therefore, no dose adjustment is recommended.

Chemotherapeutic agents: In clinical studies, EMEND (125 mg/80 mg regimen) was administered with the following chemotherapeutic agents metabolized primarily or in part by CYP3A4: etoposide, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel. The doses of these agents were not adjusted to account for potential drug interactions.

Docetaxel: In a separate pharmacokinetic study, EMEND (125 mg/80 mg regimen) did not influence the pharmacokinetics of docetaxel.

Vinorelbine: In a separate pharmacokinetic study, EMEND (125 mg/80 mg regimen) did not influence the pharmacokinetics of vinorelbine.

Warfarin: A single 125-mg dose of EMEND was administered on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 to healthy subjects who were stabilized on chronic warfarin therapy. Although there was no effect of EMEND on the plasma AUC of R(+) or S(-) warfarin determined on Day 3, there was a 34% decrease in S(-) warfarin (a CYP2C9 substrate) trough concentration accompanied by a 14% decrease in the prothrombin time (reported as International Normalized Ratio or INR) 5 days after completion of dosing with EMEND. In patients on chronic warfarin therapy, the prothrombin time (INR) should be closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Tolbutamide: EMEND, when given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, decreased the AUC of tolbutamide (a CYP2C9 substrate) by 23% on Day 4, 28% on Day 8, and 15% on Day 15, when a single dose of tolbutamide 500 mg was administered orally prior to the administration of the 3-day regimen of EMEND and on Days 4, 8, and 15.

EMEND, when given as a 40-mg single oral dose on Day 1, decreased the AUC of tolbutamide (a CYP2C9 substrate) by 8% on Day 2, 16% on Day 4, 15% on Day 8, and 10% on Day 15, when a single dose of tolbutamide 500 mg was administered orally prior to the administration of EMEND 40 mg and on Days 2, 4, 8, and 15. This effect was not considered clinically important.

Oral contraceptives: Aprepitant, when given once daily for 14 days as a 100-mg capsule with an oral contraceptive containing 35 mcg of ethinyl estradiol and 1 mg of norethindrone, decreased the AUC of ethinyl estradiol by 43%, and decreased the AUC of norethindrone by 8%.

In another study, a single dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone was administered on Days 1 through 21 with EMEND, given as a regimen of 125 mg on Day 8 and 80 mg/day on Days 9 and 10 with ondansetron 32 mg IV on Day 8 and oral dexamethasone given as 12 mg on Day 8 and 8 mg/day on Days 9, 10, and 11. In the study, the AUC of ethinyl estradiol decreased by 19% on Day 10 and there was as much as a 64% decrease in ethinyl estradiol trough concentrations during Days 9 through 21. While there was no effect of EMEND on the AUC of norethindrone on Day 10, there was as much as a 60% decrease in norethindrone trough concentrations during Days 9 through 21.

In another study, a single dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate (which is converted to norelgestromin) was administered on Days 1 through 21, and EMEND 40 mg was given on Day 8. In the study, the AUC of ethinyl estradiol decreased by 4% and 29% on Day 8 and Day 12, respectively, while the AUC of norelgestromin increased by 18% on Day 8 and decreased by 10% on Day 12. In addition, the trough concentrations of ethinyl estradiol and norelgestromin on Days 8 through 21 were generally lower following coadministration of the oral contraceptive with EMEND 40 mg on Day 8 compared to the trough levels following administration of the oral contraceptive alone.

The efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days after administration of EMEND may be reduced. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND.

Midazolam: EMEND increased the AUC of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, by 2.3-fold on Day 1 and 3.3-fold on Day 5, when a single oral dose of midazolam 2 mg was coadministered on Day 1 and Day 5 of a regimen of EMEND 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 through 5. The potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolized via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) should be considered when coadministering these agents with EMEND (125 mg/80 mg). A single dose of EMEND (40 mg) increased the AUC of midazolam by 1.2-fold on Day 1, when a single oral dose of midazolam 2 mg was coadministered on Day 1 with EMEND 40 mg; this effect was not considered clinically important.

In another study with intravenous administration of midazolam, EMEND was given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, and midazolam 2 mg IV was given prior to the administration of the 3-day regimen of EMEND and on Days 4, 8, and 15. EMEND increased the AUC of midazolam by 25% on Day 4 and decreased the AUC of midazolam by 19% on Day 8 relative to the dosing of EMEND on Days 1 through 3. These effects were not considered clinically important. The AUC of midazolam on Day 15 was similar to that observed at baseline.

An additional study was completed with intravenous administration of midazolam and EMEND. Intravenous midazolam 2 mg was given 1 hour after oral administration of a single dose of EMEND 125 mg. The plasma AUC of midazolam was increased by 1.5-fold. This effect was not considered clinically important.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of aprepitant

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of EMEND with drugs that inhibit CYP3A4 activity may result in increased plasma concentrations of aprepitant. Consequently, concomitant administration of EMEND with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole) should be approached cautiously; but concomitant administration of EMEND with moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., diltiazem) does not result in clinically meaningful changes in plasma concentrations of aprepitant.

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of EMEND with drugs that strongly induce CYP3A4 activity (e.g., rifampin) may result in reduced plasma concentrations of aprepitant that may result in decreased efficacy of EMEND.

Ketoconazole: When a single 125-mg dose of EMEND was administered on Day 5 of a 10-day regimen of 400 mg/day of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, the AUC of aprepitant increased approximately 5-fold and the mean terminal half-life of aprepitant increased approximately 3-fold. Concomitant administration of EMEND with strong CYP3A4 inhibitors should be approached cautiously.

Rifampin: When a single 375-mg dose of EMEND was administered on Day 9 of a 14-day regimen of 600 mg/day of rifampin, a strong CYP3A4 inducer, the AUC of aprepitant decreased approximately 11-fold and the mean terminal half-life decreased approximately 3-fold. Coadministration of EMEND with drugs that induce CYP3A4 activity may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy of EMEND.

Additional interactions

Diltiazem: In patients with mild to moderate hypertension, administration of aprepitant once daily, as a tablet formulation comparable to 230 mg of the capsule formulation, with diltiazem 120 mg 3 times daily for 5 days, resulted in a 2-fold increase of aprepitant AUC and a simultaneous 1.7-fold increase of diltiazem AUC. These pharmacokinetic effects did not result in clinically meaningful changes in ECG, heart rate, or blood pressure beyond those changes induced by diltiazem alone.

Paroxetine: Coadministration of once daily doses of aprepitant, as a tablet formulation comparable to 85 mg or 170 mg of the capsule formulation, with paroxetine 20 mg once daily, resulted in a decrease in AUC by approximately 25% and C_{max} by approximately 20% of both aprepitant and paroxetine.

XI. SIDE EFFECTS

[For alternative version, see Section XXIV.]

For countries that do not register the 40 mg capsule for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV), use ALTERNATIVE Section XXV.

The overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 4900 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy, 544 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen)

and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 17% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 13% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.4% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experiences reported in patients treated with the aprepitant regimen and greater than standard therapy were: hiccups (4.6%), asthenia/fatigue (2.9%), ALT increased (2.8%), constipation (2.2%), headache (2.2%), and anorexia (2.0%).

Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a well-controlled clinical trial in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy, 438 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 385 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen) and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in this clinical study were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 21% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 20% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 1.1% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.5% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experience reported at a greater incidence in patients treated with the aprepitant regimen than with standard therapy was fatigue (2.5%).

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy

The following drug-related adverse experiences were observed in patients treated with the aprepitant regimen and at a greater incidence than standard therapy:

[Common (>1/100, <1/10) Uncommon (>1/1000, <1/100)]

Infection and infestations:

Uncommon: candidiasis, staphylococcal infection.

Blood and the lymphatic system disorders:

Uncommon: anemia, febrile neutropenia.

Metabolism and nutrition disorders:

Common: anorexia

Uncommon: weight gain, polydipsia.

Psychiatric disorders:

Uncommon: disorientation, euphoria, anxiety.

Nervous system disorders:

Common: headache, dizziness

Uncommon: dream abnormality, cognitive disorder.

Eye disorders:

Uncommon: conjunctivitis.

Ear and labyrinth disorders:

Uncommon: tinnitus.

Cardiac disorders:

Uncommon: bradycardia.

Vascular disorders:

Uncommon: hot flush.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: hiccups

Uncommon: pharyngitis, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation.

Gastrointestinal disorders:

Common: constipation, diarrhea, dyspepsia, eructation

Uncommon: nausea, acid reflux, dysgeusia, epigastric discomfort, obstipation, gastroesophageal reflux disease, perforating duodenal ulcer, vomiting, abdominal pain, dry mouth, enterocolitis, flatulence, stomatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: rash, acne, photosensitivity, hyperhidrosis, oily skin, pruritus, skin lesion.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Uncommon: muscle cramp, myalgia.

Renal and urinary disorders:

Uncommon: polyuria, dysuria, pollakiuria.

General disorders and administration site conditions:

Common: asthenia/fatigue

Uncommon: edema, flushing, chest discomfort, lethargy, thirst.

Investigations:

Common: ALT increased, AST increased

Uncommon: alkaline phosphatase increased, hyperglycemia, microscopic hematuria, hyponatremia, weight decreased.

The adverse experience profiles in the Multiple-Cycle extensions for up to 6 cycles of chemotherapy were generally similar to those observed in Cycle 1.

In another chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) study, Stevens-Johnson syndrome was reported as a serious adverse experience in a patient receiving aprepitant with cancer chemotherapy.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

In well-controlled clinical studies in patients receiving general balanced anesthesia, 564 patients were administered 40 mg aprepitant orally and 538 patients were administered 4 mg ondansetron IV. EMEND was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

Drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 4% of patients treated with 40 mg aprepitant compared with approximately 6% of patients treated with 4 mg ondansetron IV.

The most common drug-related adverse experience reported in patients treated with aprepitant and at a greater incidence than ondansetron was ALT increased (1.1%).

The following drug-related adverse experiences were observed in patients treated with aprepitant and at a greater incidence than ondansetron:

[Common (>1/100, <1/10) Uncommon (>1/1000, <1/100)]

Psychiatric disorders:

Uncommon: insomnia

Nervous system disorders:

Uncommon: dysarthria, hypoaesthesia, sensory disturbance.

Eye disorders:

Uncommon: miosis, visual acuity reduced.

Cardiac disorders:

Uncommon: bradycardia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Uncommon: dyspnoea, wheezing.

Gastrointestinal disorders:

Uncommon: abdominal pain upper, bowel sounds abnormal, dry mouth, nausea, stomach discomfort.

Investigations:

Common: ALT increased

In addition, two serious adverse experiences were reported in postoperative nausea and vomiting clinical studies in patients taking a higher dose of aprepitant: one case of constipation, and one case of subileus.

Other Studies

Angioedema and urticaria were reported as serious adverse experiences in a patient receiving aprepitant in a non-CINV/non-PONV study.

Post-Marketing Experience:

The following adverse reactions have been identified during post-marketing use of aprepitant. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the drug.

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, urticaria

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

XII. OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage with EMEND. Single doses up to 600 mg of aprepitant were generally well tolerated in healthy subjects. Aprepitant was generally well tolerated when administered as 375 mg once daily for up to 42 days to patients in non-CINV studies. In 33 cancer patients, administration of a single 375-mg dose of aprepitant on Day 1 and 250 mg once daily on Days 2 to 5 was generally well tolerated.

Drowsiness and headache were reported in one patient who ingested 1440 mg of aprepitant.

In the event of overdose, EMEND should be discontinued and general supportive treatment and monitoring should be provided. Because of the antiemetic activity of aprepitant, drug-induced emesis may not be effective.

Aprepitant cannot be removed by hemodialysis.

XIII. STORAGE

[To be filled in locally.]

XIV. AVAILABILITY

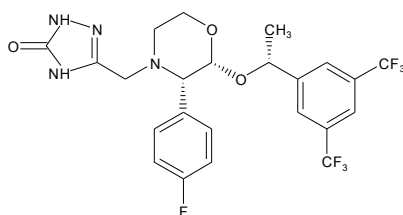
[To be filled in locally.]

OPTIONAL SECTION

XV. CHEMISTRY

Aprepitant is a structurally novel substance P neurokinin 1 (NK₁) receptor antagonist, chemically described as 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

Its empirical formula is C₂₃H₂₁F₇N₄O₃, and its structural formula is:



Aprepitant is a white to off-white crystalline solid, with a molecular weight of 534.43. It is practically insoluble in water. Aprepitant is sparingly soluble in ethanol and isopropyl acetate and slightly soluble in acetonitrile.

XVI. COMPOSITION

XVIa. Active Ingredients

Each capsule of EMEND for oral administration contains either 40 mg, 80 mg or 125 mg of aprepitant.

XVIb. Inactive Ingredients

Each capsule of EMEND contains the following inactive ingredients: sucrose, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose and sodium lauryl sulfate. The capsule shell excipients are gelatin and titanium dioxide, and may contain sodium lauryl sulfate and silicon dioxide. The 40-mg capsule shell also contains yellow ferric oxide, and the 125-mg capsule shell also contains red ferric oxide and yellow ferric oxide.

XVII. CLINICAL PHARMACOLOGY

XVIIa. Mechanism of Action

Aprepitant has a unique mode of action; it is a selective high affinity antagonist at human substance P neurokinin 1 (NK₁) receptors. Counter-screening assays showed that aprepitant was at least 3,000-fold selective for the NK₁ receptor over other enzyme, transporter, ion channel and receptor sites including the dopamine and serotonin receptors that are targets for existing chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) and postoperative nausea and vomiting (PONV) therapies.

NK₁-receptor antagonists have been shown pre-clinically to inhibit emesis induced by cytotoxic chemotherapeutic agents, such as cisplatin, via central actions. Preclinical and human Positron Emission Tomography (PET) studies with aprepitant have shown that it is brain penetrant and occupies brain NK₁ receptors. Preclinical studies show that aprepitant has a long duration of central activity, inhibits both the acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis, and augments the antiemetic activity of the 5-HT₃-receptor antagonist ondansetron and the corticosteroid dexamethasone against cisplatin-induced emesis.

XVIIb. Pharmacokinetics

XVIIb-1. Absorption

The mean absolute oral bioavailability of aprepitant is approximately 60 to 65% and the mean peak plasma concentration (C_{max}) of aprepitant occurred at approximately 4 hours (T_{max}). Oral administration of the capsule with a standard breakfast had no clinically meaningful effect on the bioavailability of aprepitant.

The pharmacokinetics of aprepitant are non-linear across the clinical dose range. In healthy young adults, the increase in $AUC_{0-\infty}$ was 26% greater than dose proportional between 80-mg and 125-mg single doses administered in the fed state. A separate clinical study in healthy young adults demonstrated that there is no clinically important effect of food on the pharmacokinetics of a single 40-mg dose of EMEND.

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 and 3, the AUC_{0-24hr} was approximately 19.5 mcg•hr/mL and 20.1 mcg•hr/mL on Day 1 and Day 3, respectively. The C_{max} of 1.5 mcg/mL and 1.4 mcg/mL were reached in approximately 4 hours (T_{max}) on Day 1 and Day 3, respectively. Following oral administration of a single 40-mg dose of EMEND in the fasted state, the $AUC_{0-\infty}$ was 7.8 mcg•hr/mL, the C_{max} , 0.7 mcg/mL, the T_{max} , 3 hours, and the half-life 9 hours.

XVIIb-2. Distribution

Aprepitant is greater than 95% bound to plasma proteins. The geometric mean apparent volume of distribution at steady state (V_{dss}) is approximately 66 L in humans.

Aprepitant crosses the placenta in rats, and crosses the blood brain barrier in rats and ferrets. PET studies in humans indicate that aprepitant crosses the blood brain barrier (see CLINICAL PHARMACOLOGY, *Mechanism of Action*).

XVIIb-3. Metabolism

Aprepitant undergoes extensive metabolism. In healthy young adults, aprepitant accounts for approximately 24% of the radioactivity in plasma over 72 hours following a single oral 300-mg dose of [¹⁴C]-aprepitant, indicating a substantial presence of metabolites in the plasma. Seven metabolites of aprepitant, which are only weakly active, have been identified in human plasma. The metabolism of aprepitant occurs largely via oxidation at the morpholine ring and its side chains. *In vitro* studies using human liver microsomes indicate that aprepitant is metabolized primarily by CYP3A4 with minor metabolism by CYP1A2 and CYP2C19, and no metabolism by CYP2D6, CYP2C9, or CYP2E1.

XVIIb-4. Elimination

Aprepitant is eliminated primarily by metabolism; aprepitant is not renally excreted. Following administration of a single oral 300-mg dose of [¹⁴C]-aprepitant to healthy subjects, 5% of the radioactivity was recovered in urine and 86% in feces.

The apparent plasma clearance of aprepitant ranged from approximately 60 to 84 mL/min. The apparent terminal half-life ranged from approximately 9 to 13 hours.

XVIIb-5. Characteristics in Patients

Gender

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND, the C_{max} for aprepitant is 16% higher in females as compared with males. The half-life of aprepitant is 25% lower in females as compared with males and its T_{max} occurs at approximately the same time. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment for EMEND is necessary based on gender.

Elderly

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 through 5, the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 21% higher on Day 1 and 36% higher on Day 5 in elderly (≥ 65 years) relative to younger adults. The C_{max} was 10% higher on Day 1 and 24% higher on Day 5 in elderly relative to younger adults. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment for EMEND is necessary in elderly patients.

Pediatric

The pharmacokinetics of EMEND have not been evaluated in patients below 18 years of age.

Race

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND, the AUC_{0-24hr} is approximately 25% and 29% higher in Hispanics as compared with Caucasians and Blacks, respectively. The C_{max} is 22% and 31% higher in Hispanics as compared with Caucasians and Blacks, respectively. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment for EMEND is necessary based on race.

Hepatic Insufficiency

EMEND was well tolerated in patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Following administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 and 3 to patients with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 6), the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 11% lower on Day 1 and 36% lower on Day 3, as compared with healthy subjects given the same regimen. In patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 7 to 9), the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 10% higher on Day 1 and 18% higher on Day 3, as compared with healthy subjects given the same regimen. These differences in AUC_{0-24hr} are not

considered clinically meaningful; therefore, no dosage adjustment for EMEND is necessary in patients with mild to moderate hepatic insufficiency.

There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9).

Renal Insufficiency

A single 240-mg dose of EMEND was administered to patients with severe renal insufficiency ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) and to patients with end stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis.

In patients with severe renal insufficiency, the $\text{AUC}_{0-\infty}$ of total aprepitant (unbound and protein bound) decreased by 21% and C_{max} decreased by 32%, relative to healthy subjects. In patients with ESRD undergoing hemodialysis, the $\text{AUC}_{0-\infty}$ of total aprepitant decreased by 42% and C_{max} decreased by 32%. Due to modest decreases in protein binding of aprepitant in patients with renal disease, the AUC of pharmacologically active unbound drug was not significantly affected in patients with renal insufficiency compared with healthy subjects. Hemodialysis conducted 4 or 48 hours after dosing had no significant effect on the pharmacokinetics of aprepitant; less than 0.2% of the dose was recovered in the dialysate.

No dosage adjustment for EMEND is necessary for patients with severe renal insufficiency or for patients with ESRD undergoing hemodialysis.

XVIIc. Clinical Studies

[For brief version, see Section XXII.]

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

Oral administration of EMEND in combination with ondansetron and dexamethasone has been shown to prevent acute and delayed nausea and vomiting associated with highly and moderately emetogenic chemotherapy in well-controlled clinical studies.

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 multicenter, randomized, parallel, double-blind, controlled clinical studies, the aprepitant regimen was compared with standard therapy in 1094 patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin $\geq 70 \text{ mg/m}^2$. Some patients also received additional chemotherapeutic agents such as gemcitabine, etoposide, fluorouracil, vinorelbine tartrate, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel, or docetaxel. The aprepitant regimen consisted of EMEND 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg on Day 1 and 8 mg once daily on Days 2 through 4. Standard therapy consisted of placebo in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 20 mg on Day 1 and 8 mg twice daily on Days 2 through 4.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the acute phase (0 to 24 hours post-cisplatin treatment), the delayed phase (25 to 120 hours post-cisplatin treatment) and overall (0 to 120 hours post-cisplatin treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on evaluation of the following composite measures:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy)

- complete protection (defined as no emetic episodes, no use of rescue therapy, and a maximum nausea visual analogue scale [VAS] score <25 mm)
- impact of nausea and vomiting on daily life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108).

Efficacy was also based on the following individual efficacy measures:

- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)
- no significant nausea (maximum VAS <25 mm).

The results were evaluated for each individual study and for the 2 studies combined.

A summary of the key study results from the combined analysis is shown in Table 1.

Table 1

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1			
COMPOSITE MEASURES	Aprepitant Regimen* (N = 521) [†] %	Standard Therapy** (N = 524) [†] %	p-Value
Complete Response (no emesis and no rescue therapy)			
Overall [‡]	67.7	47.8	<0.001
Acute phase [§]	86.0	73.2	<0.001
Delayed phase	71.5	51.2	<0.001
Complete Protection (no emesis, no rescue therapy and maximum nausea VAS[¶] <25 mm)			
Overall	59.5	44.9	<0.001
Acute phase	82.4	69.6	<0.001
Delayed phase	63.7	47.8	<0.001
No Impact on Daily Life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108)			
Overall	74.4	63.9	<0.001
INDIVIDUAL MEASURES			
No Emesis (no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)			
Overall	71.9	49.7	<0.001
Acute phase	86.8	74.0	<0.001
Delayed phase	76.2	53.5	<0.001
No Significant Nausea (maximum VAS <25 mm)			
Overall	72.1	64.9	0.014
Delayed phase	74.0	66.9	0.013

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.

**Standard therapy: Placebo plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4.

[†]N: Number of patients who received cisplatin, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[¶]Visual analogue scale (VAS) score range: 0 = no nausea; 100 = nausea as bad as it can be.

In the combined analysis, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response and had complete protection, compared with patients receiving standard therapy. A statistically significant difference in complete response and complete protection was observed in patients receiving the aprepitant regimen during the acute phase and the delayed phase in Cycle 1, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

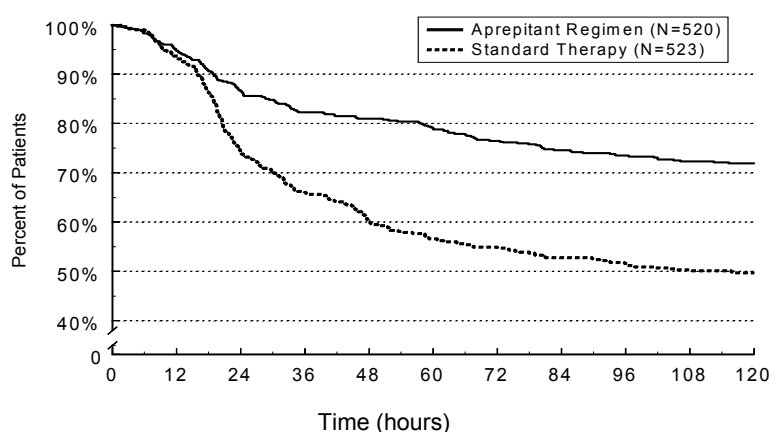
In the combined analysis, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had no emesis, compared with patients receiving standard therapy. A statistically significant difference in no emesis was observed in patients receiving the aprepitant regimen during the acute and delayed phases in Cycle 1, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

Furthermore, in the combined analysis, regardless of use of rescue therapy, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had no significant nausea overall and no significant nausea during the delayed phase, compared with patients receiving standard therapy.

The impact of nausea and vomiting on patients' daily lives was assessed using the Functional Living Index-Emesis (FLIE), a validated patient-reported outcome measure. In the combined analysis, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 reported no impact of nausea and vomiting on daily life, as measured by a FLIE total score >108, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

In the combined analysis, the estimated time to first emesis after initiation of cisplatin treatment was significantly ($p < 0.001$) longer with the aprepitant regimen, and the incidence of first emesis was reduced in the aprepitant regimen group compared with standard therapy group as depicted in Figure 1.

Figure 1: Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time—Cycle 1

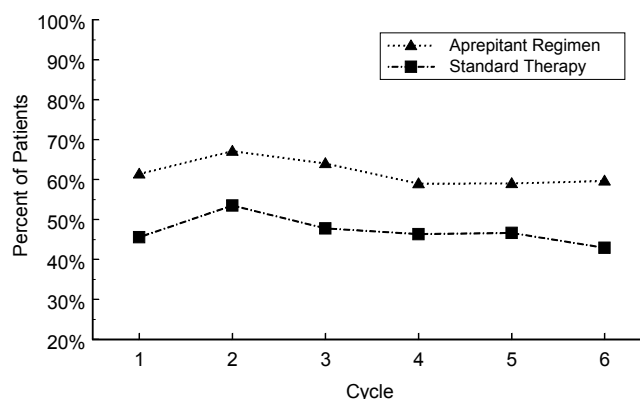


Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.
Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4.

Multiple-Cycle Extension: In the same 2 clinical studies, 851 patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles. The response rates for the endpoint of no emesis and no significant nausea over the 6 cycles of chemotherapy following initiation of cisplatin therapy from the combined analysis are depicted in Figure 2. During Cycles 2 to 6, the endpoint

of no significant nausea was determined by response to a direct question rather than by use of the VAS employed in Cycle 1.

Figure 2: Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy With No Emesis and No Significant Nausea by Treatment Group and Cycle



	N	N	N	N	N	N
Aprepitant Regimen:	516	290	216	140	86	60
Standard Therapy:	522	274	182	115	65	43

Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.

Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4.

Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study, the aprepitant regimen was compared with standard therapy in 866 breast cancer patients receiving a chemotherapy regimen that included cyclophosphamide 750-1500 mg/m²; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m² and doxorubicin (≤60 mg/m²) or epirubicin (≤100 mg/m²). Some patients also received other chemotherapeutic agents such as fluorouracil, methotrexate, docetaxel or paclitaxel. The aprepitant regimen consisted of EMEND 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 in combination with ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1. Standard therapy consisted of placebo in combination with ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1, and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the acute phase (0 to 24 hours post-chemotherapy treatment), the delayed phase (25 to 120 hours post-chemotherapy treatment) and overall (0 to 120 hours post-chemotherapy treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on evaluation of the following composite measures:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy)
- impact of nausea and vomiting on daily life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108).

Efficacy was also based on the following individual efficacy measures:

- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)
- no rescue therapy.

A summary of the key study results is shown in Table 2.

Table 2

**Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy
Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1**

COMPOSITE MEASURES	Aprepitant Regimen* (N = 433) [†] %	Standard Therapy** (N = 424) [†] %	p-Value
Complete Response (no emesis and no rescue therapy)			
Overall [‡]	51	42	0.015
Acute phase [§]	76	69	0.034
Delayed phase	55	49	0.064
No Impact on Daily Life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108)			
Overall	64	56	0.019
INDIVIDUAL MEASURES			
No Emesis			
Overall	76	59	<0.001
Acute phase	88	77	<0.001
Delayed phase	81	69	<0.001
No Rescue Therapy			
Overall	59	56	0.480
Acute phase	83	80	0.366
Delayed phase	63	60	0.407

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.

**Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

[†]N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-chemotherapy treatment.

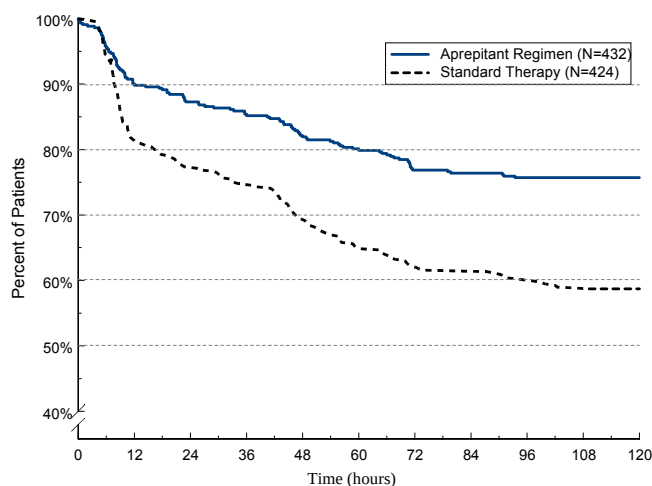
[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-chemotherapy treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-chemotherapy treatment.

In this study, a statistically significantly ($p=0.015$) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (51%) in Cycle 1 had a complete response (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (42%). The unadjusted absolute difference in complete response (8.3%) represents a 20% relative improvement (relative risk ratio = 1.2, aprepitant regimen over standard therapy). A higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response during the acute and delayed phases compared with patients receiving standard therapy.

In this study, the estimated time to first emesis after initiation of chemotherapy treatment was significantly ($p<0.001$) longer with the aprepitant regimen, and the incidence of first emesis was reduced in the aprepitant regimen group compared with the standard therapy group as depicted in Figure 3.

Figure 3: Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time—Cycle 1



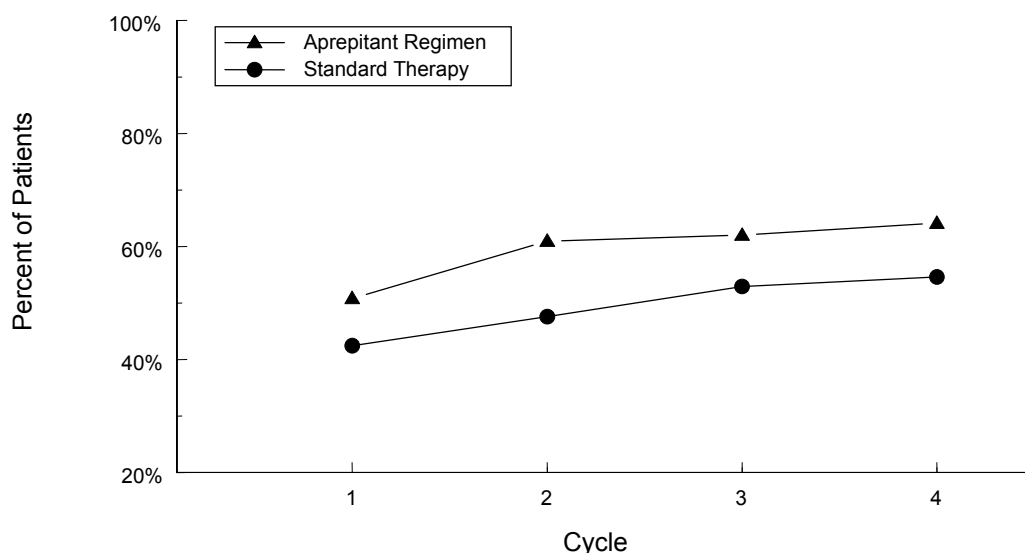
Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.

Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

In this study, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 reported no impact of nausea and vomiting on daily life, as measured by a FLIE total score >108, compared with patients receiving standard therapy.

Multiple-Cycle Extension: A total of 744 patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles. The response rates are depicted in Figure 4.

Figure 4: Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy With No Emesis and No Rescue Therapy by Treatment Group and Cycle



	N	N	N	N
Aprepitant Regimen	433	379	358	343
Standard Therapy	424	355	325	304

Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.

Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

In a multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-group clinical study, aprepitant was compared with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in 892 patients undergoing open abdominal surgery. Patients were randomized to receive 40 mg aprepitant, 125 mg aprepitant, or 4 mg ondansetron. Aprepitant was given orally with 50 mL of water 1 to 3 hours before anesthesia. Ondansetron was given intravenously immediately before induction of anesthesia.

Of the 303 patients who received 40 mg aprepitant, 90.4% were women and 9.6% were men; of these, 47.5% were White, 17.2% Hispanic American, 12.5% Multi-Racial, 10.9% Black, 9.6% Asian, and 2.3% Other. The age of patients treated with 40 mg aprepitant ranged from 19 to 84 years, with a mean age of 46.3 years. Twenty-eight patients were 65 years or older, with 6 patients being 75 years or older.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the 0 to 48 hour period following the end of surgery. Efficacy measures included:

- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (primary)

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (primary)
- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 48 hours following the end of surgery (secondary)
- no use of rescue therapy in the 0 to 24 hours following the end of surgery (exploratory)
- nausea severity (measured on a verbal rating score/VRS) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (exploratory)
- time to first emesis in the 0 to 48 hours following the end of surgery (exploratory)

A closed testing procedure was applied to control the type I error for the primary end points.

The results of the primary and secondary endpoints for 40 mg aprepitant and 4 mg ondansetron are described in Table 3:

Table 3
Percent of Post-Operative Patients Responding by Treatment Group

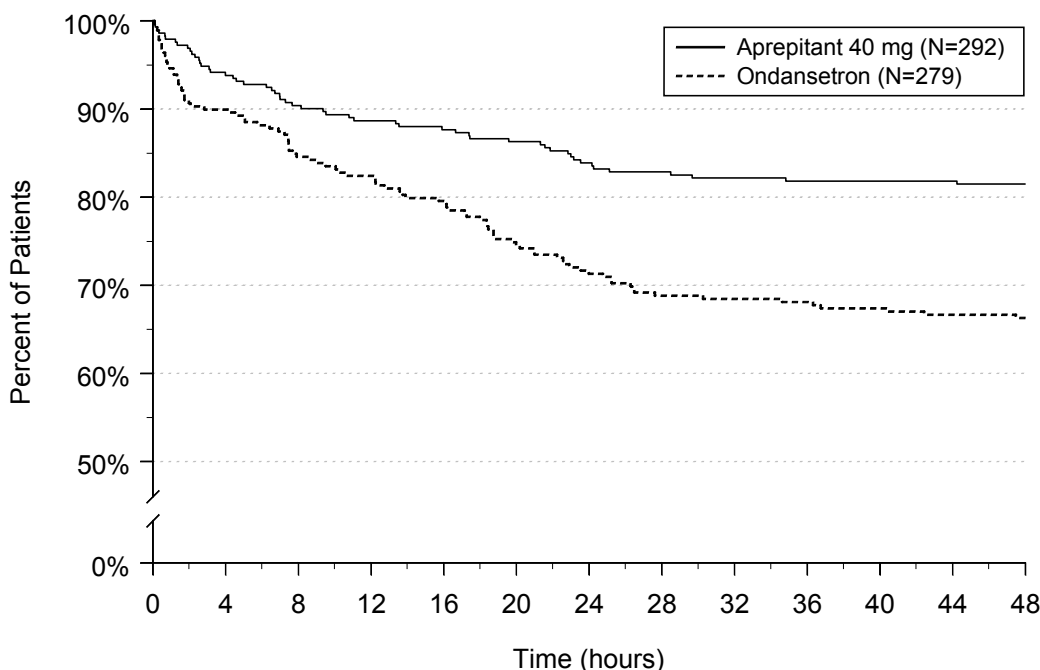
	Aprepitant 40 mg PO (N= 293) [†] %	Ondansetron 4 mg IV (N= 280) [†] %	Odds Ratio	Analysis Result
PRIMARY END-POINTS				
No Emesis[‡] (0-24 hours)	84.0	71.4	2.1	P<0.001
Complete Response[§] (0-24 hours)	63.8	55.0	1.4	LB 1-sided 95% CI = 1.08
SECONDARY END-POINT				
No Emesis (0-48 hours)	81.5	66.3	2.3	P<0.001

[†]N: Number of patients included in the 0-24-hour analyses; one patient in each treatment group was excluded from the 0-48-hour analysis.
[‡]No Emesis: No emetic episodes regardless of use of rescue therapy
[§]Complete Response: No emesis and no use of rescue therapy
^{||}Superiority for Complete Response was established following ascertainment of non-inferiority.
 LB: Lower Bound
 CI: Confidence Interval

In addition, the use of rescue medications in the 0-24 hours after surgery was similar across treatment groups; the control of nausea in the 0-24 hours after surgery was better in the aprepitant group as evident by the lower distribution of peak nausea VRS in the aprepitant group compared to the ondansetron group (p=0.002).

The estimated time to first emesis after surgery was delayed in the aprepitant group compared with the ondansetron group (p<0.001) as depicted in Figure 5.

Figure 5
Percent of Patients Who Remain Emesis Free During the 48 Hours
Following End of Surgery



XVIII. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies of the effects of EMEND on the ability to drive and use of machines have been performed. However, certain side effects that have been reported with EMEND may affect some patients' ability to drive or operate machinery. Individual responses to EMEND may vary. (See **ADVERSE REACTIONS**)

XIX. INFORMATION FOR PATIENTS

[For inclusion in Physicians' Circulars only. Not to be substituted for a Patient Package Insert.]

Physicians should instruct their patients to read the patient package insert before starting therapy with EMEND and to reread it each time the prescription is renewed.

Patients should be instructed to take EMEND only as prescribed. For the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting, patients should be advised to take their first dose (125 mg) of EMEND 1 hour prior to chemotherapy treatment. For the prevention of postoperative nausea and vomiting, patients should receive their medication (40 mg capsule of EMEND) within 3 hours prior to induction of anesthesia.

EMEND may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other prescription, non-prescription medication or herbal products.

Patients on chronic warfarin therapy should be instructed to have their clotting status closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND 125 mg/80 mg with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Concomitant administration of EMEND may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Patients should be advised to use alternative or back-up methods of contraception during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND.

XX. ANIMAL TOXICOLOGY

[For alternative version, see Section XXVI.]

XXa. Acute Toxicity

The approximate oral LD₅₀ of aprepitant was >2000 mg/kg in female mice and rats. The approximate intraperitoneal LD₅₀ of aprepitant was >800 mg/kg, but <2000 mg/kg in female rats and >2000 mg/kg in female mice.

XXb. Chronic Toxicity

The toxicity potential of aprepitant was evaluated in a series of repeated-dose oral toxicity studies in rats and in dogs for up to 1 year.

In rats, oral administration of aprepitant for 6 months at doses up to the maximum feasible dose of 1000 mg/kg twice daily (approximately equivalent to [females] or lower than [males] the adult human dose based on systemic exposure) produced increased hepatic weights that correlated with hepatocellular hypertrophy, increased thyroidal weights that correlated with thyroid follicular cell hypertrophy and/or hyperplasia, and pituitary cell vacuolation. These findings are a species-specific consequence of hepatic CYP enzyme induction in the rat, and are consistent with changes observed in rats with other structurally and pharmacologically dissimilar compounds that have been shown to induce hepatic CYP enzymes.

In dogs administered aprepitant orally for 9 months at doses ≥ 5 mg/kg twice daily (greater than or equal to 13 times the adult human dose based on systemic exposure), toxicity was characterized by slight increases in serum alkaline phosphatase activity and decreases in the albumin/globulin ratio. Significantly decreased body weight gain, testicular degeneration, and prostatic atrophy were observed at doses ≥ 25 mg/kg twice daily (greater than or equal to 31 times the adult human dose based on systemic exposure). A slight increase in hepatic weights with no histologic correlate was seen at 500 mg/kg twice daily (70 times the adult human dose based on systemic exposure). No toxicity was observed in dogs administered 32 mg/kg/day (6 times the adult human dose based on systemic exposure) for 1 year.

XXc. Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in mice and rats for 2 years. Mice developed hepatocellular adenomas and/or carcinomas at doses of 500 to 2000 mg/kg/day (females) and hepatocellular carcinomas at doses of 1000 and 2000 mg/kg/day (males). Systemic exposures at these doses in mice were approximately 2.5 to 3.6 times the exposure in humans at the recommended dose. Rats developed hepatocellular adenomas at doses of 5 to 1000 mg/kg twice daily (females) and 125 mg/kg twice daily (males), hepatocellular carcinomas at doses of 125 to 1000 mg/kg twice daily (females), thyroid follicular cell adenomas at doses of 125 to 1000 mg/kg twice daily (females and males), and thyroid follicular cell carcinomas at doses of 125 to 1000 mg/kg twice daily (males). Systemic exposures at these doses in rats were lower than or up to approximately 2 times the exposure in humans at the recommended dose. Liver and thyroid tumors of these types are a species-specific consequence of hepatic CYP enzyme induction in rodents, and are consistent with changes observed in rodents with other structurally and pharmacologically dissimilar compounds that have been shown to induce hepatic CYP enzymes.

XXd. Mutagenesis

Aprepitant was neither mutagenic nor genotoxic in assays conducted to detect mutagenicity, DNA strand breaks, and chromosomal aberrations. Aprepitant was negative in the *in vitro* microbial and TK6 human lymphoblastoid cell mutagenesis assays, the *in vitro* alkaline elution/rat hepatocyte DNA strand break test, the *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster ovary cells, and the *in vivo* mouse micronucleus assay in bone marrow.

XXe. Reproduction

Aprepitant administered to female rats at doses up to the maximum feasible dose of 1000 mg/kg twice daily (approximately equivalent to the adult human dose based on systemic exposure) had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/fetal survival.

Administration of aprepitant to male rats at doses up to the maximum feasible dose of 1000 mg/kg twice daily (lower than the adult human dose based on systemic exposure) produced no effects on mating performance, fertility, embryonic/fetal survival, sperm count and motility, testicular weights, or the microscopic appearance of the testes and epididymides.

XXf. Development

In rats and rabbits administered oral doses of aprepitant up to 1000 mg/kg twice daily and 25 mg/kg/day, respectively (up to 1.5 times the systemic exposure at the adult human dose), there was no evidence of developmental toxicity as assessed by embryonic/fetal survival, fetal body weight, and fetal external, visceral, and skeletal morphology. Placental transfer of aprepitant occurred in rats and rabbits at these doses. Concentrations of aprepitant in fetal plasma were approximately 27% and 56% of maternal plasma concentrations in rats and rabbits, respectively.

Significant concentrations of aprepitant were observed in the milk of lactating rats administered 1000 mg/kg twice daily. At this dose, the mean milk drug concentration was 90% of the mean maternal plasma concentration.

EMEND
(aprepitant, MSD)

WPC-EMD-C-042008
OPTIONAL SECTION

ALTERNATIVE SECTION

XXI. PREGNANCY

[Includes animal data. Can be substituted for Section VI.]

Pregnancy Category B. Reproductive studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 1.5 times the systemic exposure at the adult human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to aprepitant. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

XXII. CLINICAL STUDIES- Brief Version

[Alternative version of Section XVIIc.]

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 controlled, randomized clinical studies, the aprepitant regimen was compared with standard therapy for the prevention of CINV in 1094 patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin ≥ 70 mg/m². Some patients also received additional chemotherapeutic agents such as gemcitabine, etoposide, fluorouracil, vinorelbine tartrate, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel, or docetaxel. The aprepitant regimen consisted of EMEND 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg on Day 1 and 8 mg once daily on Days 2 through 4. Standard therapy consisted of placebo in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 20 mg on Day 1 and 8 mg twice daily on Days 2 through 4.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the acute phase (0 to 24 hours post-cisplatin treatment), the delayed phase (25 to 120 hours post-cisplatin treatment) and overall (0 to 120 hours post-cisplatin treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on evaluation of the following composite measures: complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) and complete protection (defined as no emetic episodes, no use of rescue therapy, and a maximum nausea visual analogue scale [VAS] score < 25 mm). The results were evaluated for each individual study and for the 2 studies combined.

A summary of the key study results from the combined analysis is shown in Table 1.

Table 1

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1			
	Aprepitant Regimen* (N = 521) [†] %	Standard Therapy** (N = 524) [†] %	p-Value
Complete Response (no emesis and no rescue therapy)			
Overall [‡]	67.7	47.8	<0.001
Acute phase [§]	86.0	73.2	<0.001
Delayed phase	71.5	51.2	<0.001
Complete Protection (no emesis, no rescue therapy and maximum nausea VAS[¶] <25 mm)			
Overall	59.5	44.9	<0.001
Acute phase	82.4	69.6	<0.001
Delayed phase	63.7	47.8	<0.001

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.

**Standard therapy: Placebo plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4.

[†]N: Number of patients who received cisplatin, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[¶]Visual analogue scale (VAS) score range: 0 = no nausea; 100 = nausea as bad as it can be.

In the combined analysis, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response and had complete protection, compared with patients receiving standard therapy. A statistically significant difference in complete response and complete protection was observed in patients receiving the aprepitant regimen during the acute phase and the delayed phase in Cycle 1, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

The impact of nausea and vomiting on patients' daily lives was assessed using the Functional Living Index-Emesis (FLIE), a validated patient-reported outcome measure. In the combined analysis, a statistically significantly ($p < 0.001$) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen reported no impact of nausea and vomiting on daily life, as measured by FLIE total score, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

Multiple-Cycle Extension: In the same 2 clinical studies, 851 patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles.

Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a randomized, double-blind study in a total of 866 patients receiving chemotherapy that included cyclophosphamide 750-1500 mg/m²; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m² and doxorubicin (≤ 60 mg/m²) or epirubicin (≤ 100 mg/m²), aprepitant in combination with an ondansetron/dexamethasone regimen was compared with standard therapy (placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1, and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1).

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the acute phase (0 to 24 hours post-chemotherapy treatment), the delayed phase (25 to 120 hours post-chemotherapy treatment) and overall (0 to 120 hours post-chemotherapy treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on evaluation of the following composite measures: complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) and impact of nausea and vomiting on daily life.

A summary of the key study results is shown in Table 2.

Table 2
Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy
Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1

COMPOSITE MEASURES	Aprepitant Regimen* (N = 433) [†] %	Standard Therapy** (N = 424) [†] %	p-Value
Complete Response (no emesis and no rescue therapy)			
Overall [‡]	51	42	0.015
Acute phase [§]	76	69	0.034
Delayed phase	55	49	0.064
No Impact on Daily Life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108)			
Overall	64	56	0.019

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.

**Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

[†]N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-chemotherapy treatment.

[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-chemotherapy treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-chemotherapy treatment.

In this study, a statistically significantly ($p=0.015$) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (51%) in Cycle 1 had a complete response (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (42%). The unadjusted absolute difference in complete response (8.3%) represents a 20% relative improvement (relative risk ratio = 1.2, aprepitant regimen over standard therapy). In addition, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response during the acute and delayed phases compared with patients receiving standard therapy.

In this study, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 reported no impact of nausea and vomiting on daily life, as measured by a FLIE total score >108, compared with patients receiving standard therapy.

Multiple-Cycle Extension: A total of 744 patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

In a multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-group clinical study, aprepitant was compared with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in 892 patients undergoing open abdominal surgery. Patients were randomized to receive 40 mg aprepitant, 125 mg aprepitant, or 4 mg ondansetron. Aprepitant was given orally with 50 mL of water 1 to 3 hours before anesthesia. Ondansetron was given intravenously immediately before induction of anesthesia. The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the 0 to 48 hour period following the end of surgery. A closed testing procedure was applied to control the type I error for the primary end-points.

The results of the primary and secondary endpoints for 40 mg aprepitant and 4 mg ondansetron are described in Table 3:

Table 3
Percent of Post-Operative Patients Responding by Treatment Group

	Aprepitant 40 mg PO (N= 293) [†] %	Ondansetron 4 mg IV (N= 280) [†] %	Odds Ratio	Analysis Result
PRIMARY END-POINTS				
No Emesis[‡] (0-24 hours)	84.0	71.4	2.1	P<0.001
Complete Response[§] (0-24 hours)	63.8	55.0	1.4	LB 1-sided 95% CI = 1.08
SECONDARY END-POINT				
No Emesis (0-48 hours)	81.5	66.3	2.3	P<0.001

[†] N: Number of patients included in the 0-24-hour analyses; one patient in each treatment group was excluded from the 0-48-hour analysis.

[‡] No Emesis: No emetic episodes regardless of use of rescue therapy

[§] Complete Response: No emesis and no use of rescue therapy

^{||} Superiority for Complete Response was established following ascertainment of non-inferiority.

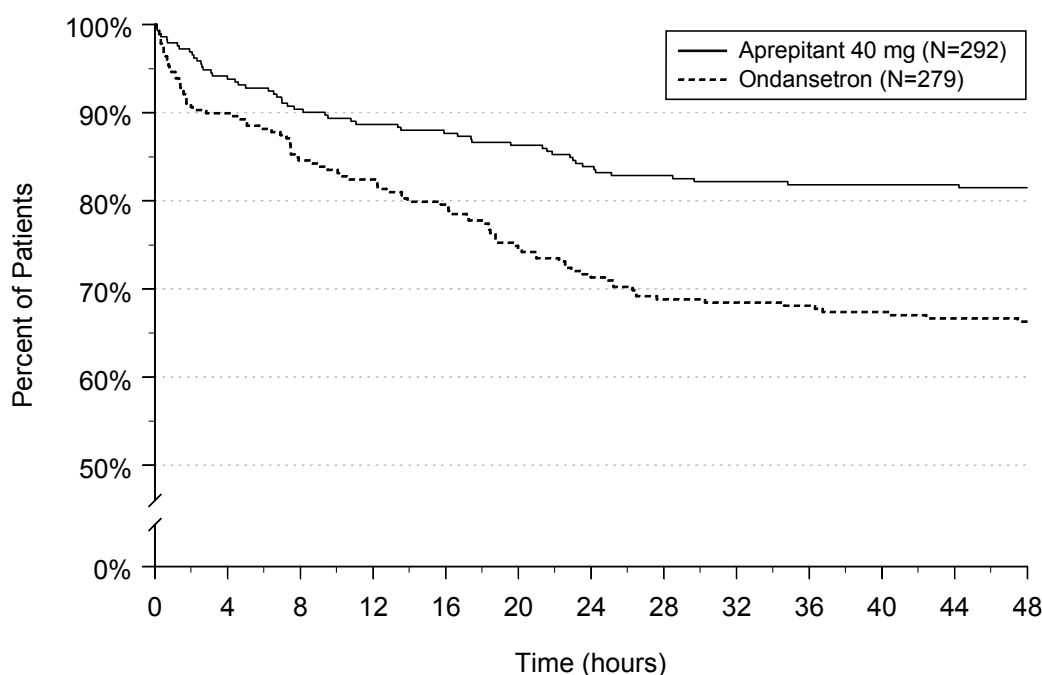
LB: Lower Bound

CI: Confidence Interval

In addition, the use of rescue medications in the 0-24 hours after surgery was similar across treatment groups; the control of nausea in the 0-24 hours after surgery was better in the aprepitant group as evident by the lower distribution of peak nausea verbal rating score (VRS) in the aprepitant group compared to the ondansetron group (p=0.002).

The estimated time to first emesis after surgery was delayed in the aprepitant group compared with the ondansetron group (p<0.001) as depicted in Figure 1.

Figure 1
Percent of Patients Who Remain Emesis Free During the 48 Hours
Following End of Surgery



XXIII. USE IN THE ELDERLY

[Includes stratification by age. Can be substituted for Section IX.]

In 2 well-controlled chemotherapy-induced nausea and vomiting clinical studies, of the total number of patients (N=544) treated with EMEND, 31% were 65 and over, while 5% were 75 and over. In well-controlled postoperative nausea and vomiting clinical studies, of the total number of patients (N=1120) treated with EMEND, 7% were 65 and over, while 2% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. Greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Dosage adjustment in the elderly is not necessary.

XXIV. ADVERSE REACTIONS

[Alternative version of Section XI.]

The overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 4900 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy, 544 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. In a

well-controlled clinical trial in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy, 438 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 385 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen) and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1 in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 17% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 13% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.4% of patients treated with standard therapy. Table 3 shows the drug-related adverse experiences reported at an incidence $\geq 0.5\%$ and at a greater incidence than standard therapy in patients treated with the aprepitant regimen.

Table 3

Drug-Related Adverse Experiences (Incidence $\geq 0.5\%$ and Greater Than Standard Therapy) Occurring in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Were Treated With the Aprepitant Regimen for CINV in Clinical Studies		
	Aprepitant Regimen*	Standard Therapy**
	(N = 544)	(N = 550)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	0.6	0.0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Anorexia	2.0	0.5
Nervous System Disorders		
Dizziness	0.9	0.7
Headache	2.2	1.8
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Hiccups	4.6	2.9
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal Pain	0.9	0.5
Constipation	2.2	2.0
Diarrhea	1.1	0.9
Dyspepsia	1.5	0.7
Nausea [†]	0.7	0.0
General Disorders and Administrative Site Conditions		
Asthenia/Fatigue	2.9	1.6
Investigations		
ALT increased	2.8	1.5
AST increased	1.1	0.9
Alkaline Phosphatase increased	0.7	0.2

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus Ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.

**Standard Therapy: Placebo plus Ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4.

[†]These adverse experiences of nausea occurred 2 or 3 days after the last dose of study drug (Study Day 6 or greater; i.e., after the period in which efficacy was assessed).

In Cycle 1 in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 21% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 20% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 1.1% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.5% of patients treated with standard therapy. Table 4 shows the drug-related adverse experiences reported at an incidence $\geq 0.5\%$ and at a greater incidence than standard therapy in patients treated with the aprepitant regimen.

Table 4

Drug-Related Adverse Experiences (Incidence $\geq 0.5\%$ and Greater Than Standard Therapy) Occurring in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Who Were Treated With the Aprepitant Regimen for CINV in Clinical Studies		
	Aprepitant Regimen*	Standard Therapy**
	(N = 438)	(N = 428)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Febrile Neutropenia	0.5	0.0
Psychiatric Disorders		
Anxiety	0.9	0.0
Nervous System Disorders		
Dizziness	1.1	0.9
Vascular Disorders		
Hot Flush	0.7	0.0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Hiccups	0.9	0.2
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal Pain	0.5	0.2
Dyspepsia	1.4	0.7
Eructation	1.8	0.2
Flatulence	0.5	0.0
Nausea [†]	0.7	0.2
Vomiting [†]	0.5	0.0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Acne		
Rash	0.5	0.2
	0.5	0.0
Renal and Urinary Disorders		
Dysuria	0.5	0.0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	2.5	1.6

*Aprepitant Regimen: EMEND 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.

**Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1.

[†]Nausea and vomiting were efficacy parameters in the first 5 days post-chemotherapy treatment and were reported as adverse experiences only thereafter.

In addition, the following drug-related adverse experiences (incidence $< 0.5\%$ and greater than standard therapy) were reported in patients treated with the aprepitant regimen for CINV:

Infection and infestations: candidiasis, staphylococcal infection.

Metabolism and nutrition disorders: polydipsia, weight gain.

Psychiatric disorders: disorientation, euphoria.

Nervous system disorders: cognitive disorder, dream abnormality.

Eye disorders: conjunctivitis.

Ear and labyrinth disorders: tinnitus.

Cardiac disorders: bradycardia.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough, pharyngitis, postnasal drip, sneezing, throat irritation.

Gastrointestinal disorders: acid reflux, dry mouth, dysgeusia, enterocolitis, epigastric discomfort, gastroesophageal reflux disease, obstipation, perforating duodenal ulcer, stomatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis, oily skin, photosensitivity, pruritus, skin lesion.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscle cramp, myalgia.

Renal and urinary disorders: pollakiuria, polyuria.

General disorders and administration site conditions: chest discomfort, edema, lethargy, thirst.

Investigations: hyponatremia, hyperglycemia, microscopic hematuria, weight decreased.

The adverse experience profiles in the Multiple-Cycle extensions for up to 6 cycles of chemotherapy were generally similar to those observed in Cycle 1.

Stevens-Johnson syndrome was reported as a serious adverse experience in a patient receiving aprepitant with cancer chemotherapy in another CINV study.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

In well-controlled clinical studies in patients receiving general anesthesia, 564 patients were administered 40 mg aprepitant orally and 538 patients were administered 4 mg ondansetron IV. EMEND was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

Clinical adverse experiences were reported in approximately 60% of patients treated with 40 mg aprepitant compared with approximately 64% of patients treated with 4 mg ondansetron IV. Table 5 shows the percent of patients with clinical adverse experiences reported at an incidence $\geq 3\%$ of the combined studies.

Table 5

Percent of Patients Receiving General Anesthesia With Clinical Adverse Experiences (Incidence $\geq 3\%$)		
	Aprepitant 40 mg (N = 564)	Ondansetron (N = 538)
<i>Infections and Infestations</i>		
Urinary Tract Infection	2.3	3.2
<i>Blood and Lymphatic System Disorders</i>		
Anaemia	3.0	4.3
<i>Psychiatric Disorders</i>		
Insomnia	2.1	3.3

<i>Nervous System Disorders</i>		
Headache	5.0	6.5
<i>Cardiac Disorders</i>		
Bradycardia	4.4	3.9
<i>Vascular Disorders</i>		
Hypertension	2.1	3.2
Hypotension	5.7	4.6
<i>Gastrointestinal Disorders</i>		
Constipation	8.5	7.6
Flatulence	4.1	5.8
Nausea	8.5	8.6
Vomiting	2.5	3.9
<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>		
Pruritus	7.6	8.4
<i>General Disorders and General Administration Site Conditions</i>		
Pyrexia	5.9	10.6

The following additional clinical adverse experiences (incidence >0.5% and greater than ondansetron), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant:

Infections and infestations: postoperative infection

Metabolism and nutrition disorders: hypokalemia, hypovolemia.

Nervous system disorders: dizziness, hypoesthesia, syncope.

Vascular disorders: hematoma

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, hypoxia, respiratory depression.

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, dyspepsia.

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

General disorders and administrative site conditions: hypothermia, pain.

Investigations: blood pressure decreased

Injury, poisoning and procedural complications: operative hemorrhage, wound dehiscence.

Other adverse experiences (incidence ≤0.5%) reported in patients treated with aprepitant 40 mg for postoperative nausea and vomiting included:

Nervous system disorders: dysarthria, sensory disturbance.

Eye disorders: miosis, visual acuity reduced.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: wheezing

Gastrointestinal disorders: bowel sounds abnormal, stomach discomfort.

In addition, two serious drug-related adverse experiences were reported in postoperative nausea and vomiting clinical studies in patients taking a higher dose of aprepitant: one case of constipation, and one case of subileus.

Laboratory Adverse Experiences

One laboratory adverse experience, hemoglobin decreased (40 mg aprepitant 3.8%, ondansetron 4.2%), was reported at an incidence ≥3% in a patient receiving general anesthesia.

The following additional laboratory adverse experiences (incidence >0.5% and greater than ondansetron), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant 40 mg: blood albumin decreased, blood bilirubin increased, blood glucose increased, blood potassium decreased, glucose urine present.

The adverse experience of ALT increased occurred with similar incidence in patients treated with aprepitant 40 mg (1.1%) as in patients treated with ondansetron 4 mg (1.0%).

Other Studies

Angioedema and urticaria were reported as serious adverse experiences in a patient receiving aprepitant in a non-CINV/non-PONV study.

Post-Marketing Experience:

The following adverse reactions have been identified during post-marketing use of aprepitant. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the drug.

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, urticaria

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

XXV. SIDE EFFECTS

Countries that do not register the 40 mg capsule for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV), use the text below.

The overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 4900 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy, 544 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen) and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 17% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 13% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.4% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experiences reported in patients treated with the aprepitant regimen and greater than standard therapy were: hiccups (4.6%), asthenia/fatigue (2.9%), ALT increased (2.8%), constipation (2.2%), headache (2.2%), and anorexia (2.0%).

Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a well-controlled clinical trial in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy, 438 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 385 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen) and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in this clinical study were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 21% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 20% of patients treated with standard therapy. Aprepitant was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 1.1% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.5% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experience reported at a greater incidence in patients treated with the aprepitant regimen than with standard therapy was fatigue (2.5%).

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy

The following drug-related adverse experiences were observed in patients treated with the aprepitant regimen and at a greater incidence than standard therapy:

[Common (>1/100, <1/10) Uncommon (>1/1000, <1/100)]

Infection and infestations:

Uncommon: candidiasis, staphylococcal infection.

Blood and the lymphatic system disorders:

Uncommon: anemia, febrile neutropenia.

Metabolism and nutrition disorders:

Common: anorexia

Uncommon: weight gain, polydipsia.

Psychiatric disorders:

Uncommon: disorientation, euphoria, anxiety.

Nervous system disorders:

Common: headache, dizziness

Uncommon: dream abnormality, cognitive disorder.

Eye disorders:

Uncommon: conjunctivitis.

Ear and labyrinth disorders:

Uncommon: tinnitus.

Cardiac disorders:

Uncommon: bradycardia.

Vascular disorders:

Uncommon: hot flush.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: hiccups

Uncommon: pharyngitis, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation.

Gastrointestinal disorders:

Common: constipation, diarrhea, dyspepsia, eructation

Uncommon: nausea, acid reflux, dysgeusia, epigastric discomfort, obstipation, gastroesophageal reflux disease, perforating duodenal ulcer, vomiting, abdominal pain, dry mouth, enterocolitis, flatulence, stomatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: rash, acne, photosensitivity, hyperhidrosis, oily skin, pruritus, skin lesion.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Uncommon: muscle cramp, myalgia.

Renal and urinary disorders:

Uncommon: polyuria, dysuria, pollakiuria.

General disorders and administration site conditions:

Common: asthenia/fatigue

Uncommon: edema, flushing, chest discomfort, lethargy, thirst.

Investigations:

Common: ALT increased, AST increased

Uncommon: alkaline phosphatase increased, hyperglycemia, microscopic hematuria, hyponatremia, weight decreased.

The adverse experience profiles in the Multiple-Cycle extensions for up to 6 cycles of chemotherapy were generally similar to those observed in Cycle 1.

In another chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) study, Stevens-Johnson syndrome was reported as a serious adverse experience in a patient receiving aprepitant with cancer chemotherapy.

Other Studies

Single 40-mg doses of EMEND® have also been studied for the prevention of post-operative nausea and vomiting (PONV) in non-chemotherapy patients receiving general balanced anesthesia. In these studies, additional adverse reactions that were observed at a greater incidence than with the active comparator (ondansetron) included: ALT increased, abdominal pain upper, bowel sounds abnormal, dysarthria, dyspnoea, hypoaesthesia, insomnia, miosis, nausea, sensory disturbance, stomach discomfort, visual acuity reduced, wheezing.

In addition, two serious adverse experiences were reported in postoperative nausea and vomiting (PONV) clinical studies in patients taking a higher dose of aprepitant: one case of constipation, and one case of sub-ileus.

One case of angioedema and urticaria was reported as a serious adverse event in a patient receiving aprepitant in a non-CINV/non-PONV study.

Post-Marketing Experience:

The following adverse reactions have been identified during post-marketing use of aprepitant. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is

generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the drug.

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, urticaria

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

XXVI. PRECLINICAL SAFETY DATA

[May be substituted for Section XX.]

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

XXVII. STORAGE

[May be substituted for Section XIII.]

Bottles: Store at 20-25°C (68-77°F) [see USP Controlled Room Temperature]. The desiccant should remain in the original bottle.

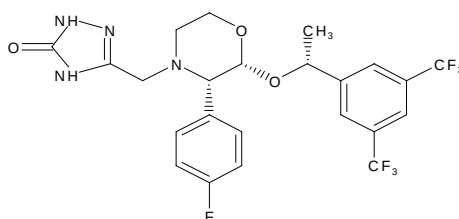
Blisters: Store at 20-25°C (68-77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

EMEND®
(aprepitant)
CAPSULES

DESCRIPTION

EMEND* (aprepitant) is a substance P/neurokinin 1 (NK₁) receptor antagonist, chemically described as 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

Its empirical formula is C₂₃H₂₁F₇N₄O₃, and its structural formula is:



Aprepitant is a white to off-white crystalline solid, with a molecular weight of 534.43. It is practically insoluble in water. Aprepitant is sparingly soluble in ethanol and isopropyl acetate and slightly soluble in acetonitrile.

Each capsule of EMEND for oral administration contains either 40 mg, 80 mg, or 125 mg of aprepitant and the following inactive ingredients: sucrose, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose and sodium lauryl sulfate. The capsule shell excipients are gelatin, titanium dioxide, and may contain sodium lauryl sulfate and silicon dioxide. The 40-mg capsule shell also contains yellow ferric oxide, and the 125-mg capsule also contains red ferric oxide and yellow ferric oxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Aprepitant is a selective high-affinity antagonist of human substance P/neurokinin 1 (NK₁) receptors. Aprepitant has little or no affinity for serotonin (5-HT₃), dopamine, and corticosteroid receptors, the targets of existing therapies for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and postoperative nausea and vomiting (PONV).

Aprepitant has been shown in animal models to inhibit emesis induced by cytotoxic chemotherapeutic agents, such as cisplatin, via central actions. Animal and human Positron Emission Tomography (PET) studies with aprepitant have shown that it crosses the blood brain barrier and occupies brain NK₁ receptors. Animal and human studies show that aprepitant augments the antiemetic activity of the 5-HT₃-receptor antagonist ondansetron and the corticosteroid dexamethasone and inhibits both the acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis.

Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of a single 40 mg dose of EMEND in the fasted state, mean area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-∞}) was 7.8 mcg•hr/mL and mean peak plasma concentration (C_{max}) was 0.7 mcg/mL, occurring at approximately 3 hours postdose (T_{max}). The absolute bioavailability at the 40-mg dose has not been determined.

* Registered trademark of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, 08889 USA
COPYRIGHT © 2003,2005,2006 MERCK & CO., Inc.
All rights reserved

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 and 3, the AUC_{0-24hr} was approximately 19.6 mcg•hr/mL and 21.2 mcg•hr/mL on Day 1 and Day 3, respectively. The C_{max} of 1.6 mcg/mL and 1.4 mcg/mL were reached in approximately 4 hours (T_{max}) on Day 1 and Day 3, respectively. At the dose range of 80-125 mg, the mean absolute oral bioavailability of aprepitant is approximately 60 to 65%. Oral administration of the capsule with a standard high-fat breakfast had no clinically meaningful effect on the bioavailability of aprepitant.

The pharmacokinetics of aprepitant are non-linear across the clinical dose range. In healthy young adults, the increase in $AUC_{0-\infty}$ was 26% greater than dose proportional between 80-mg and 125-mg single doses administered in the fed state.

Distribution

Aprepitant is greater than 95% bound to plasma proteins. The mean apparent volume of distribution at steady state (V_{dss}) is approximately 70 L in humans.

Aprepitant crosses the placenta in rats and rabbits and crosses the blood brain barrier in humans (see CLINICAL PHARMACOLOGY, *Mechanism of Action*).

Metabolism

Aprepitant undergoes extensive metabolism. *In vitro* studies using human liver microsomes indicate that aprepitant is metabolized primarily by CYP3A4 with minor metabolism by CYP1A2 and CYP2C19. Metabolism is largely via oxidation at the morpholine ring and its side chains. No metabolism by CYP2D6, CYP2C9, or CYP2E1 was detected. In healthy young adults, aprepitant accounts for approximately 24% of the radioactivity in plasma over 72 hours following a single oral 300-mg dose of [14 C]-aprepitant, indicating a substantial presence of metabolites in the plasma. Seven metabolites of aprepitant, which are only weakly active, have been identified in human plasma.

Excretion

Following administration of a single IV 100-mg dose of [14 C]-aprepitant prodrug to healthy subjects, 57% of the radioactivity was recovered in urine and 45% in feces. A study was not conducted with radiolabeled capsule formulation. The results after oral administration may differ.

Aprepitant is eliminated primarily by metabolism; aprepitant is not renally excreted. The apparent plasma clearance of aprepitant ranged from approximately 62 to 90 mL/min. The apparent terminal half-life ranged from approximately 9 to 13 hours.

Special Populations

Gender

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND, no difference in AUC_{0-24hr} was observed between males and females. The C_{max} for aprepitant is 16% higher in females as compared with males. The half-life of aprepitant is 25% lower in females as compared with males and T_{max} occurs at approximately the same time. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment for EMEND is necessary based on gender.

Geriatric

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 through 5, the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 21% higher on Day 1 and 36% higher on Day 5 in elderly (≥ 65 years) relative to younger adults. The C_{max} was 10% higher on Day 1 and 24% higher on Day 5 in elderly relative to younger adults. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment for EMEND is necessary in elderly patients.

Pediatric

The pharmacokinetics of EMEND have not been evaluated in patients below 18 years of age.

Race

Following oral administration of a single 125-mg dose of EMEND, the AUC_{0-24hr} is approximately 25% and 29% higher in Hispanics as compared with Whites and Blacks, respectively. The C_{max} is 22% and 31% higher in Hispanics as compared with Whites and Blacks, respectively. These differences are not considered clinically meaningful. There was no difference in AUC_{0-24hr} or C_{max} between Whites and Blacks. No dosage adjustment for EMEND is necessary based on race.

Hepatic Insufficiency

EMEND was well tolerated in patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Following administration of a single 125-mg dose of EMEND on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 and 3 to

patients with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 6), the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 11% lower on Day 1 and 36% lower on Day 3, as compared with healthy subjects given the same regimen. In patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 7 to 9), the AUC_{0-24hr} of aprepitant was 10% higher on Day 1 and 18% higher on Day 3, as compared with healthy subjects given the same regimen. These differences in AUC_{0-24hr} are not considered clinically meaningful; therefore, no dosage adjustment for EMEND is necessary in patients with mild to moderate hepatic insufficiency.

There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9) (see PRECAUTIONS).

Renal Insufficiency

A single 240-mg dose of EMEND was administered to patients with severe renal insufficiency (CrCl<30 mL/min) and to patients with end stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis.

In patients with severe renal insufficiency, the AUC_{0-∞} of total aprepitant (unbound and protein bound) decreased by 21% and C_{max} decreased by 32%, relative to healthy subjects. In patients with ESRD undergoing hemodialysis, the AUC_{0-∞} of total aprepitant decreased by 42% and C_{max} decreased by 32%. Due to modest decreases in protein binding of aprepitant in patients with renal disease, the AUC of pharmacologically active unbound drug was not significantly affected in patients with renal insufficiency compared with healthy subjects. Hemodialysis conducted 4 or 48 hours after dosing had no significant effect on the pharmacokinetics of aprepitant; less than 0.2% of the dose was recovered in the dialysate.

No dosage adjustment for EMEND is necessary for patients with renal insufficiency or for patients with ESRD undergoing hemodialysis.

Clinical Studies

Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting

Oral administration of EMEND in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen) has been shown to prevent acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy including high-dose cisplatin, and nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy.

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 multicenter, randomized, parallel, double-blind, controlled clinical studies, the aprepitant regimen (see table below) was compared with standard therapy in patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin >50 mg/m² (mean cisplatin dose = 80.2 mg/m²). Of the 550 patients who were randomized to receive the aprepitant regimen, 42% were women, 58% men, 59% White, 3% Asian, 5% Black, 12% Hispanic American, and 21% Multi-Racial. The aprepitant-treated patients in these clinical studies ranged from 14 to 84 years of age, with a mean age of 56 years. 170 patients were 65 years or older, with 29 patients being 75 years or older.

Patients (N = 1105) were randomized to either the aprepitant regimen (N = 550) or standard therapy (N = 555). The treatment regimens are defined in the table below.

Treatment Regimens Highly Emetogenic Chemotherapy Trials		
Treatment Regimen	Day 1	Days 2 to 4
Aprepitant	Aprepitant 125 mg PO Dexamethasone 12 mg PO Ondansetron 32 mg IV	Aprepitant 80 mg PO Daily (Days 2 and 3 only) Dexamethasone 8 mg PO Daily (morning)
Standard Therapy	Dexamethasone 20 mg PO Ondansetron 32 mg IV	Dexamethasone 8 mg PO Daily (morning) Dexamethasone 8 mg PO Daily (evening)

Aprepitant placebo and dexamethasone placebo were used to maintain blinding.

During these studies 95% of the patients in the aprepitant group received a concomitant chemotherapeutic agent in addition to protocol-mandated cisplatin. The most common chemotherapeutic agents and the number of aprepitant patients exposed follows: etoposide (106), fluorouracil (100), gemcitabine (89), vinorelbine (82), paclitaxel (52), cyclophosphamide (50), doxorubicin (38), docetaxel (11).

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the acute phase (0 to 24 hours post-cisplatin treatment), the delayed phase (25 to 120 hours post-cisplatin treatment) and overall (0 to 120 hours post-cisplatin treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on evaluation of the following endpoints:

Primary endpoint:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy)

Other prespecified endpoints:

- complete protection (defined as no emetic episodes, no use of rescue therapy, and a maximum nausea visual analogue scale [VAS] score <25 mm on a 0 to 100 mm scale)
- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)
- no nausea (maximum VAS <5 mm on a 0 to 100 mm scale)
- no significant nausea (maximum VAS <25 mm on a 0 to 100 mm scale)

A summary of the key study results from each individual study analysis is shown in Table 1 and in Table 2.

Table 1

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase for Study 1 — Cycle 1

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen (N = 260) [†] %	Standard Therapy (N = 261) [†] %	p-Value
PRIMARY ENDPOINT			
Complete Response			
Overall [‡]	73	52	<0.001
OTHER PRESPECIFIED ENDPOINTS			
Complete Response			
Acute phase [§]	89	78	<0.001
Delayed phase	75	56	<0.001
Complete Protection			
Overall	63	49	0.001
Acute phase	85	75	NS*
Delayed phase	66	52	<0.001
No Emesis			
Overall	78	55	<0.001
Acute phase	90	79	0.001
Delayed phase	81	59	<0.001
No Nausea			
Overall	48	44	NS**
Delayed phase	51	48	NS**
No Significant Nausea			
Overall	73	66	NS**
Delayed phase	75	69	NS**

[†]N: Number of patients (older than 18 years of age) who received cisplatin, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

*Not statistically significant when adjusted for multiple comparisons.

**Not statistically significant.

Visual analogue scale (VAS) score range: 0 mm = no nausea; 100 mm = nausea as bad as it could be.

Table 2

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase for Study 2 — Cycle 1

--	--	--	--

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen (N = 261) [†] %	Standard Therapy (N = 263) [†] %	p-Value
PRIMARY ENDPOINT			
Complete Response			
Overall [‡]	63	43	<0.001
OTHER PRESPECIFIED ENDPOINTS			
Complete Response			
Acute phase [§]	83	68	<0.001
Delayed phase	68	47	<0.001
Complete Protection			
Overall	56	41	<0.001
Acute phase	80	65	<0.001
Delayed phase	61	44	<0.001
No Emesis			
Overall	66	44	<0.001
Acute phase	84	69	<0.001
Delayed phase	72	48	<0.001
No Nausea			
Overall	49	39	NS*
Delayed phase	53	40	NS*
No Significant Nausea			
Overall	71	64	NS**
Delayed phase	73	65	NS**

[†]N: Number of patients (older than 18 years of age) who received cisplatin, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-cisplatin treatment.

[§]Acute phase: 0 to 24 hours post-cisplatin treatment.

^{||}Delayed phase: 25 to 120 hours post-cisplatin treatment.

*Not statistically significant when adjusted for multiple comparisons.

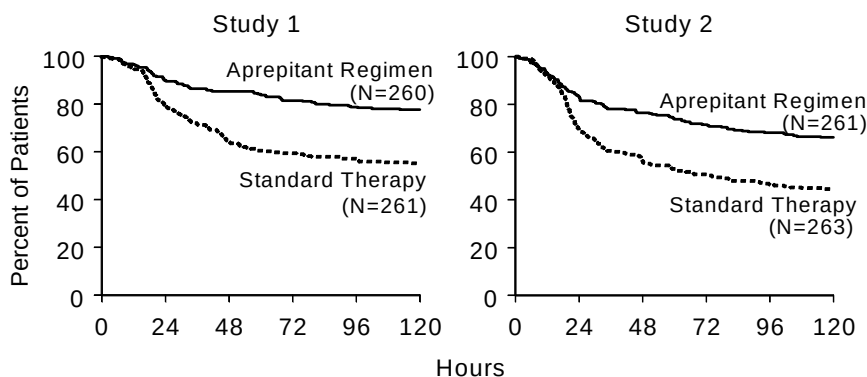
**Not statistically significant.

Visual analogue scale (VAS) score range: 0 mm = no nausea; 100 mm = nausea as bad as it could be.

In both studies, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response (primary endpoint), compared with patients receiving standard therapy. A statistically significant difference in complete response in favor of the aprepitant regimen was also observed when the acute phase and the delayed phase were analyzed separately.

In both studies, the estimated time to first emesis after initiation of cisplatin treatment was longer with the aprepitant regimen, and the incidence of first emesis was reduced in the aprepitant regimen group compared with standard therapy group as depicted in the Kaplan-Meier curves in Figure 1.

Figure 1: Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time – Cycle 1

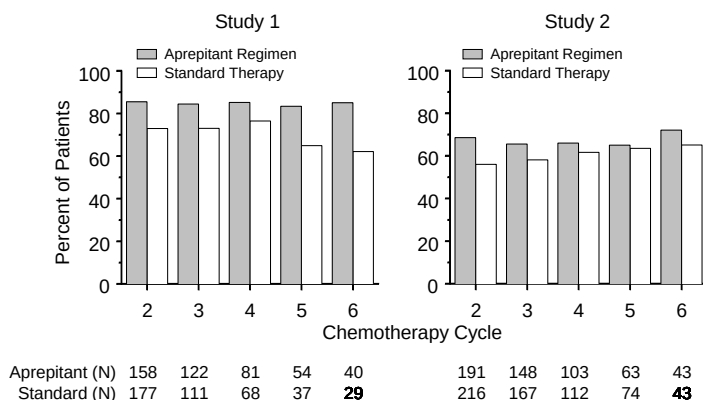


p-Value <0.001 based on a log rank test for Study 1 and Study 2; nominal p-values not adjusted for multiplicity.

Patient-Reported Outcomes: The impact of nausea and vomiting on patients' daily lives was assessed in Cycle 1 of both Phase III studies using the Functional Living Index–Emesis (FLIE), a validated nausea- and vomiting-specific patient-reported outcome measure. Minimal or no impact of nausea and vomiting on patients' daily lives is defined as a FLIE total score >108. In each of the 2 studies, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen reported minimal or no impact of nausea and vomiting on daily life (Study 1: 74% versus 64%; Study 2: 75% versus 64%).

Multiple-Cycle Extension: In the same 2 clinical studies, patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 5 additional cycles of chemotherapy. The proportion of patients with no emesis and no significant nausea by treatment group at each cycle is depicted in Figure 2. Antiemetic effectiveness for the patients receiving the aprepitant regimen is maintained throughout repeat cycles for those patients continuing in each of the multiple cycles.

Figure 2: Proportion of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy With No Emesis and No Significant Nausea by Treatment Group and Cycle



Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study in breast cancer patients, the aprepitant regimen (see table that follows) was compared with a standard of care therapy in patients receiving a moderately emetogenic chemotherapy regimen that included cyclophosphamide 750-1500 mg/m²; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m² and doxorubicin (≤60 mg/m²) or epirubicin (≤100 mg/m²).

In this study, the most common combinations were cyclophosphamide + doxorubicin (60.6%); and cyclophosphamide + epirubicin + fluorouracil (21.6%).

Of the 438 patients who were randomized to receive the aprepitant regimen, 99.5% were women. Of these, approximately 80% were White, 8% Black, 8% Asian, 4% Hispanic, and <1% Other. The aprepitant-treated patients in this clinical study ranged from 25 to 78 years of age, with a mean age of 53 years; 70 patients were 65 years or older, with 12 patients being over 74 years.

Patients (N = 866) were randomized to either the aprepitant regimen (N = 438) or standard therapy (N = 428). The treatment regimens are defined in the table that follows.

**Treatment Regimens
Moderately Emetogenic Chemotherapy Trial**

Treatment Regimen	Day 1	Days 2 to 3
Aprepitant	Aprepitant 125 mg PO [†] Dexamethasone 12 mg PO [‡] Ondansetron 8 mg PO x 2 doses [§]	Aprepitant 80 mg PO Daily
Standard Therapy	Dexamethasone 20 mg PO Ondansetron 8 mg PO x 2 doses	Ondansetron 8 mg PO Daily (every 12 hours)

Aprepitant placebo and dexamethasone placebo were used to maintain blinding.

[†]1 hour prior to chemotherapy.

[‡]30 minutes prior to chemotherapy.

[§]30 to 60 minutes prior to chemotherapy and 8 hours after first ondansetron dose.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated based on the following endpoints:

Primary endpoint:

Complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) in the overall phase (0 to 120 hours post-chemotherapy)

Other prespecified endpoints:

- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)
- no nausea (maximum VAS <5 mm on a 0 to 100 mm scale)
- no significant nausea (maximum VAS <25 mm on a 0 to 100 mm scale)
- complete protection (defined as no emetic episodes, no use of rescue therapy, and a maximum nausea visual analogue scale [VAS] score <25 mm on a 0 to 100 mm scale)
- complete response during the acute and delayed phases.

A summary of the key results from this study is shown in Table 3.

Table 3

Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen (N = 433) [†] %	Standard Therapy (N = 424) [†] %	p-Value
PRIMARY ENDPOINT			
Complete Response [‡]	51	42	0.015
OTHER PRESPECIFIED ENDPOINTS			
No Emesis	76	59	NS*
No Nausea	33	33	NS
No Significant Nausea	61	56	NS
No Rescue Therapy	59	56	NS
Complete Protection	43	37	NS

[†]N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.

[‡]Overall: 0 to 120 hours post-chemotherapy treatment.

*NS when adjusted for prespecified multiple comparisons rule; unadjusted p-value <0.001.

In this study, a statistically significantly (p=0.015) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (51%) in Cycle 1 had a complete response (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (42%). The difference between treatment groups was primarily driven by the “No Emesis Endpoint”, a principal component of this composite primary endpoint. In addition, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response during the acute (0-24 hours) and delayed (25-120 hours) phases compared with patients receiving standard therapy; however, the treatment group differences failed to reach statistical significance, after multiplicity adjustments.

Patient-Reported Outcomes: In a phase III study in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, the impact of nausea and vomiting on patients’ daily lives was assessed in Cycle 1 using the FLIE. A higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen reported minimal or no impact on daily life (64% versus 56%). This difference between treatment groups was primarily driven by the “No Vomiting Domain” of this composite endpoint.

Multiple-Cycle Extension: Patients receiving moderately emetogenic chemotherapy were permitted to continue into the Multiple-Cycle extension of the study for up to 3 additional cycles of chemotherapy. Antiemetic effect for patients receiving the aprepitant regimen is maintained during all cycles.

Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)

In two multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled, parallel-group clinical studies (PONV Studies 1 and 2), aprepitant was compared with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in 1658 patients undergoing open abdominal surgery. Patients were randomized to receive 40 mg aprepitant, 125 mg aprepitant, or 4 mg ondansetron. Aprepitant was given orally with 50 mL of water 1 to 3 hours before anesthesia. Ondansetron was given intravenously immediately before induction of anesthesia. A comparison between the 125 mg dose and the 40 mg dose did not demonstrate any additional clinical benefit. The remainder of this section will focus on the results in the 40 mg aprepitant dose recommended for PONV.

Of the 564 patients who received 40 mg aprepitant, 92% were women and 8% were men; of these, 58% were White, 13% Hispanic American, 7% Multi-Racial, 14% Black, 6% Asian, and 2% Other. The age of patients treated with 40 mg aprepitant ranged from 19 to 84 years, with a mean age of 46.1 years. 46 patients were 65 years or older, with 13 patients being 75 years or older.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated during the 0 to 48 hour period following the end of surgery. The two pivotal studies were of similar design; however, they differed in terms of study hypothesis, efficacy analyses and geographic location. PONV Study 1 was a multinational study including the U.S., whereas, PONV Study 2 was conducted entirely in the U.S.

Efficacy measures in PONV Study 1 included:

- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (primary)
- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (primary)
- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 48 hours following the end of surgery (secondary)
- time to first use of rescue medication in the 0 to 24 hours following the end of surgery (exploratory)
- time to first emesis in the 0 to 48 hours following the end of surgery (exploratory).

A closed testing procedure was applied to control the type I error for the primary endpoints.

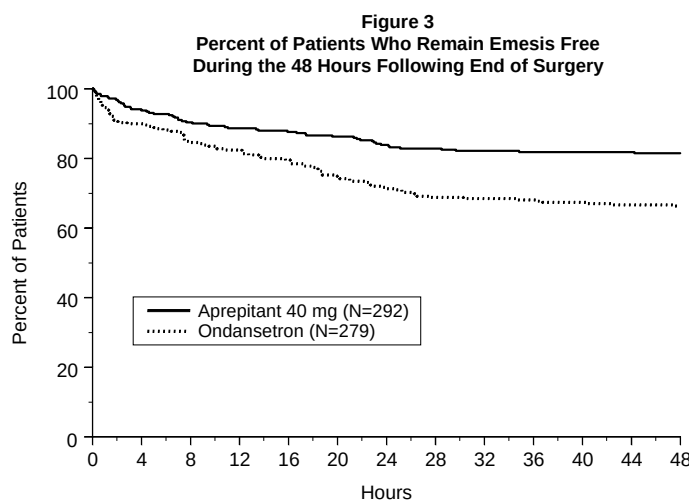
The results of the primary and secondary endpoints for 40 mg aprepitant and 4 mg ondansetron are described in Table 4:

Table 4
PONV Study 1
Response Rates for Select Efficacy Endpoints
(Modified-Intention-to-Treat Population)

Treatment	n/m (%)	Aprepitant Vs Ondansetron		
		Δ	Odds ratio†	Analysis
Primary Endpoints				
No Vomiting 0 to 24 hours (Superiority) (no emetic episodes)				
Aprepitant 40 mg	246/293 (84.0)	12.6%	2.1	P<0.001*
Ondansetron	200/280 (71.4)			
Complete Response (Non-inferiority: If LB [‡] >0.65) (no emesis and no rescue therapy, 0 to 24 hours)				
Aprepitant 40 mg	187/293 (63.8)	8.8%	1.4	LB=1.02
Ondansetron	154/280 (55.0)			
Complete Response (Superiority: If LB >1.0) (no emesis and no rescue therapy, 0 to 24 hours)				
Aprepitant 40 mg	187/293 (63.8)	8.8%	1.4	LB=1.02*
Ondansetron	154/280 (55.0)			
Secondary Endpoint				
No Vomiting 0 to 48 (Superiority) (no emetic episodes)				
Aprepitant 40 mg	238/292 (81.5)	15.2%	2.3	P<0.001*

Ondansetron	185/279 (66.3)
n/m = Number of responders/number of patients in analysis. Δ Difference (%): Aprepitant 40 mg minus Ondansetron. ‡ LB= lower bound of 1-sided 97.5% confidence interval for the odds ratio. * P-value of two-sided test <0.05. † Based on the prespecified fixed sequence multiplicity strategy, Aprepitant 40 mg was not superior to Ondansetron. † Estimated odds ratio for Aprepitant versus Ondansetron. A value of >1 favors Aprepitant over Ondansetron.	

The use of aprepitant did not affect the time to first use of rescue medication when compared to ondansetron. However, compared to the ondansetron group, use of aprepitant delayed the time to first vomiting, as depicted in Figure 3.



Efficacy measures in PONV Study 2 included:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (primary)
- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 24 hours following the end of surgery (secondary)
- no use of rescue therapy in the 0 to 24 hours following the end of surgery (secondary)
- no emesis (defined as no emetic episodes regardless of use of rescue therapy) in the 0 to 48 hours following the end of surgery (secondary)

PONV Study 2 failed to satisfy its primary hypothesis that aprepitant is superior to ondansetron in the prevention of PONV as measured by the proportion of patients with complete response in the 24 hours following end of surgery.

The study demonstrated that both dose levels of aprepitant had a clinically meaningful effect with respect to the secondary endpoint “no vomiting” during the first 24 hours after surgery and showed that the use of 40 mg aprepitant was associated with a 16% improvement over ondansetron for the no vomiting endpoint.

Table 5
PONV Study 2
(Modified-Intention-to-Treat Population)

Treatment	n/m (%)	Aprepitant Vs Ondansetron
-----------	---------	---------------------------------

		Δ	Odds ratio†	p-Value
Primary Endpoint				
Complete Response (no emesis and no rescue therapy, 0 to 24 hours)				
Aprepitant 40 mg	111/248 (44.8)	2.5%	1.1	0.61
Ondansetron	104/246 (42.3)			
Secondary Endpoints				
No Vomiting (no emetic episodes, 0 to 24 hours)				
Aprepitant 40 mg	223/248 (89.9)	16.3%	3.2	<0.001*
Ondansetron	181/246 (73.6)			
No Use of Rescue Medication (for established emesis or nausea, 0 to 24 hours)				
Aprepitant 40 mg	112/248 (45.2)	-0.7%	1.0	0.83
Ondansetron	113/246 (45.9)			
No Vomiting 0 to 48 (Superiority) (no emetic episodes, 0 to 48 hours)				
Aprepitant 40 mg	209/247 (84.6)	17.7%	2.7	<0.001*
Ondansetron	164/245 (66.9)			
n/m = Number of responders/number of patients in analysis. Δ Difference (%): Aprepitant 40 mg minus Ondansetron. † Estimated odds ratio: Aprepitant 40 mg versus Ondansetron. * Not statistically significant after pre-specified multiplicity adjustment.				

INDICATIONS AND USAGE

EMEND, in combination with other antiemetic agents, is indicated for the:

- prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy including high-dose cisplatin
- prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

EMEND is indicated for the prevention of postoperative nausea and vomiting (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

CONTRAINDICATIONS

EMEND is a weak-to-moderate (dose-dependent) cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) inhibitor. EMEND should not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. Dose-dependent inhibition of CYP3A4 by aprepitant could result in elevated plasma concentrations of these drugs, potentially causing serious or life-threatening reactions (see PRECAUTIONS, *Drug Interactions*).

EMEND is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of the product.

PRECAUTIONS

General

EMEND, a dose-dependent inhibitor of CYP3A4, should be used with caution in patients receiving concomitant medications that are primarily metabolized through CYP3A4. Moderate inhibition of CYP3A4 by aprepitant, 125 mg/80 mg regimen, could result in elevated plasma concentrations of these concomitant medications.

Weak inhibition of CYP3A4 by a single 40 mg dose of aprepitant is not expected to alter the plasma concentrations of concomitant medications that are primarily metabolized through CYP3A4 to a clinically significant degree.

When aprepitant is used concomitantly with another CYP3A4 inhibitor, aprepitant plasma concentrations could be elevated (See PRECAUTIONS, *Drug Interactions*).

Chemotherapy agents that are known to be metabolized by CYP3A4 include docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine and vincristine. In clinical studies,

EMEND (125 mg/80 mg regimen) was administered commonly with etoposide, vinorelbine, or paclitaxel. The doses of these agents were not adjusted to account for potential drug interactions.

In separate pharmacokinetic studies no clinically significant change in docetaxel or vinorelbine pharmacokinetics was observed when EMEND (125 mg/80 mg regimen) was co-administered.

Due to the small number of patients in clinical studies who received the CYP3A4 substrates vinblastine, vincristine, or ifosfamide, particular caution and careful monitoring are advised in patients receiving these agents or other chemotherapy agents metabolized primarily by CYP3A4 that were not studied (see PRECAUTIONS, *Drug Interactions*).

Chronic continuous use of EMEND for prevention of nausea and vomiting is not recommended because it has not been studied and because the drug interaction profile may change during chronic continuous use.

Coadministration of EMEND with warfarin may result in a clinically significant decrease in International Normalized Ratio (INR) of prothrombin time. In patients on chronic warfarin therapy, the INR should be closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting (see PRECAUTIONS, *Drug Interactions*).

Upon coadministration with EMEND, the efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days following the last dose of EMEND may be reduced. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND (see PRECAUTIONS, *Drug Interactions*).

There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9). Therefore, caution should be exercised when EMEND is administered in these patients (see CLINICAL PHARMACOLOGY, *Special Populations, Hepatic Insufficiency* and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Information for Patients

Physicians should instruct their patients to read the patient package insert before starting therapy with EMEND and to reread it each time the prescription is renewed.

Patients should be instructed to take EMEND only as prescribed. For the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting, patients should be advised to take their first dose (125 mg) of EMEND 1 hour prior to chemotherapy treatment. For the prevention of postoperative nausea and vomiting, patients should receive their medication (40 mg capsule of EMEND) within 3 hours prior to induction of anesthesia.

EMEND may interact with some drugs including chemotherapy; therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other prescription, non-prescription medication or herbal products.

Patients on chronic warfarin therapy should be instructed to have their clotting status closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND 125 mg/80 mg with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Administration of EMEND may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Patients should be advised to use alternative or back-up methods of contraception during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND.

Drug Interactions

Aprepitant is a substrate, a weak-to-moderate (dose-dependent) inhibitor, and an inducer of CYP3A4. Aprepitant is also an inducer of CYP2C9.

Effect of aprepitant on the pharmacokinetics of other agents

Weak inhibition of CYP3A4 by a single 40 mg dose of aprepitant is not expected to alter the plasma concentrations of concomitant medicinal products that are primarily metabolized through CYP3A4 to a clinically significant degree. However, higher aprepitant doses or repeated dosing at any aprepitant dose may have a clinically significant effect.

As a moderate inhibitor of CYP3A4 at a dose of 125 mg/80 mg, aprepitant can increase plasma concentrations of concomitantly administered oral medicinal products that are metabolized through CYP3A4 (see CONTRAINDICATIONS). For a given drug of CYP3A4 substrate, aprepitant 125 mg/80 mg

may increase its plasma concentrations to a lesser extent when it is given intravenously rather than orally.

Aprepitant has been shown to induce the metabolism of S(-) warfarin and tolbutamide, which are metabolized through CYP2C9. Coadministration of EMEND with these drugs or other drugs that are known to be metabolized by CYP2C9, such as phenytoin, may result in lower plasma concentrations of these drugs.

EMEND is unlikely to interact with drugs that are substrates for the P-glycoprotein transporter, as demonstrated by the lack of interaction of EMEND with digoxin in a clinical drug interaction study.

5-HT₃ antagonists: In clinical drug interaction studies, aprepitant did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of ondansetron, granisetron, or hydrodolasetron (the active metabolite of dolasetron).

Corticosteroids:

Dexamethasone: EMEND, when given as a regimen of 125 mg with dexamethasone coadministered orally as 20 mg on Day 1, and EMEND when given as 80 mg/day with dexamethasone coadministered orally as 8 mg on Days 2 through 5, increased the AUC of dexamethasone, a CYP3A4 substrate, by 2.2-fold on Days 1 and 5. The oral dexamethasone doses should be reduced by approximately 50% when coadministered with EMEND (125 mg/80 mg regimen), to achieve exposures of dexamethasone similar to those obtained when it is given without EMEND. The daily dose of dexamethasone administered in clinical chemotherapy induced nausea and vomiting studies with EMEND reflects an approximate 50% reduction of the dose of dexamethasone (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). A single dose of EMEND (40 mg) when coadministered with a single oral dose of dexamethasone 20 mg, increased the AUC of dexamethasone by 1.45-fold. Therefore, no dose adjustment is recommended.

Methylprednisolone: EMEND, when given as a regimen of 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, increased the AUC of methylprednisolone, a CYP3A4 substrate, by 1.34-fold on Day 1 and by 2.5-fold on Day 3, when methylprednisolone was coadministered intravenously as 125 mg on Day 1 and orally as 40 mg on Days 2 and 3. The IV methylprednisolone dose should be reduced by approximately 25%, and the oral methylprednisolone dose should be reduced by approximately 50% when coadministered with EMEND (125 mg/80 mg regimen) to achieve exposures of methylprednisolone similar to those obtained when it is given without EMEND. Although the concomitant administration of methylprednisolone with the single 40 mg dose of aprepitant has not been studied, a single 40 mg dose of EMEND produces a weak inhibition of CYP3A4 (based on midazolam interaction study) and it is not expected to alter the plasma concentrations of methylprednisolone to a clinically significant degree. Therefore, no dose adjustment is recommended.

Chemotherapeutic agents: See PRECAUTIONS, *General*.

Docetaxel: In a pharmacokinetic study, EMEND (125 mg/80 mg regimen) did not influence the pharmacokinetics of docetaxel.

Vinorelbine: In a pharmacokinetic study, EMEND (125 mg/80 mg regimen) did not influence the pharmacokinetics of vinorelbine to a clinically significant degree.

Warfarin: A single 125-mg dose of EMEND was administered on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 to healthy subjects who were stabilized on chronic warfarin therapy. Although there was no effect of EMEND on the plasma AUC of R(+) or S(-) warfarin determined on Day 3, there was a 34% decrease in S(-) warfarin (a CYP2C9 substrate) trough concentration accompanied by a 14% decrease in the prothrombin time (reported as International Normalized Ratio or INR) 5 days after completion of dosing with EMEND. In patients on chronic warfarin therapy, the prothrombin time (INR) should be closely monitored in the 2-week period, particularly at 7 to 10 days, following initiation of the 3-day regimen of EMEND with each chemotherapy cycle, or following administration of a single 40 mg dose of EMEND for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Tolbutamide: EMEND, when given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, decreased the AUC of tolbutamide (a CYP2C9 substrate) by 23% on Day 4, 28% on Day 8, and 15% on Day 15, when a single dose of tolbutamide 500 mg was administered orally prior to the administration of the 3-day regimen of EMEND and on Days 4, 8, and 15.

Oral contraceptives: Aprepitant, when given once daily for 14 days as a 100-mg capsule with an oral contraceptive containing 35 mcg of ethinyl estradiol and 1 mg of norethindrone, decreased the AUC of ethinyl estradiol by 43%, and decreased the AUC of norethindrone by 8%.

In another study, a daily dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone was administered on Days 1 through 21, and EMEND was given as a 3-day regimen of 125 mg on Day 8 and 80 mg/day on Days 9 and 10 with ondansetron 32 mg IV on Day 8 and oral dexamethasone given as 12 mg on Day 8 and 8 mg/day on Days 9, 10, and 11. In the study, the AUC of ethinyl estradiol decreased by 19% on Day 10 and there was as much as a 64% decrease in ethinyl estradiol trough concentrations during Days 9 through 21. While there was no effect of EMEND on the AUC of norethindrone on Day 10, there was as much as a 60% decrease in norethindrone trough concentrations during Days 9 through 21. The coadministration of EMEND may reduce the efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days after administration of the last dose of EMEND. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND.

While studies have not been done with the 40 mg single PONV dose, the timing of EMEND administration relative to ovulation could cause contraceptive failure. Thus, patients should be instructed to use alternative or back-up methods of contraception during treatment with EMEND and for 1 month following the last dose of EMEND.

Midazolam: EMEND increased the AUC of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, by 2.3-fold on Day 1 and 3.3-fold on Day 5, when a single oral dose of midazolam 2 mg was coadministered on Day 1 and Day 5 of a regimen of EMEND 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 through 5. The potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolized via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) should be considered when coadministering these agents with EMEND (125 mg/80 mg). A single dose of EMEND (40 mg) increased the AUC of midazolam by 1.2-fold on Day 1, when a single oral dose of midazolam 2 mg was coadministered on Day 1 with EMEND 40 mg; this effect was not considered clinically important.

In another study with intravenous administration of midazolam, EMEND was given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, and midazolam 2 mg IV was given prior to the administration of the 3-day regimen of EMEND and on Days 4, 8, and 15. EMEND increased the AUC of midazolam by 25% on Day 4 and decreased the AUC of midazolam by 19% on Day 8 relative to the dosing of EMEND on Days 1 through 3. These effects were not considered clinically important. The AUC of midazolam on Day 15 was similar to that observed at baseline.

An additional study was completed with intravenous administration of midazolam and EMEND. Intravenous midazolam 2 mg was given 1 hour after oral administration of a single dose of EMEND 125 mg. The plasma AUC of midazolam was increased by 1.5-fold. Depending on clinical situations (e.g., elderly patients) and degree of monitoring available, dosage adjustment for intravenous midazolam may be necessary when it is coadministered with EMEND for the chemotherapy induced nausea and vomiting indication (125 mg Day 1 followed by 80 mg on Days 2 and 3).

Effect of other agents on the pharmacokinetics of aprepitant

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of EMEND with drugs that inhibit CYP3A4 activity may result in increased plasma concentrations of aprepitant. Consequently, concomitant administration of EMEND with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir) should be approached with caution. Because moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., diltiazem) result in a 2-fold increase in plasma concentrations of aprepitant, concomitant administration should also be approached with caution.

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of EMEND with drugs that strongly induce CYP3A4 activity (e.g., rifampin, carbamazepine, phenytoin) may result in reduced plasma concentrations of aprepitant that may result in decreased efficacy of EMEND.

Ketoconazole: When a single 125-mg dose of EMEND was administered on Day 5 of a 10-day regimen of 400 mg/day of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, the AUC of aprepitant increased approximately 5-fold and the mean terminal half-life of aprepitant increased approximately 3-fold. Concomitant administration of EMEND with strong CYP3A4 inhibitors should be approached cautiously.

Rifampin: When a single 375-mg dose of EMEND was administered on Day 9 of a 14-day regimen of 600 mg/day of rifampin, a strong CYP3A4 inducer, the AUC of aprepitant decreased approximately 11-fold and the mean terminal half-life decreased approximately 3-fold.

Coadministration of EMEND with drugs that induce CYP3A4 activity may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy of EMEND.

Additional interactions

Diltiazem: In patients with mild to moderate hypertension, administration of aprepitant once daily, as a tablet formulation comparable to 230 mg of the capsule formulation, with diltiazem 120 mg 3 times daily for 5 days, resulted in a 2-fold increase of aprepitant AUC and a simultaneous 1.7-fold increase of diltiazem AUC. These pharmacokinetic effects did not result in clinically meaningful changes in ECG, heart rate or blood pressure beyond those changes induced by diltiazem alone.

Paroxetine: Coadministration of once daily doses of aprepitant, as a tablet formulation comparable to 85 mg or 170 mg of the capsule formulation, with paroxetine 20 mg once daily, resulted in a decrease in AUC by approximately 25% and C_{max} by approximately 20% of both aprepitant and paroxetine.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were conducted in Sprague-Dawley rats and in CD-1 mice for 2 years. In the rat carcinogenicity studies, animals were treated with oral doses ranging from 0.05 to 1000 mg/kg twice daily. The highest dose produced a systemic exposure to aprepitant (plasma AUC_{0-24hr}) of 0.7 to 1.6 times the human exposure ($AUC_{0-24hr} = 19.6 \text{ mcg}\cdot\text{hr/mL}$) at the recommended dose of 125 mg/day. Treatment with aprepitant at doses of 5 to 1000 mg/kg twice daily caused an increase in the incidences of thyroid follicular cell adenomas and carcinomas in male rats. In female rats, it produced hepatocellular adenomas at 5 to 1000 mg/kg twice daily and hepatocellular carcinomas and thyroid follicular cell adenomas at 125 to 1000 mg/kg twice daily. In the mouse carcinogenicity studies, the animals were treated with oral doses ranging from 2.5 to 2000 mg/kg/day. The highest dose produced a systemic exposure of about 2.8 to 3.6 times the human exposure at the recommended dose. Treatment with aprepitant produced skin fibrosarcomas at 125 and 500 mg/kg/day doses in male mice.

Aprepitant was not genotoxic in the Ames test, the human lymphoblastoid cell (TK6) mutagenesis test, the rat hepatocyte DNA strand break test, the Chinese hamster ovary (CHO) cell chromosome aberration test and the mouse micronucleus test.

Aprepitant did not affect the fertility or general reproductive performance of male or female rats at doses up to the maximum feasible dose of 1000 mg/kg twice daily (providing exposure in male rats lower than the exposure at the recommended human dose and exposure in female rats at about 1.6 times the human exposure).

Pregnancy. Teratogenic Effects: Category B. Teratology studies have been performed in rats at oral doses up to 1000 mg/kg twice daily (plasma AUC_{0-24hr} of $31.3 \text{ mcg}\cdot\text{hr/mL}$, about 1.6 times the human exposure at the recommended dose) and in rabbits at oral doses up to 25 mg/kg/day (plasma AUC_{0-24hr} of $26.9 \text{ mcg}\cdot\text{hr/mL}$, about 1.4 times the human exposure at the recommended dose) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to aprepitant. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

Aprepitant is excreted in the milk of rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for possible serious adverse reactions in nursing infants from aprepitant and because of the potential for tumorigenicity shown for aprepitant in rodent carcinogenicity studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of EMEND in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

In 2 well-controlled chemotherapy-induced nausea and vomiting clinical studies, of the total number of patients (N=544) treated with EMEND, 31% were 65 and over, while 5% were 75 and over. In well-controlled postoperative nausea and vomiting clinical studies, of the total number of patients (N=1120) treated with EMEND, 7% were 65 and over, while 2% were 75 and over. No overall differences in safety

or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. Greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Dosage adjustment in the elderly is not necessary.

ADVERSE REACTIONS

The overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 4400 individuals.

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting

Highly Emetogenic Chemotherapy

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy, 544 patients were treated with aprepitant during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. EMEND was given in combination with ondansetron and dexamethasone and was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

In Cycle 1, clinical adverse experiences were reported in approximately 69% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 68% of patients treated with standard therapy. Table 6 shows the percent of patients with clinical adverse experiences reported at an incidence $\geq 3\%$.

Table 6

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy With Clinical Adverse Experiences
(Incidence $\geq 3\%$) - Cycle 1

	Aprepitant Regimen (N = 544)	Standard Therapy (N = 550)
Body as a Whole/ Site Unspecified		
Abdominal Pain	4.6	3.3
Asthenia/Fatigue	17.8	11.8
Dehydration	5.9	5.1
Dizziness	6.6	4.4
Fever	2.9	3.5
Mucous Membrane Disorder	2.6	3.1
Digestive System		
Constipation	10.3	12.2
Diarrhea	10.3	7.5
Epigastric Discomfort	4.0	3.1
Gastritis	4.2	3.1
Heartburn	5.3	4.9
Nausea	12.7	11.8
Vomiting	7.5	7.6
Eyes, Ears, Nose, and Throat		
Tinnitus	3.7	3.8
Hemic and Lymphatic System		
Neutropenia	3.1	2.9
Metabolism and Nutrition		
Anorexia	10.1	9.5
Nervous System		
Headache	8.5	8.7
Insomnia	2.9	3.1
Respiratory System		
Hiccups	10.8	5.6

In addition, isolated cases of serious adverse experiences, regardless of causality, of bradycardia, disorientation, and perforating duodenal ulcer were reported in highly emetogenic CINV clinical studies.

Moderately Emetogenic Chemotherapy

During Cycle 1 of a moderately emetogenic chemotherapy study, 438 patients were treated with the aprepitant regimen and 385 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 4 cycles of chemotherapy. In Cycle 1, clinical adverse experiences were reported in approximately 73% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 75% of patients treated with standard therapy.

The adverse experience profile in the moderately emetogenic chemotherapy study was generally comparable to the highly emetogenic chemotherapy studies. Table 7 shows the percent of patients with clinical adverse experiences reported at an incidence $\geq 3\%$.

Table 7
Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy With Clinical Adverse Experiences (Incidence $\geq 3\%$) — Cycle 1

	Aprepitant Regimen (N = 438)	Standard Therapy (N = 428)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Neutropenia	8.9	8.4
Metabolism and Nutrition Disorders		
Anorexia	4.3	5.8
Psychiatric Disorders		
Insomnia	4.1	5.6
Nervous System Disorders		
Dizziness	3.4	4.2
Headache	16.4	16.4
Vascular Disorders		
Hot Flush	3.0	1.4
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Pharyngolaryngeal pain	3.0	2.3
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	12.3	18.0
Diarrhea	5.5	6.3
Dyspepsia	8.4	4.9
Nausea	7.1	7.5
Stomatitis	5.3	4.4
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Alopecia	24.0	22.2
General Disorders and General Administration Site Conditions		
Asthenia	3.4	3.7
Fatigue	21.9	21.5
Mucosal inflammation	2.5	3.5

Isolated cases of serious adverse experiences, regardless of causality, of dehydration, enterocolitis, febrile neutropenia, hypertension, hypoesthesia, neutropenic sepsis, pneumonia, and sinus tachycardia were reported in the moderately emetogenic CINV clinical study.

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy

The following additional clinical adverse experiences (incidence $>0.5\%$ and greater than standard therapy), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant regimen:

Infections and infestations: candidiasis, herpes simplex, lower respiratory infection, pharyngitis, septic shock, upper respiratory infection, urinary tract infection.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): malignant neoplasm, non-small cell lung carcinoma.

Blood and lymphatic system disorders: anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia.

Metabolism and nutrition disorders: appetite decreased, diabetes mellitus, hypokalemia.

Psychiatric disorders: anxiety disorder, confusion, depression.

Nervous system: peripheral neuropathy, sensory neuropathy, taste disturbance, tremor.

Eye disorders: conjunctivitis.

Cardiac disorders: myocardial infarction, palpitations, tachycardia.

Vascular disorders: deep venous thrombosis, flushing, hypertension, hypotension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough, dyspnea, nasal secretion, pneumonitis, pulmonary embolism, respiratory insufficiency, vocal disturbance.

Gastrointestinal disorders: acid reflux, deglutition disorder, dry mouth, dysgeusia, dysphagia, eructation, flatulence, obstipation, salivation increased.

Skin and subcutaneous tissue disorders: acne, diaphoresis, rash.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, back pain, muscular weakness, musculoskeletal pain, myalgia.

Renal and urinary disorders: dysuria, renal insufficiency.

Reproductive system and breast disorders: pelvic pain.

General disorders and administrative site conditions: edema, malaise, rigors.

Investigations: weight loss.

Laboratory Adverse Experiences

Table 8 shows the percent of patients with laboratory adverse experiences reported at an incidence $\geq 3\%$ in patients receiving highly emetogenic chemotherapy.

Table 8

Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy With Laboratory Adverse Experiences (Incidence $\geq 3\%$) - Cycle 1

	Aprepitant Regimen (N = 544)	Standard Therapy (N = 550)
ALT Increased	6.0	4.3
AST Increased	3.0	1.3
Blood Urea Nitrogen Increased	4.7	3.5
Serum Creatinine Increased	3.7	4.3
Proteinuria	6.8	5.3

The following additional laboratory adverse experiences (incidence $>0.5\%$ and greater than standard therapy), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant regimen: alkaline phosphatase increased, hyperglycemia, hyponatremia, leukocytes increased, erythrocyturia, leukocyturia.

The adverse experiences of increased AST and ALT were generally mild and transient.

The following laboratory adverse experiences were reported at an incidence $\geq 3\%$ during Cycle 1 of the moderately emetogenic chemotherapy study in patients treated with the aprepitant regimen or standard therapy, respectively: decreased hemoglobin (2.3%, 4.7%) and decreased white blood cell count (9.3%, 9.0%).

The adverse experience profiles in the Multiple-Cycle extensions for up to 6 cycles of chemotherapy were generally similar to that observed in Cycle 1.

Stevens-Johnson syndrome was reported as a serious adverse experience in a patient receiving aprepitant with cancer chemotherapy in another CINV study.

Postoperative Nausea and Vomiting

In well-controlled clinical studies in patients receiving general anesthesia, 564 patients were administered 40 mg aprepitant orally and 538 patients were administered 4 mg ondansetron IV. EMEND was generally well tolerated. Most adverse experiences reported in these clinical studies were described as mild to moderate in intensity.

Clinical adverse experiences were reported in approximately 60% of patients treated with 40 mg aprepitant compared with approximately 64% of patients treated with 4 mg ondansetron IV. Table 9 shows the percent of patients with clinical adverse experiences reported at an incidence $\geq 3\%$ of the combined studies.

Table 9

Percent of Patients Receiving General Anesthesia With Clinical Adverse Experiences (Incidence $\geq 3\%$)

	Aprepitant 40 mg (N=564)	Ondansetron (N=538)
Infections and Infestations		
Urinary Tract Infection	2.3	3.2
Blood and Lymphatic System Disorders		

Anemia	3.0	4.3
Psychiatric Disorders		
Insomnia	2.1	3.3
Nervous System Disorders		
Headache	5.0	6.5
Cardiac Disorders		
Bradycardia	4.4	3.9
Vascular Disorders		
Hypertension	2.1	3.2
Hypotension	5.7	4.6
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	8.5	7.6
Flatulence	4.1	5.8
Nausea	8.5	8.6
Vomiting	2.5	3.9
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	7.6	8.4
General Disorders and General Administration Site Conditions		
Pyrexia	5.9	10.6

The following additional clinical adverse experiences (incidence >0.5% and greater than ondansetron), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant:

Infections and infestations: postoperative infection

Metabolism and nutrition disorders: hypokalemia, hypovolemia.

Nervous system disorders: dizziness, hypoesthesia, syncope.

Vascular disorders: hematoma

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, hypoxia, respiratory depression.

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, dyspepsia.

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

General disorders and administrative site conditions: hypothermia, pain.

Investigations: blood pressure decreased

Injury, poisoning and procedural complications: operative hemorrhage, wound dehiscence.

Other adverse experiences (incidence ≤0.5%) reported in patients treated with aprepitant 40 mg for postoperative nausea and vomiting included:

Nervous system disorders: dysarthria, sensory disturbance.

Eye disorders: miosis, visual acuity reduced.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: wheezing

Gastrointestinal disorders: bowel sounds abnormal, stomach discomfort.

There were no serious adverse drug-related experiences reported in the postoperative nausea and vomiting clinical studies in patients taking 40 mg aprepitant.

Laboratory Adverse Experiences

One laboratory adverse experience, hemoglobin decreased (40 mg aprepitant 3.8%, ondansetron 4.2%), was reported at an incidence ≥3% in a patient receiving general anesthesia.

The following additional laboratory adverse experiences (incidence >0.5% and greater than ondansetron), regardless of causality, were reported in patients treated with aprepitant 40 mg: blood albumin decreased, blood bilirubin increased, blood glucose increased, blood potassium decreased, glucose urine present.

The adverse experience of ALT increased occurred with similar incidence in patients treated with aprepitant 40 mg (1.1%) as in patients treated with ondansetron 4 mg (1.0%).

Other Studies

Angioedema and urticaria were reported as serious adverse experiences in a patient receiving aprepitant in a non-CINV/non-PONV study.

Post-Marketing Experience:

The following adverse reactions have been identified during post-marketing use of aprepitant. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the drug.

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, urticaria

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage with EMEND. Single doses up to 600 mg of aprepitant were generally well tolerated in healthy subjects. Aprepitant was generally well tolerated when administered as 375 mg once daily for up to 42 days to patients in non-CINV studies. In 33 cancer patients, administration of a single 375-mg dose of aprepitant on Day 1 and 250 mg once daily on Days 2 to 5 was generally well tolerated.

Drowsiness and headache were reported in one patient who ingested 1440 mg of aprepitant.

In the event of overdose, EMEND should be discontinued and general supportive treatment and monitoring should be provided. Because of the antiemetic activity of aprepitant, drug-induced emesis may not be effective.

Aprepitant cannot be removed by hemodialysis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

• **Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting**

EMEND (aprepitant) is available as capsules for oral administration.

EMEND is given for 3 days as part of a regimen that includes a corticosteroid and a 5-HT₃ antagonist. The recommended dose of EMEND is 125 mg orally 1 hour prior to chemotherapy treatment (Day 1) and 80 mg orally once daily in the morning on Days 2 and 3.

EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for Injection is a lyophilized prodrug of aprepitant containing polysorbate 80 (PS80) and may be substituted for oral EMEND (125 mg), 30 minutes prior to chemotherapy, on Day 1 only of the CINV regimen as an intravenous infusion administered over 15 minutes.

In clinical studies, the following regimen was used for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy:

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
EMEND*	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none
Dexamethasone**	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally
Ondansetron [†]	32 mg IV	none	none	none

*EMEND was administered orally 1 hour prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 and 3.

**Dexamethasone was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 through 4. The dose of dexamethasone was chosen to account for drug interactions.

[†]Ondansetron was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1.

In a clinical study, the following regimen was used for the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy:

	Day 1	Day 2	Day 3
EMEND*	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally
Dexamethasone**	12 mg orally	none	none
Ondansetron [†]	2 x 8 mg orally	none	none

*EMEND was administered orally 1 hour prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 and 3.

**Dexamethasone was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone was chosen to account for drug interactions.

[†]Ondansetron 8-mg capsule was administered 30 to 60 minutes prior to chemotherapy treatment and one 8-mg capsule was administered 8 hours after the first dose on Day 1.

- **Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting**

The recommended oral dosage of EMEND is 40 mg within 3 hours prior to induction of anesthesia.

General Information

EMEND has not been studied for the treatment of established nausea and vomiting.

Chronic continuous administration is not recommended (see PRECAUTIONS).

See PRECAUTIONS, *Drug Interactions* for additional information on dose adjustment for corticosteroids when coadministered with EMEND.

Refer to the full prescribing information for coadministered antiemetic agents.

EMEND may be taken with or without food.

No dosage adjustment is necessary for the elderly.

No dosage adjustment is necessary for patients with renal insufficiency or for patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis.

No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 9). There are no clinical data in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score >9).

HOW SUPPLIED

No. 3854 — 80 mg capsules: White, opaque, hard gelatin capsule with “461” and “80 mg” printed radially in black ink on the body. They are supplied as follows:

NDC 0006-0461-02 unit-of-use bi-fold package of 2

NDC 0006-0461-06 unit-dose package of 6.

No. 3855 — 125 mg capsules: Opaque, hard gelatin capsule with white body and pink cap with “462” and “125 mg” printed radially in black ink on the body. They are supplied as follows:

NDC 0006-0462-30 bottles of 30 (with desiccant)

NDC 0006-0462-06 unit-dose package of 6.

No. 3862 — Unit-of-use tri-fold pack containing one 125 mg capsule and two 80 mg capsules.

NDC 0006-3862-03.

No. 6741 — 40 mg capsules: Opaque, hard gelatin capsule with white body and mustard yellow cap with “464” and “40 mg” printed radially in black ink on the body. They are supplied as follows:

NDC 0006-0464-10 unit-of-use package of 1

NDC 0006-0464-05 unit-dose package of 5.

Storage

Bottles: Store at 20-25°C (68-77°F) [see USP Controlled Room Temperature]. The desiccant should remain in the original bottle.

Blisters: Store at 20-25°C (68-77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Rx only

U.S. Patent Nos.: 5,145,684; 5,719,147; 6,048,859; 6,096,742; 6,235,735

 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Issued April 2008

アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

アプレピタントおよび現在、国内で使用されている抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を
効能・効果とした主な同種同効品として、5-HT₃ 受容体拮抗薬（グラニセトロン、オンダン
セトロン、インジセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、アザセトロン）、デキサメタ
ゾンを表 1.7-1～表 1.7-8 に示す。

表 1.7-1 アプレピタント

表 1.7-2 グラニセトロン

表 1.7-3 オンダンセトロン

表 1.7-4 インジセトロン

表 1.7-5 トロピセトロン

表 1.7-6 ラモセトロン

表 1.7-7 アザセトロン

表 1.7-8 デキサメタゾン

表 1.7-1 同種同効品一覧表（アプレピタント）

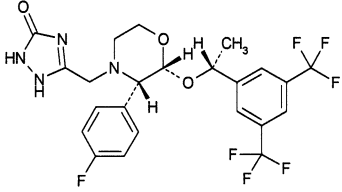
一般的名称	アプレピタントカプセル：イメンドカプセル 125 mg、イメンドカプセル 80 mg、イメンドカプセルセット							
販売名	イメンド®カプセル 125mg イメンド®カプセル 80mg イメンド®カプセルセット							
会社名	小野薬品工業株式会社（製造販売元）							
承認年月日	（申請中）							
再審査年月日	—							
再評価年月日	—							
規制区分	（未定）							
化学構造式								
剤形・含量	イメンドカプセル 125mg：硬カプセル剤・1 カプセル中アプレピタントとして 125 mg イメンドカプセル 80mg：硬カプセル剤・1 カプセル中アプレピタントとして 80 mg イメンドカプセルセット：イメンドカプセル 125 mg 1 カプセルおよびイメンドカプセル 80 mg 2 カプセル							
効能・効果／用法・用量	効能・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） 効能・効果に関連する使用上の注意 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。（「臨床成績」の項参照） 用法・用量 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (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、5 日間を越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。（「臨床成績」の項参照） (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。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。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。（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） (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。							
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) ピモジド投与中の患者（「相互作用」の項参照）							
使用上の注意	1. 慎重投与 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。（「薬物動態」の項参照）〕 2. 重要な基本的注意 (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。（「相互作用」の項参照） (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。（「相互作用」の項参照） 3. 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。（「薬物動態」の項参照） (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1" data-bbox="414 1422 1332 1556"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピモジド オーラップ錠 1mg, 3mg, 細粒</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> </tbody> </table>		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	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。
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	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。						

表 1.7-1 同種同効品一覧表（アプレピタント）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	(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)	本剤と強力な CYP3A4 阻害剤 (例：イトラコナゾール) との併用は慎重に行うこと。（「薬物動態」の項参照）	本剤は CYP3A4 の基質であるため、CYP3A4 活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する場合がある。
	ジルチアゼム	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。（「薬物動態」の項参照）	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)	本剤の作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	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)	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。（「薬物動態」の項参照）	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)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	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)	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 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。（「薬物動態」の項参照）	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。
4. 副作用			
〈国内臨床試験〉			
国内の承認時までの調査における 318 例中 135 例 (42.5%) に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものはしゃっくり 42 例 (13.2%)、ALT (GPT) 上昇 39 例 (12.3%)、便秘 32 例 (10.1%)、食欲不振 21 例 (6.6%)、AST (GOT) 上昇 21 例 (6.6%)、尿蛋白 17 例 (5.3%) 及び BUN 上昇 15 例 (4.7%) 等であった。（承認時）			
〈海外臨床試験〉			
海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において、1,379 例中 728 例 (52.8%) に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは便秘 129 例 (9.4%)、頭痛 125 例 (9.1%)、無力症 110 例 (8.0%)、しゃっくり 92 例 (6.7%)、下痢 85 例 (6.2%)、悪心 79 例 (5.7%)、消化不良 77 例 (5.6%)、食欲不振 70 例 (5.1%) 及び疲労 64 例 (4.6%) 等であった。			
(1) 重大な副作用			
1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)			
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群、頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。			
2) 穿孔性十二指腸潰瘍			
穿孔性十二指腸潰瘍（頻度不明*）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適切な処置を行うこと。			
3) アナフィラキシー反応			
アナフィラキシー反応（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難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) その他の副作用			
	5～10%未満	5%未満	頻度不明*
皮膚		発疹	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、瘙癢、ざ瘡
精神神経系	頭痛	不眠症、不安、めまい	眠気、失見当識、多幸症、異常な夢、認知障害
循環器		不整脈、潮紅、ほてり	徐脈、動悸、頻脈
消化器	便秘、下痢、食欲不振、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、おくび、鼓腸、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎	腸炎
呼吸器	しゃっくり	咳嗽、咽喉刺激感	咽喉炎、後鼻漏、くしゃみ
肝 臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT)、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、血尿	排尿困難、頻尿、多尿
血 液		貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少	
筋骨格系		筋痛、四肢痛	筋痙攣
その他	無力症	疲労、胸部不快感、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、耳鳴、高血糖、疼痛、粘膜の炎症、体重減少、脱水、アルブミン減少、カンジダ症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症	嗜眠、結膜炎、多飲症、ブドウ球菌感染症、体重増加、口渴

※：頻度不明は海外での報告による

表 1.7-1 同種同効品一覧表（アプレピタント）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は血漿中濃度（AUC、C_{max}）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告（「薬物動態」の項参照）がある。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔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. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。） 9. その他の注意 ラットの2年間投与が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125 mg/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1000mg/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。
添付文書の 作成年月日	(未承認)
備考	—

表 1.7-2 同種同効品一覧表（グラニセトロン）

一般的名称	グラニセトロン塩酸塩製剤：[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] グラニセトロン塩酸塩注射液：[REDACTED]
販売名	[REDACTED]
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（グラニセトロン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日	
備考	注射剤：国内第Ⅱ相試験標準治療薬

表 1.7-3 同種同効品一覧表（オンダンセトロン）

一般的名称	オンダンセトロン塩酸塩水和物錠：[REDACTED] オンダンセトロン塩酸塩水和物シロップ：[REDACTED] オンダンセトロン口腔内速溶錠：[REDACTED] オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液：[REDACTED]
販売名	[REDACTED]
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-3 同種同効品一覧表（オンダンセトロン）（つづき）

使用上の注意 （つづき）	
-----------------	--

表 1.7-3 同種同効品一覧表（オンダンセトロン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日	
備考	注射剤：海外後期第Ⅱ相試験，海外第Ⅲ相試験（HEC）標準治療薬 経口剤：海外第Ⅲ相試験（MEC）標準治療薬

表 1.7-4 同種同効品一覧表（インジセトロン）

一般的名称	インジセトロン塩酸塩錠
販売名	シンセロン [®] 錠 8 mg
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-4 同種同効品一覧表（インジセトロン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日	
備考	

表 1.7-5 同種同効品一覧表（トロピセトロン）

一般的名称	トロピセトロン塩酸塩カプセル
販売名	ナボバン®カプセル 5 mg
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-5 同種同効品一覧表（トロピセトロン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日	
備考	

表 1.7-6 同種同効品一覧表（ラモセトロン）

一般的名称	塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠：ナゼア OD 錠 0.1 mg 塩酸ラモセトロン注射液：ナゼア注射液 0.3 mg
販売名	ナゼア®OD 錠 0.1 mg ナゼア®注射液 0.3 mg
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-6 同種同効品一覧表（ラモセトロン）（つづき）

使用上の注意 （つづき）	
添付文書の 作成年月日	
備考	

表 1.7-7 同種同効品一覧表（アザセトロン）

一般的名称	アザセトロン塩酸塩錠剤：セロトーン錠 10 mg アザセトロン塩酸塩注射剤：セロトーン静注液 10 mg
販売名	セロトーン [®] 錠 10 mg セロトーン [®] 静注液 10 mg
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-7 同種同効品一覧表（アザセトロン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日 備考	—

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）

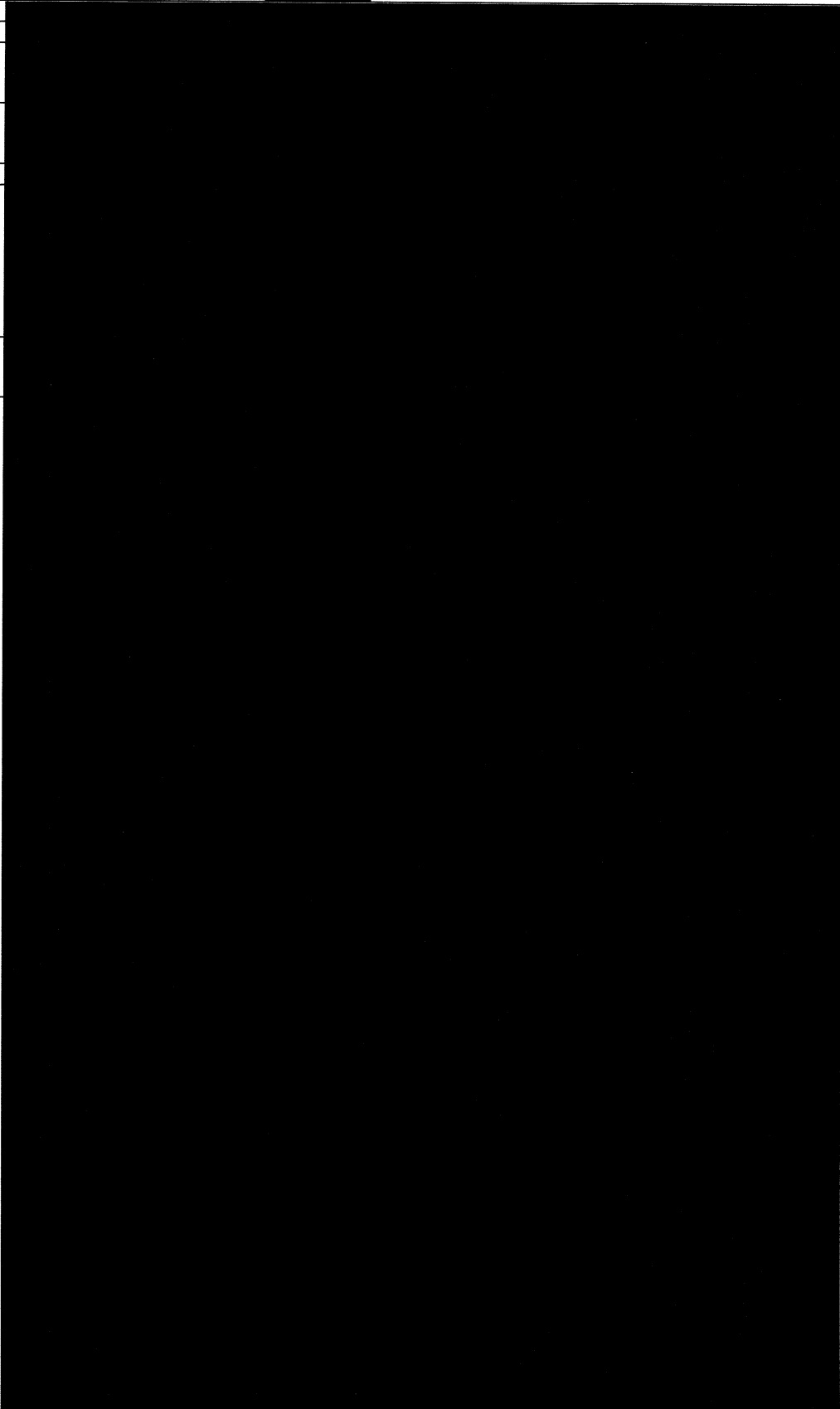
一般的名称	デキサメタゾン錠：  リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液： 
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日 再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤形・含量	
効能・効果／ 用法・用量	

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

効能・効果／ 用法・用量 (つづき)	
--------------------------	--

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

効能・効果／ 用法・用量 (つづき)	
--------------------------	--

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

効能・効果／ 用法・用量 （つづき）	
禁忌	

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

原則禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
-----------------	--

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
-------------------------	--

表 1.7-8 同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（つづき）

使用上の注意 (つづき)	
添付文書の 作成年月日	
備考	経口剤：海外後期第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験標準治療薬 注射剤：国内第Ⅱ相試験標準治療薬

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

1.8 添付文書（案）

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。（「臨床成績」の項参照）

本薬の効能・効果（案）は，国内外の臨床試験の結果を踏まえ，「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）」と設定した．以下に効能・効果（案）の設定の根拠を示す．

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

シスプラチン 70 mg/m²以上を用いた癌化学療法を受ける悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の結果，主要評価項目である抗悪性腫瘍剤投与 1～5 日目（全期間）における Complete Response の患者割合は，標準治療群 50.3%（75/149 例，40/25 mg 群 66.4%（95/143 例，125/80 mg 群 70.5%（103/146 例）であり，40/25 mg 群および 125/80 mg 群はいずれも標準治療群と比較して Complete Response の患者割合が有意に高かった（ χ^2 検定：それぞれ $p=0.0053$ ， $p=0.0004$ ）．また，時期別の Complete Response の患者割合についても，40/25 mg 群および 125/80 mg 群は抗悪性腫瘍剤投与 1 日目（急性期），抗悪性腫瘍剤投与 2～5 日目（遅発期）のいずれにおいても標準治療群を数値的に上回り，遅発期では 40/25 mg 群および 125/80 mg 群はいずれも標準治療群と比較して有意に高かった（ χ^2 検定：それぞれ $p=0.0014$ ， $p=0.0002$ ）．

その他，副次評価項目である全期間における Complete Protection，有意な悪心なしの患者割合においても，125/80 mg 群は標準治療群に対し有意に高い有効性を示した．全期間における嘔吐なしの患者割合では，125/80 mg 群および 40/25 mg 群のいずれの投与群でも標準治療群に対し有意に高い有効性が認められた．その他，全期間における Total Control，悪心なし，救済治療なしの患者割合においては，125/80 mg 群および 40/25 mg 群のいずれの投与群でも標準治療群に対し有意差は認められなかったが，数値的には上回っており，さらに 125/80 mg 群の有効性が 40/25 mg 群を数値的に上回っていた．急性期においては，いずれの評価項目においても有意差は認められなかったが，救済治療なしを除き，125/80 mg 群は標準治療群を数値的に上回った．遅発期の結果は全期間の結果と類似しており，標準治療では効果不十分な

遅発期に対しても、本薬は有効性を示すことが明らかとなった。

また、嘔吐の頻度や悪心の程度についても検討した。全期間における嘔吐の頻度に関して、1～2回嘔吐した患者の割合および3回以上嘔吐した患者の割合は、125/80 mg 群および40/25 mg 群はいずれも標準治療群に比べて低く、125/80 mg 群で最も低かった。全期間における悪心の程度に関しては、125/80 mg 群は標準治療群に対して悪心の重症度が低い患者が有意に多い傾向が認められたが、40/25 mg 群では有意差は認められなかった。

以上、主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合ならびに副次評価項目の解析結果から、本薬の有効性が確認された。

また、海外で実施した検証試験として、シスプラチン 70 mg/m² 以上の高度催吐性抗悪性腫瘍剤を用いた癌化学療法を受ける悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P052, P054) および「シクロホスファミド静脈内投与 750～1500 mg/m² (±5%)」, 「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m² (±5%) + ドキソルビシン静脈内投与 60 mg/m² 以下 (±5%)」, あるいは「シクロホスファミド静脈内投与 500～1500 mg/m² (±5%) + エピルビシン静脈内投与 100 mg/m² 以下 (±5%)」のいずれかを含むシスプラチン以外の中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を用いた癌化学療法を受ける悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (P071) の結果、いずれの試験においても主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に優れており、CINV に対する有効性が示された (P052; それぞれ 72.7% および 52.3%, $p < 0.001$, P054; それぞれ 62.7% および 43.3%, $p < 0.001$, P071; それぞれ 50.8% および 42.5%, $p = 0.015$)。また、副次評価項目の嘔吐なし、救済治療なし、有意な悪心なし、悪心なし、Complete Protection, Total Control の患者割合においても、125/80 mg 群は標準治療群を上回る有効性を示した。海外第Ⅲ相試験 (P052, P054, P071) の結果、125/80 mg (1日目 125 mg, 2～3日目 80 mg) の3日間投与による有効性が検証された。

以上の臨床試験成績により、本薬が抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対して有効な薬剤であることが示されたことから、本剤の効能・効果 (案) を「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)」として設定した。また、催吐性抗悪性腫瘍剤が投与されるすべての患者が本薬の投与対象ではないことを明らかにするため、類薬の使用上の注意を参考に、効能・効果に関する使用上の注意として「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。 (「臨床成績」の項参照)」を設定した。

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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、5 日間を越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。（「臨床成績」の項参照）
- (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。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。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。（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本薬の用法・用量（案）は、国内外の臨床試験の結果を踏まえ、「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する」と設定した。また、本薬の投与期間については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「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、5 日間を越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。（「臨床成績」の項参照）」と設定した。以下に用法・用量（案）の設定の根拠を示す。

1.8.2.2-1 用法（案）の設定根拠

海外前期第Ⅱ相試験（P004L1）では L-758298（アプレピタントの静脈内投与プロドラッグ）とオンダンセトロンを 1 日投与で比較した。表 1.8.2-1 に示したように、Complete Response の患者割合において急性期の有効性はオンダンセトロンが L-758298 を数値的に上回っていたが、遅発期では L-758298 はオンダンセトロンと比較して有意に優れた有効性が認められた。

海外前期第Ⅱ相試験（P004L1）の結果をもとに、海外前期第Ⅱ相試験の 3 試験（P007L1, P007, P012）を実施し、本薬の CINV 予防を最大化する最適な投与方法をさらに検討した。

海外前期第Ⅱ相試験の2試験（P007L1, P007）は、表 1.8.2-2 および表 1.8.2-3 に示したように、いずれの試験でも1日投与（B群）に比べ、5日投与（A群）が数値的に優れていた。また、表 1.8.2-4～表 1.8.2-7 に示したように、いずれの試験もすべての有効性評価項目で1日投与（B群）に比べ、5日投与（A群）が3日目以降、数値的に優れていた。さらに、CINVは5日間程度継続することも踏まえ、2日目以降も本薬を継続投与する用法が望ましいと判断した。

なお、2日目以降も本薬を継続投与する用法を採用するに際して、催吐刺激が最も強い抗悪性腫瘍剤投与時点で中枢神経系のNK₁受容体占有率を最大化するため、抗悪性腫瘍剤投与初日に高用量を投与し、2日目以降は初日より少ない用量で血漿中濃度を維持する用法とした（2.7.2.2.2.1.2.4 および 2.7.2.2.2.2.1 参照）。

また、表 1.8.2-3 および表 1.8.2-8 に示したように、海外前期第Ⅱ相試験の2試験（P007, P012）の結果から、抗悪性腫瘍剤投与1日目に、本薬、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤、デキサメタゾンの3剤併用（P007：A群, P012：B群）が、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤、デキサメタゾンの2剤併用（P007：C群, P012：A群）に比べ全期間、急性期および遅発期におけるCINVに対する有効性が優れていることが明らかとなった。

加えて、海外前期第Ⅱ相試験の3試験（P004L1, P007L1, P012）の結果から、抗悪性腫瘍剤投与1日目に本薬を投与することが遅発期の嘔吐予防において有効であること、また海外前期第Ⅱ相試験（P012）の結果から、遅発期の嘔吐予防効果は、抗悪性腫瘍剤投与前日に本薬を投与することで増強されないことが判明した（表 1.8.2-8 参照）。

以上、海外前期第Ⅱ相試験の4試験（P004L1, P007L1, P007, P012）の結果から、抗悪性腫瘍剤投与1日目に、本薬、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤、デキサメタゾンの3剤を併用投与し、本薬を抗悪性腫瘍剤投与1日目から5日間投与する投与方法が、CINVの予防に最も有効であると判断した。

海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）では、海外前期第Ⅱ相試験（P007L1, P007）の結果を踏まえ、本薬5日間投与の検討を行った。また、海外前期第Ⅱ相試験（P007, P012）の結果を踏まえ、抗悪性腫瘍剤投与1日目に、本薬、5-HT₃受容体拮抗型制吐剤、デキサメタゾンの3剤を併用投与した。また、有効性を最大化するためにデキサメタゾンについては、抗悪性腫瘍剤投与1日目から5日間投与した。その結果、本薬を抗悪性腫瘍剤投与1日目から5日間投与する用法による有効性が確認された。また、Kaplan-Meier 法による全期間の嘔吐なしの患者割合の推移（図 2.7.3.3.2-6 参照）において、いずれの投与群でもシスプラチン投与後72時間以内にほぼすべての初回嘔吐発作が発現していることが明らかとなった。この海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の結果に加え、海外前期第Ⅱ相試験（P007, P007L1）において本薬単回投与で約2日間効果が持続する結果が得られていることを勘案すると、本薬の3日投与で

5日投与とほぼ同等の有効性を得られることが示唆された。そこで、海外第Ⅲ相試験（P052, P054, P071）は投与期間を3日間（1日目 125 mg, 2～3日目 80 mg）として実施し、その結果として本薬の3日間投与による有効性が検証された。

以上の結果を踏まえ、3日間投与（1日目 125 mg, 2～3日目 80 mg）を推奨用法とした。

**表 1.8.2-1 Complete Response の患者割合
（海外前期第Ⅱ相試験 P004L1）**

解析対象集団：ITT

評価対象期間	L-758298 (60または100 mg)		オンダンセトロン (32 mg)	
	該当 対象 例数 例数	(%)	該当 対象 例数 例数	(%)
全期間	7 /29	(24.1)	4 /23	(17.4)
急性期	11 /30	(36.7)	11 /23	(47.8)
遅発期	14 /29	(48.3)*	4 /23	(17.4)

* : p<0.05（オンダンセトロン群との比較）（p=0.04）

表 1.8.2-2 Complete Response の患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007L1）

解析対象集団：ITT

評価対象期間	A	B	A+B	C
	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数
全期間	23 /59 (39.0)	13 /56 (23.2)	47 /117 (40.2)**	22 /58 (37.9)
急性期	27 /60 (45.0)	20 /57 (35.1)		48 /58 (82.8)
遅発期	35 /59 (59.3)*	25 /56 (44.6)		22 /58 (37.9)

* : p<0.05（C群との比較）

** : p<0.001（C群との比較）

A 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

C 群：オンダンセトロン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

表 1.8.2-3 Complete Response の患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007）

解析対象集団：ITT

評価対象期間	A	B	A+B	C
	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数	該当 対象 例数 例数
全期間	25 /50 (50.0)**	22 /54 (40.7)	86 /107 (80.4)**	7 /51 (13.7)
急性期	41 /53 (77.4)*	45 /54 (83.3)**		29 /51 (56.9)
遅発期	26 /50 (52.0)** ^{a)}	23 /54 (42.6) ^{a)}		8 /51 (15.7)

* : p<0.05（C群との比較），** : p<0.01（C群との比較）

a) C群との差の95%信頼区間が0を含んでいない。

A 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセトロン 10μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセトロン 10μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

C 群：プラセボ PO + グラネセトロン 10μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

表 1.8.2-4 嘔吐なしの患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007L1）

解析対象集団：ITT

投与時期	A	B	C
	嘔吐なしの 患者割合（%）	嘔吐なしの 患者割合（%）	嘔吐なしの 患者割合（%）
1日目	50.0	45.6	84.5
2日目	71.2	76.8	60.3
3日目	84.8	75.0	60.3
4日目	93.2	76.8	70.7
5日目	94.9	83.9	79.3

A 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

C 群：オンダンセトン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

表 1.8.2-5 嘔吐なしの患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007）

解析対象集団：ITT

投与時期	A	B	C
	嘔吐なしの 患者割合（%）	嘔吐なしの 患者割合（%）	嘔吐なしの 患者割合（%）
1日目	92.5	94.4	66.7
2日目	90.0	94.4	51.0
3日目	94.0	88.9	62.8
4日目	94.0	87.0	64.7
5日目	100.0	94.4	88.2

A 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセトン 10 μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセトン 10 μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

C 群：プラセボ PO + グラネセトン 10 μg/kg IV + デキサメタゾン 20 mg PO（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

表 1.8.2-6 救済治療なしの患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007L1）

解析対象集団：ITT

投与時期	A	B	C
	救済治療なしの 患者割合（%）	救済治療なしの 患者割合（%）	救済治療なしの 患者割合（%）
1日目	65.0	59.7	91.4
2日目	81.4	69.6	81.0
3日目	84.8	69.6	70.7
4日目	86.4	69.6	69.0
5日目	91.5	78.6	89.7

A 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：L-758298 100 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

C 群：オンダンセトン 32 mg IV + デキサメタゾン 20 mg IV（1日目） → プラセボ PO（2～5日目）

表 1.8.2-7 救済治療なしの患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P007）

解析対象集団：ITT

投与時期	A	B	C
	救済治療なしの患者割合（%）	救済治療なしの患者割合（%）	救済治療なしの患者割合（%）
1日目	77.4	83.3	66.7
2日目	78.0	68.5	35.3
3日目	66.0	63.0	47.1
4日目	70.0	59.3	43.1
5日目	84.0	68.5	66.7

A 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセロン 10 μ g/kg IV + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：アプレビタント 400 mg PO + グラネセロン 10 μ g/kg IV + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→プラセボ PO（2～5日目）

C 群：プラセボ PO + グラネセロン 10 μ g/kg IV + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

表 1.8.2-8 Complete Response の患者割合（海外前期第Ⅱ相試験 P012）

解析対象集団：ITT

評価対象期間	A		B		C		D	
	該当対象 例数	例数 (%)	該当対象 例数	例数 (%)	該当対象 例数	例数 (%)	該当対象 例数	例数 (%)
全期間	15 / 90	(16.7)	30 / 84	(35.7)*	26 / 88	(29.5)	21 / 84	(25.0)
急性期	46 / 90	(51.1)	63 / 84	(75.0)*	39 / 89	(43.8)	34 / 84	(40.5)
遅発期	20 / 90	(22.2)	34 / 84	(40.5)*	34 / 88	(38.6)	33 / 84	(39.3)

* : p<0.05 (A群との比較)

A 群：プラセボ PO（1日前）→プラセボ PO + グラネセロン 10 μ g/kg IV + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

B 群：プラセボ PO（1日前）→アプレビタント 400 mg PO + グラネセロン 10 μ g/kg IV + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

C 群：アプレビタント 400 mg PO（1日前）→アプレビタント 400 mg PO + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

D 群：プラセボ PO（1日前）→アプレビタント 400 mg PO + デキメタゾン 20 mg PO（1日目）→アプレビタント 300 mg PO（2～5日目）

以上の結果を踏まえ、催吐刺激が最も強い抗悪性腫瘍剤投与時点で中枢神経系の NK₁ 受容体占有率を最大化するため、抗悪性腫瘍剤投与初日に高用量を投与し、2 日目以降は初日より少ない用量で血漿中濃度を維持する用法とした。この用法は国内と海外で共通となっている。投与期間については、上記の結果を踏まえ、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉において「(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、5 日間を越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。（「臨床成績」の項参照）」と設定した。

また、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉では、「(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。（「臨床成績」の項参照）なお、併用するコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬

剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。」を設定し、本薬、コルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の 3 剤併用療法を推奨した。これは、本薬の単独投与（P004L1）、本薬とコルチコステロイドとの 2 剤併用投与（P007L1, P012）、本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤およびコルチコステロイドとの 3 剤併用投与（P007, P012, P040C1, P052, P054, P071, ONO-7436-01）による CIN V に対する有効性が示され、中でも本薬と 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤およびコルチコステロイドとの 3 剤併用投与が最も効果的であったことに基づいて設定している。なお、本薬、コルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の 3 剤併用での制吐療法は、米国臨床腫瘍学会（ASCO）をはじめ、国際癌支持療法学会（MASCC）および米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）などが公表している制吐療法ガイドラインにおいて推奨されている。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の「(2) 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。（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）」の設定については、日本人の悪性腫瘍患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤およびグラニセトロン[®]の投与に加え、本薬 125 mg を経口投与し、デキサメタゾン 6 mg を静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本薬非併用時に比べて 0.53 倍に低下したことから設定した。また、海外においても、外国人の健康成人に対して、オンダンセトロンの投与に加え、本薬を 1 日目に 125 mg、2～5 日目に 80 mg 経口投与し、デキサメタゾンを 1 日目に 20 mg、2～5 日目に 8 mg 経口投与した時、デキサメタゾンの AUC₀₋₂₄ は本薬非併用時に比べて 1 日目に 2.17 倍、5 日目に 2.20 倍に上昇したことに基づいて同様の規定がなされている。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の「(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。」については、本薬を食後投与した際の本薬の血漿中濃度が投与後 1 時間以降速やかに上昇し始めることから、本薬の投与は抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間～1 時間 30 分前に行うことが望ましいと考えて設定した。2 日目以降は初日のおよそ 24 時間後の投与となるよう設定した。

1.8.2.2-2 推奨用量（案）の設定根拠

海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）では、375/250 mg（1 日目 375 mg、2～5 日目 250 mg）、125/80 mg（1 日目 125 mg、2～5 日目 80 mg）、40/25 mg（1 日目 40 mg、2～5 日目 25 mg）の 3 種類の用量の 5 日間投与について検討した。本試験における本薬群は 375/250 mg および 125/80 mg の 2 種類の用量で開始したが、試験の途中で薬物動態試験（P041）の結果から、375/250 mg 投与時の血漿中アプレピタント濃度は予測より高値であることが明らかとなったため、125/80 mg および 40/25 mg の 2 種類の用量に変更して実施した（2.7.2.2.4.2.4 参照）。

その結果、表 1.8.2-9 に示したように、用量変更前の成績において、主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合は、375/250 mg 群 69.7% (23/33 例)、125/80 mg 群 63.8% (51/80 例)、標準治療群 48.8% (41/84 例) であった。125/80 mg 群と 375/250 mg 群の有効性は類似しており、いずれの本薬群も標準治療群と比較して有意に高かった（ロジスティック回帰分析：いずれも $p < 0.05$ ）。また、用量変更後の全期間における Complete Response の患者割合は、125/80 mg 群 71.0% (93/131 例)、40/25 mg 群 58.8% (70/119 例)、標準治療群 43.7% (55/126 例) であった。いずれの本薬群も標準治療群と比較して有意に高く（ロジスティック回帰分析：それぞれ $p = 0.014$, $p < 0.001$ ）、125/80 mg 群は 40/25 mg 群を数値的に上回った。

さらに、副次評価項目についても、125/80 mg 群は標準治療群と比較して有意に優れ、かつ 40/25 mg 群を数値的に上回った（表 2.7.3.2-3 参照）。従って、推奨される投与方法は 125/80 mg（1 日目 125 mg, 2～5 日目 80 mg）と判断した。

表 1.8.2-9 Complete Response の患者割合（全期間）（海外後期第Ⅱ試験 P040C1）
解析対象集団：ITT

試験	投与群	Complete Response の患者割合 (%)		検定結果 ¹⁾	
用量変更前	標準治療	41 / 84	(48.8)		
	125/80	51 / 80	(63.8)	標準治療 vs 125/80	$p < 0.05$ *
	375/250	23 / 33	(69.7)	標準治療 vs 375/250	$p < 0.05$ *
用量変更後	標準治療	55 / 126	(43.7)		
	40/25	70 / 119	(58.8)	標準治療 vs 40/25	$p = 0.014$ *
	125/80	93 / 131	(71.0)	標準治療 vs 125/80	$p < 0.001$ *

1) *: $p < 0.05$, N.S. : $p \geq 0.05$

ロジスティック回帰分析 多重性の調整は Tukey-Ciminera-Heysen step-down 法を用いた。（用量変更後のみ）
調整因子：性別、中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤、地域

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）の用法・用量は、日本人と外国人の直接比較による海外薬物動態試験（P083）および海外 PET 試験（P075）において、本薬の血漿中濃度と NK_1 受容体占有率の関係が日本人と外国人で大きな差はないことが確認されていることを根拠として、海外第Ⅱ相試験（P040C1）と同一とした（2.7.2.2.3.4 および 2.7.2.2.5.2 参照）。なお、本薬の投与期間については、海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）との比較を考慮し 5 日間に設定した。

その結果、表 2.7.3.3.2-9 に示したように、主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合は、標準治療群 50.3% (75/149 例)、40/25 mg 群 66.4% (95/143 例)、125/80 mg 群 70.5% (103/146 例) であり、40/25 mg 群および 125/80 mg 群はいずれも標準治療群と

比較して有意に高かった (χ^2 検定:それぞれ $p=0.0053$, $p=0.0004$)。また、時期別の Complete Response の患者割合についても、40/25 mg 群および 125/80 mg 群は急性期、遅発期のいずれにおいても標準治療群を数値的に上回り、遅発期では 40/25 mg 群および 125/80 mg 群はいずれも標準治療群と比較して有意に高かった (χ^2 検定:それぞれ $p=0.0014$, $p=0.0002$)。

その他、表 2.7.3.2-2 に示したように、全期間における Complete Protection、嘔吐なし、有意な悪心なしの患者割合においても、125/80 mg 群は標準治療群に対し有意に高い有効性を示した。なお、全期間における嘔吐なしの患者割合では、40/25 mg 群も標準治療群に対し有意に高い有効性が認められた。さらに、全期間における有効性はいずれの評価項目についても 125/80 mg 群が 40/25 mg 群を数値的に上回っていた。急性期においては、救済治療なしを除き、いずれの評価項目においても 125/80 mg 群は標準治療群を数値的に上回ったが、有意差は認められなかった。遅発期の結果は全期間の結果と類似しており、標準治療では効果不十分な遅発期に対しても、本薬は有効性を示すことが明らかとなった。

以上、主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合ならびに副次評価項目の解析結果から、日本人においても外国人と同様に 125/80 mg 群の有効性は 40/25 mg 群を総合的に上回ると判断した。なお、海外後期第 II 相試験 (P040C1) と国内第 II 相試験 (ONO-7436-01) の類似性の比較については **2.7.3.3.2-1 国内臨床データと外国臨床データの比較について**の項に詳述した。

本薬の検証的な試験である海外第 III 相試験 (P052, P054, P071) では、海外第 II 相試験の結果を踏まえて、いずれも 125/80 mg 群と標準治療群の比較検討を行った。その結果、**2.7.3.3.2-2** の項に示したように、いずれの試験においても主要評価項目である全期間における Complete Response の患者割合において、125/80 mg 群は標準治療群と比較して、CINV の予防に対し有意に優れていた (P052 ; それぞれ 72.7% および 52.3%, $p<0.001$, P054 ; それぞれ 62.7% および 43.3%, $p<0.001$, P071 ; それぞれ 50.8% および 42.5%, $p=0.015$)。また、副次評価項目の嘔吐なし、救済治療なし、有意な悪心なし、悪心なし、Complete Protection, Total Control においても、125/80 mg 群は標準治療群を上回る有効性を示した (**2.7.3.2-3, 2.7.3.2-4, 2.7.3.2-5** 参照)。海外第 III 相試験 (P052, P054, P071) の結果、125/80 mg (1 日目 125 mg, 2~3 日目 80 mg) の 3 日間投与による有効性が検証された。

以上より、125/80 mg (1 日目 125 mg, 2~3 日目 80 mg) を推奨用量とした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては、平成9年4月25日付薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、および平成9年4月25日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の国際標準添付文書を参考に、非臨床試験ならびに臨床試験成績に基づき設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ピモジド投与中の患者（「相互作用」の項参照）

設定根拠

(1) について

本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載した。

(2) について

本薬は肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害作用を有する。そのため、本薬と CYP3A4 で代謝される薬剤が併用された場合には、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。ピモジドは血漿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る。ピモジドは、国内の医療用医薬品の添付文書において CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤との併用が禁忌とされている。従って、ピモジド投与中の患者を禁忌に設定した。

1. 慎重投与

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。（「薬物動態」の項参照）〕

設定根拠

本薬の海外臨床試験において、本薬を1日目に125 mg、2日目および3日目に80 mgを1日1回経口投与した際に、軽度肝機能障害者（Child-Pughスコア5～6）ではAUC₀₋₂₄が1日目は11%、3日目には36%低下した。また、中等度肝機能障害者（Child-Pughスコア7～9）では、AUC₀₋₂₄が1日目は10%、3日目には18%上昇した。軽度から中等度の肝機能障害者（Child-Pughスコア5～9）における本薬のAUC₀₋₂₄の変化は大きくなく、本薬の有効性および安全性への影響は小さいと考えられた。一方、重度肝機能障害者（Child-Pughスコア>9）における本薬の使用経験はないが、本薬は主に肝で代謝されることから、重度の肝障害を有す

る患者では、血中濃度が高くなる可能性があることから、慎重に投与するよう注意喚起するために設定した。

2. 重要な基本的注意

- (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。（「相互作用」の項参照）
- (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。（「相互作用」の項参照）

設定根拠

(1) について

本薬は主として CYP3A4 によって代謝される。一方、本薬は CYP3A4 の阻害作用ならびに誘導作用、CYP2C9 の誘導作用も有している。そのため、本薬は CYP3A4 を阻害する薬剤、CYP3A4 で代謝される薬剤、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、本薬を投与する際には、患者が服用中の薬剤を確認の上、薬物相互作用に注意して慎重に投与するよう注意喚起することとした。

(2) について

本薬は 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、本薬を 1 日目に 125 mg、2 日目および 3 日目に 80 mg を 1 日 1 回経口投与した際、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薬の投与開始から 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よう注意喚起することとした。

3. 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。（「薬物動態」の項参照）

(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	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。

設定根拠

(1) 併用禁忌（併用しないこと）について

禁忌（次の患者には投与しないこと） の設定根拠（2）参照。

(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）	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。（「薬物動態」の項参照）	本剤は CYP3A4 の基質であるため、CYP3A4 活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する場合がある。
ジルチアゼム	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への暴露が増大する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	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）	本剤の作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	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）	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。（「薬物動態」の項参照）	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、	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	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。

フェニトイン等)		
ホルモン避妊法 (エチニルエストラジオール等)	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。(「薬物動態」の項参照)	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。

設定根拠

(2) 併用注意（併用に注意すること）について

①CYP3A4 を阻害する薬剤について

本薬は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。そのため、本薬が CYP3A4 を阻害する薬剤と併用された場合には、本薬の代謝が阻害され、効果が増強されるおそれがある。従って、CYP3A4 を阻害する代表的な薬剤を示し、本薬とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとした。

②ジルチアゼムについて

海外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、本薬の申請製剤 230 mg と同程度の AUC が得られる錠剤 300 mg を 1 日 1 回、5 日間、ジルチアゼム 120 mg 1 日 3 回投与と併用した際、本薬の AUC₀₋₂₄ は 2.00 倍上昇し、ジルチアゼムの AUC₀₋₂₄ は 1.66 倍上昇した。なお、心電図、心拍数、血圧の変化について、ジルチアゼム単独投与を上回る臨床的に重要な変化は認められなかった。本薬とジルチアゼムとの併用により、本薬およびジルチアゼムの曝露量が増大する可能性について注意喚起することとした。

③CYP3A4 を誘導する薬剤について

本薬は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。そのため、本薬が CYP3A4 を誘導する薬剤と併用された場合には、本薬の代謝が促進され、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注意喚起することとした。

④CYP3A4 で代謝される薬剤について

本薬は CYP3A4 の阻害作用を有する。そのため、本薬と CYP3A4 で代謝される薬剤が併用された場合には、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。特にデキサメタゾンと併用する場合には、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意する必要があることから設定した。

⑤CYP2C9 で代謝される薬剤について

本薬は CYP2C9 の誘導作用を有する。そのため、本薬と CYP2C9 で代謝される薬剤が併用された場合には、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、注意喚起することとした。

⑥ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）について

海外の臨床薬理試験において、エチニルエストラジオールおよびノルエチステロンを含有する経口避妊薬を 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回投与し、本薬 125 mg を 8 日目、80 mg を 9 日目および 10 日目に 1 日 1 回経口投与、オンダンセトロン 32 mg を 8 日目に静脈内投与、デキサメタゾン 12 mg を 8 日目、8 mg を 9～11 日目に 1 日 1 回経口投与した際、エチニルエストラジオールの AUC_{0-24} は 10 日目に 19% 低下し、血清中のトラフ濃度は 10～21 日目にかけて最大 64% まで低下した。また、ノルエチステロンの 10 日目の AUC_{0-24} に本薬の影響は認められなかったが、血清中のトラフ濃度は 11～21 日目にかけて最大 60% まで低下した。なお、本薬がエチニルエストラジオールおよびノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼす期間について探索的に検討した結果、エチニルエストラジオールおよびノルエチステロンの血清中のトラフ濃度からは本剤投与終了後 24 日目に、エチニルエストラジオールの AUC_{0-24} からは本剤投与終了後 28 日以内に影響を及ぼさなくなることが示唆された。

従って、本薬の投与期間中及び最終投与から 28 日間はホルモン避妊法の有効性が低下する可能性がある。このため、本薬の投与期間中及び最終投与から 1 カ月間は、代替避妊法または補助的避妊法を用いる必要があることを注意喚起することとした。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

国内の承認時までの調査における 318 例中 135 例（42.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものはしゃっくり 42 例（13.2%）、ALT（GPT）上昇 39 例（12.3%）、便秘 32 例（10.1%）、食欲不振 21 例（6.6%）、AST（GOT）上昇 21 例（6.6%）、尿蛋白 17 例（5.3%）及び BUN 上昇 15 例（4.7%）等であった。（承認時）

〈海外臨床試験〉

海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において、1,379 例中 728 例（52.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは便秘 129 例（9.4%）、頭痛 125 例（9.1%）、無力症 110 例（8.0%）、しゃっくり 92 例（6.7%）、下痢 85 例（6.2%）、悪心 79 例（5.7%）、消化不良 77 例（5.6%）、食欲不振 70 例（5.1%）及び疲労 64 例（4.6%）等であった。

（1）重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群，頻度不明※）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。

2) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍（頻度不明※）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適切な処置を行うこと。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応（頻度不明※）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，全身発疹，潮紅，血管浮腫，呼吸困難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。

※：頻度不明は海外での報告による

(2) その他の副作用

	5～10%未満	5%未満	頻度不明※
皮膚		発疹	光線過敏症, 多汗症, 脂性肌, 皮膚病変, 蕁麻疹, 痒痒, ざ瘡
精神神経系	頭痛	不眠症, 不安, めまい	眠気, 失見当識, 多幸症, 異常な夢, 認知障害
循環器		不整脈, 潮紅, ほてり	徐脈, 動悸, 頻脈
消化器	便秘, 下痢, 食欲不振, 悪心	嘔吐, 消化不良, 腹痛, おくび, 鼓腸, 腹部不快感, 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 口内乾燥, 口内炎	腸炎
呼吸器	しゃっくり	咳嗽, 咽喉刺激感	咽頭炎, 後鼻漏, くしゃみ
肝 臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT), 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, 血尿	排尿困難, 頻尿, 多尿
血 液		貧血, 好中球減少, 白血球減少, 血小板減少, リンパ球減少	
筋骨格系		筋痛, 四肢痛	筋痙攣
その他	無力症	疲労, 胸部不快感, 倦怠感, 味覚異常, 発熱, 浮腫, 耳鳴, 高血糖, 疼痛, 粘膜の炎症, 体重減少, 脱水, アルブミン減少, カンジダ症, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低クロール血症	嗜眠, 結膜炎, 多飲症, ブドウ球菌感染症, 体重増加, 口渇

※：頻度不明は海外での報告による

設定根拠

国内で実施した催吐性癌化学療法を施行される悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験および海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験における副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度に基づいて設定した。なお、国内で実施した臨床試験では認められなかったが国際標準添付文書に記載のある副作用については「頻度不明」の欄に記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は血漿中濃度（AUC, $C_{\max}$ ）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告（「薬物動態」の項参照）がある。

設定根拠

本薬を1日目に125 mg, 2～5日目に80 mgを1日1回経口投与した際に、高齢者（65歳以上）は非高齢者と比較して、 AUC_{0-24} が1日目は21%, 5日目には36%上昇した。また、 $C_{\max}$ が1日目は10%, 5日目には24%上昇した。一方、国内外のCINVを対象にした臨床試験において有害事象および副作用の年齢区分別（65歳未満／以上, 75歳未満／以上）の発現率について検討した結果、安全性および有効性の結果に大きな差異はなかった。従って、一般的な注意事項および海外の臨床試験において高齢者の患者では血漿中濃度（AUC, $C_{\max}$ ）が若干高くなるとの報告を記載し、注意喚起することとした。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔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。〕

設定根拠

妊婦、産婦、授乳婦での使用経験はなく、安全性は確立していない。また、母動物（ラット、ウサギ）へ投与した場合、胎盤通過（ラット、ウサギ）または乳汁中への移行（ラット）が認められていることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、注意喚起するために設定した。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性および安全性は確立していないことから、小児等への投与について、注意喚起するために設定した。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

設定根拠

最終包装形態が PTP 包装であることから、平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。

9. その他の注意

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 125 mg/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 1000mg/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。

設定根拠

ラットの 2 年間がん原性試験およびマウスの 2 年間がん原性試験の情報を記載した。

1.8.4 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤処方せん医薬品^{注)}**イメンド[®]カプセル125mg**処方せん医薬品^{注)}**イメンド[®]カプセル80mg**処方せん医薬品^{注)}**イメンド[®]カプセルセット**

貯 法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱に表示(4年)

《EMEND[®]》**アプレピタントカプセル**

イメンドカプセル			
	125mg	80mg	セット
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2003年 3月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ピモジド投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名		イメンドカプセル125mg	イメンドカプセル80mg
		イメンドカプセルセット	
成分・含量 (1カプセル中)		アプレピタント 125mg	アプレピタント 80mg
添加物		ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製白糖、結晶セルロース（粒）	
		カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタンを含有する。	カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。
剤 形		硬カプセル剤	
外 形			
号 数		1号	2号
質量(mg)		約414	約279
色 調	頭部	淡赤色不透明	白色不透明
	胴部	白色不透明	白色不透明
識別コード		ONO 332	ONO 331

【効能・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)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。(「臨床成績」の項参照)

【用法・用量】

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (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、5日間を越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。(「臨床成績」の項参照)
- (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。(「臨床成績」の項参照)なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。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。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与

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。(「薬物動態」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (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。(「相互作用」の項参照)
- (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。(「相互作用」の項参照)

3. 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。(「薬物動態」の項参照)

(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	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。

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

(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)	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。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する場合がある。
ジルチアゼム	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。〔「薬物動態」の項参照〕	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)	本剤の作用が減弱するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤はCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤により本剤の代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、ミダゾラム等)	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。〔「薬物動態」の項参照〕	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)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	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)	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。〔「薬物動態」の項参照〕	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。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

国内の承認時までの調査における318例中135例(42.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはしゃっくり42例(13.2%)、ALT(GPT)上昇39例(12.3%)、便秘32例(10.1%)、食欲不振21例(6.6%)、AST(GOT)上昇21例(6.6%)、尿蛋白17例(5.3%)及びBUN上昇15例(4.7%)等であった。(承認時)

〈海外臨床試験〉

海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において、1,379例中728例(52.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは便秘129例(9.4%)、頭痛125例(9.1%)、無力症110例(8.0%)、しゃっくり92例(6.7%)、下痢85例(6.2%)、悪心79例(5.7%)、消化不良77例(5.6%)、食欲不振70例(5.1%)及び疲労64例(4.6%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群、頻度不明※) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

2) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍 (頻度不明※) 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適切な処置を行うこと。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応 (頻度不明※) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難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) その他の副作用

	5～10%未満	5%未満	頻度不明※
皮膚		発疹	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、痒疹、ざ瘡
精神神経系	頭痛	不眠症、不安、めまい	眠気、失見当識、多幸症、異常な夢、認知障害
循環器		不整脈、潮紅、ほてり	徐脈、動悸、頻脈
消化器	便秘、下痢、食欲不振、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、おくび、鼓腸、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎	腸炎
呼吸器	しゃっくり	咳嗽、咽喉刺激感	咽頭炎、後鼻漏、くしゃみ
肝 臓	ALT(GPT)の上昇	AST(GOT)、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、血尿	排尿困難、頻尿、多尿
血 液		貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少	
筋骨格系		筋痛、四肢痛	筋痙攣
その他	無力症	疲労、胸部不快感、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、耳鳴、高血糖、疼痛、粘膜の炎症、体重減少、脱水、アルブミン減少、カンジダ症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症	嗜眠、結膜炎、多飲症、ブドウ球菌感染症、体重増加、口渇

※：頻度不明は海外での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。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(「薬物動態」の項参照)がある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

9. その他の注意

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。

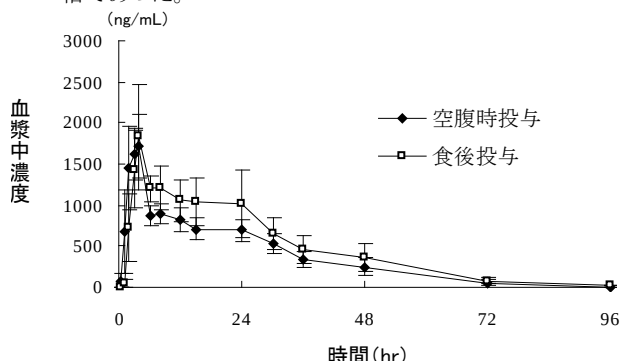
また、マウスの2年間投与がん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性8例に本剤125mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後4時間で最高に達し、その濃度は1,729ng/mLで、消失半減期は10.2時間であった。また、健康成人男性7例に食後投与した時、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⁾

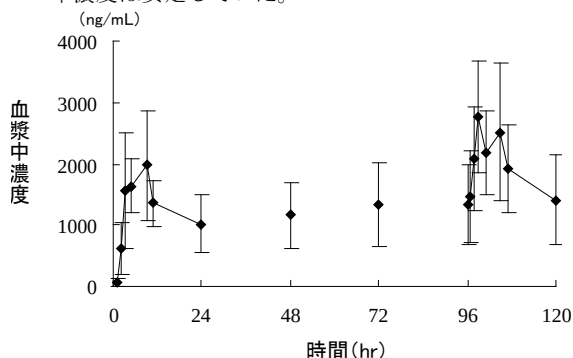


投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4	1729±375	35.4±7.5	10.2±2.0
食後	4	1829±647	45.6±14.3	11.4±1.5

平均値±標準偏差、Tmaxのみ中央値

(2) 反復投与

悪性腫瘍患者10例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、血漿中濃度のトラフ値は1,020～1,410ng/mLで、投与期間を通じて変動は小さく血漿中濃度は安定していた。²⁾



(3) 高齢者 (参考：外国人でのデータ)

健康な高齢者(65歳以上)16例に本剤を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。

(4) 腎障害患者 (参考：外国人でのデータ)

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)に本剤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、血液透析は本剤のAUCに影響を及ぼさなかった。³⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

(5) 肝障害患者 (参考：外国人でのデータ)

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)に本剤を1日目に125mg、2日目及び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。

2. 吸収 (参考：外国人でのデータ)

健康成人に本剤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。⁴⁾

3. 分布

(1) 蛋白結合率

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

(2) P-糖蛋白質

本剤はP-糖蛋白質の基質である。また、本剤は10μmol/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*)。

4. 代謝 (参考：外国人でのデータ)

本剤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。本剤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。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、本剤は主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。⁵⁾

また、本剤はCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

5. 排泄 (参考：外国人でのデータ)

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。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

6. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (参考：外国人でのデータ)

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日目に本剤125mgを経口投与した時、本剤のAUC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 (参考：外国人でのデータ)

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日目に本剤375mgを経口投与した時、本剤のAUC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 (参考：外国人でのデータ)

健康成人男性8例に対して、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、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。⁶⁾ また、健康成人12例に対して、本剤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。⁷⁾ 健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、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。⁸⁾

(4) ジルチアゼム (参考：外国人でのデータ)

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、アプレピタントの錠剤300mg (本剤230mgと同程度のAUCが得られる) を経口投与した時、本剤の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。

(5) デキサメタゾン (母集団薬物動態 (PPK) 解析)

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、本剤125mgを経口投与し、デキサメタゾン6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本剤非併用時に比べて0.53倍に低下した。⁹⁾

(6) デキサメタゾン (参考：外国人でのデータ)

健康成人12例に対して、オンダンセトロン投与に加え、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、デキサメタゾンを1日目に20mg、2～5日目に8mg経口投与した時、デキサメタゾンのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した。¹⁰⁾

(7) メチルプレドニゾロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人10例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び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日目及び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。¹⁰⁾

(8) オンダンセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人15例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、本剤を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、オンダンセトロンのAUCは本剤非併用時に比べて1.15倍であった。¹¹⁾

(9) グラニセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人17例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び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、グラニセトロンのAUCは単独投与時に比べて1.10倍であった。¹¹⁾

(10) ワルファリン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ワルファリンを反復投与時に、本剤を1日目に125mg、2日目及び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。¹²⁾

(11) トルプタミド (参考：外国人でのデータ)

健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、トルプタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルプタミドの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。⁸⁾

(12) パロキセチン (参考：外国人でのデータ)

健康成人18例に対して、アプレピタントの錠剤100mg (本剤85mgと同程度のAUCが得られる) を1日1回4日間、錠剤200mg (本剤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、本剤のAUCは単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUC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) ジゴキシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ジゴキシン0.25mgを1日1回13日間反復投与時に、本剤を7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシンのAUC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。¹³⁾

(14) エチニルエストラジオール・ノルエチステロン (参考：外国人でのデータ)

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投与に加え、本剤を8日目に125mg、9日目及び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。

(15) ドセタキセル (参考：外国人でのデータ)

悪性腫瘍患者10例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び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。¹⁴⁾

(16) ビノレルビン (参考：外国人でのデータ)

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投与に加え、本剤を1日目に125mg、2日目及び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。¹⁵⁾

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

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。¹⁶⁾

	主要評価項目	副次評価項目	
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)
本剤群 ^{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) : 本剤の投与は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1日目6mg/日(iv)、2~3日目4 mg/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)、デキサメタゾンは1日目12mg/日(iv)、2~3日目8 mg/日(iv)を併用投与した。

2. 海外臨床試験

海外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。^{17~20)}

	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1)}			
本剤群 ^{注3)}	71.0%* (93/131例)	83.2%* (109/131例)	72.7%* (96/132例)
標準治療群 ^{注5)}	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1)}			
本剤群 ^{注4)}	72.7%* (189/260例)	89.2%* (231/259例)	75.4%* (196/260例)
標準治療群 ^{注5)}	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1)}			
本剤群 ^{注4)}	62.7%* (163/260例)	82.8%* (216/261例)	67.7%* (176/260例)
標準治療群 ^{注5)}	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2)}			
本剤群 ^{注4)}	50.8%* (220/433例)	75.7%* (327/432例)	55.4% (240/433例)
標準治療群 ^{注5)}	42.5% (180/424例)	69.0% (292/423例)	49.1% (208/424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) : 抗悪性腫瘍剤として、シクロフォスファミド、シクロフォスファミド+ドキシソルピシン、もしくはシクロフォスファミド+エピルピシンが投与される患者を対象とした。
 注3) : 本剤の投与は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4) : 本剤の投与は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5) : オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

【薬効薬理】

作用機序・薬理作用

本剤は選択的ニューロキニン (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

(1) ニューロキニン (NK₁) 受容体拮抗作用 (*in vitro*)

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。²¹⁾

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) 誘発による気管支収縮、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。²¹⁾

(2) シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、本剤は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、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。²²⁾

2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応 (誘発24時間まで) 並びに遅発性嘔吐反応 (誘発24時間以後72時間まで) を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、本剤は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。²²⁾

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

本剤0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。²²⁾

(3) アボモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

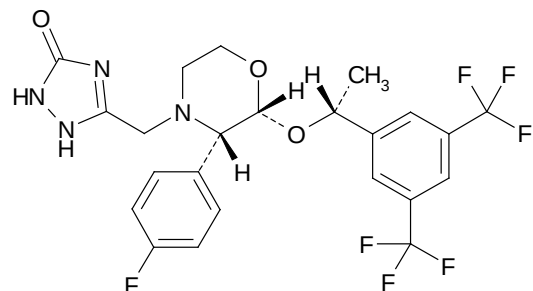
フェレットにおけるアボモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg単回経口投与で抑制した。²³⁾

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

構造式 :



分子式 : C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量 : 534.43

性状 : 本品は白色～灰白色の粉末であり、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

イメンドカプセル125mg : 6カプセル (PTP)

イメンドカプセル80mg : 6カプセル (PTP)

イメンドカプセルセット :
(125mgカプセル×1、80mgカプセル×2)/シート

〔主要文献〕

- 1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験(社内資料)
- 2) 小野薬品工業：国内癌患者PK試験(社内資料)
- 3) Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., **44** : 637, 2005
- 4) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., **46** : 291, 2006
- 5) Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., **32** : 1287, 2004
- 6) Majumdar A.K.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., **74** : 150, 2003
- 7) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., **47** : 744, 2007
- 8) Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., **44** : 215, 2004
- 9) 中出 進ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., **63** : 75, 2008
- 10) McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., **74** : 17, 2003
- 11) Blum R.A.et al. : Clin.Ther., **25** : 1407, 2003
- 12) Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., **61** : 341, 2005
- 13) Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., **43** : 912, 2003
- 14) Nygren P.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., **55** : 609, 2005
- 15) Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., **59** : 407, 2007
- 16) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相二重盲検比較試験(社内資料)
- 17) Chawla S.P.et al. : Cancer, **97** : 2290, 2003
- 18) Hesketh P.J.et al. : J.Clin.Oncol., **21** : 4112, 2003
- 19) Poli-Bigelli S.et al. : Cancer, **97** : 3090, 2003
- 20) Warr D.G.et al. : J.Clin.Oncol., **23** : 2822, 2005
- 21) 小野薬品工業：NK₁受容体拮抗作用(社内資料)
- 22) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, **39** : 652, 2000
- 23) 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)

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

® Trademark of Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EMD-イA

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 19 年 12 月 27 日付薬食審査発第 1227003 号「医薬品の一般的名称について」により、
以下のように通知された。

(1) 医薬品一般的名称

日本名：アプレピタント

英 名：Aprepitant

(2) 化学名

日本名：5-[[*(2R,3S)*-2-{{*(1R)*-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]
エトキシ}-3-(4-フルオロフェニル)モルホリン-4-イル]メチル}-
1,2-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン

英 名：5-[[*(2R,3S)*-2-{{*(1R)*-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-
(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl}-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-
3-one

1.9.2 INN

aprepitant:

r-INN : List 46, WHO Drug Information Vol.15, No.3-4, p.191, 2001

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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 (別名：アプレピタント) 及びその製剤				
構造式					
効能・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）				
用法・用量	他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	・イメンドカプセル 125mg（1カプセル中アプレピタントとして125mg含有） ・イメンドカプセル 80mg（1カプセル中アプレピタントとして80mg含有） ・イメンドカプセルセット（イメンドカプセル 125mg 1カプセルと、イメンドカプセル 80mg 2カプセルの組み合わせ製剤）				
毒性	単回				
	動物種	投与経路、期間	性	投与量 (mg/kg) ¹⁾	概略のLD ₅₀ (mg/kg)
	マウス	経口、単回	♀	2000 s.i.d. (処方M)	LD ₅₀ >2000 s.i.d.
		腹腔内、単回	♀	2000 s.i.d. (処方M)	LD ₅₀ >2000 s.i.d.
	ラット	経口、単回	♀	2000 s.i.d. (処方M)	LD ₅₀ >2000 s.i.d.
		腹腔内、単回	♀	800, 2000 s.i.d. (処方M)	LD ₅₀ >800 s.i.d. <2000 s.i.d.
	s.i.d.: 1日1回投与, b.i.d.: 1日2回投与. 1) 処方M: 平均粒子径約 $\blacksquare$ μmのアプレピタントを、0.5 w/v%メチルセルロース/0.02 w/v%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。 処方NB: 平均粒子径 $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$ nmのアプレピタントをヒドロキシプロピルセルロース/ショ糖/ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁し、微結晶性セルロース球に $\blacksquare$ コーティングしたものを、水に加えて攪拌し、得られた分散液からセルロース球を分離した。				

毒

性	反復					
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg) ¹⁾	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績
	ラット	経口, 5 週	♂,♀	250 s.i.d. (処方 M)	250 s.i.d.未満	全用量で肝臓, 甲状腺重量増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞細胞過形成, 雄の全用量で下垂体空胞変性.
				250, 500, 1000 b.i.d. (処方 M)		
		経口, 5 週	♂,♀	125 b.i.d. (処方 M)	125 b.i.d.未満	全用量で肝臓, 甲状腺重量増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞細胞過形成.
				5, 125, 250, 500, 750 b.i.d. (処方 NB)	5 b.i.d.未満	
		経口, 14 週	♂,♀	5, 25, 125 s.i.d. (処方 M)	5 s.i.d.	全用量で肝臓重量増加, 肝細胞肥大, 25 mg/kg s.i.d.以上で甲状腺重量増加, 濾胞細胞空胞変性.
		経口, 14 週	♂,♀	0.2, 1, 5 s.i.d. (処方 M)	雄 1 s.i.d. 雌 0.2 s.i.d. (無影響量)	雄の 5 mg/kg s.i.d.で小葉中心性の肝細胞肥大, 雌の 1 mg/kg s.i.d.以上で肝臓重量増加.
		経口, 14 週	♂,♀	5, 25, 125, 250 b.i.d. (処方 M)	5 b.i.d.未満	全用量で肝臓, 甲状腺重量増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞細胞過形成, 雄の 125 mg/kg b.i.d.以上で下垂体空胞変性.
		経口, 14 週	♂,♀	125, 250, 500, 1000 s.i.d. (処方 M)	125 s.i.d.未満	全用量で肝臓, 甲状腺重量増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞細胞過形成.
		経口, 27 週	♂,♀	125, 500, 1000 b.i.d. (処方 NB)	125 b.i.d.未満	全用量で肝臓, 甲状腺重量増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞細胞の肥大・過形成.
		経口, 53 週	♂,♀	0.25, 25, 250 s.i.d. (処方 M)	0.25 s.i.d.	25 mg/kg s.i.d.以上の雌雄で肝臓重量増加, 雄の 250 mg/kg s.i.d.および雌の 25 mg/kg s.i.d.以上で甲状腺重量増加, 25 mg/kg s.i.d.以上の雌雄で肝細胞肥大および甲状腺濾胞細胞過形成.
	静脈内, 約 2 週	♂,♀	80, 160, 240 μ g/kg s.i.d.	240 μ g/kg s.i.d.以上	特記すべき変化なし.	
	イヌ	経口, 5 週	♂,♀	5, 25, 125, 250, 500, 750 b.i.d. (処方 NB)	5 b.i.d.	25 mg/kg b.i.d.以上で体重増加抑制, 摂餌量減少, 前立腺および卵巣重量低値, 125 mg/kg b.i.d.以上で前立腺萎縮, 精巣重量低値, 精巣変性.
		経口, 14 週	♂,♀	2, 8, 32 s.i.d. (処方 M)	32 s.i.d.以上	特記すべき変化なし.
		経口, 14 週	♂,♀	4, 32, 128 b.i.d. (処方 M)	128 b.i.d.以上	特記すべき変化なし.
		経口, 39 週	♂,♀	5, 25, 125, 500 b.i.d. (処方 NB)	5 b.i.d.	25 mg/kg b.i.d.以上で体重増加抑制, 摂餌量減少, 前立腺萎縮, 精巣変性, 125 mg/kg b.i.d.以上で前立腺重量低値, 500 mg/kg b.i.d.で肝臓重量高値.
		経口, 53 週	♂,♀	4, 16, 32 s.i.d. (処方 M)	32 s.i.d.以上	特記すべき変化なし.

毒	性	反復					
		動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg) ¹⁾	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績
		アカゲザル	静脈内, 約 2 週	♂, ♀	80, 160, 240 μ g/kg s.i.d.	240 μ g/kg s.i.d.以上	特記すべき変化なし.
		s.i.d. : 1 日 1 回投与, b.i.d. : 1 日 2 回投与. 1) 処方 M : 平均粒子径約 1.5 μm のアプレピタントを, 0.5 w/v%メチルセルロース／0.02 w/v%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した. 処方 NB : 平均粒子径 1.5 ~ 2.5 μm のアプレピタントをヒドロキシプロピルセルロース／ショ糖／ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁し, 微結晶性セルロース球に 1.5 μm コーティングしたものを, 水に加えて攪拌し, 得られた分散液からセルロース球を分離した.					
副作用		副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む) 135 例/318 例=42.5% 自他覚症状の種類 (発現例数) しゃっくり (42 例) 便秘 (32 例) 食欲不振 (21 例) 臨床検査値異常変動の種類 (発現例数) アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (39 例) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (21 例) 尿蛋白増加 (17 例) 尿素窒素増加 (15 例)					
会	社	製造 製造販売	小野薬品工業株式会社 小野薬品工業株式会社			製剤 : 製造	

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

原薬等登録原簿（登録番号：220MF10076，登録日：平成21年7月3日）を参照

3.2.P 製剤

3.2.P.1-1

アプレピタントカプセルの製剤及び処方

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.2-1

Pharmaceutical Development

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.2-2

アプレピタントカプセルの製剤開発の経緯

製剤

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.1-1

アプレピタントカプセルの製造

製造者

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.2-1

アプレピタントカプセルの製造

製造処方

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.3-1

アプレピタントカプセルの製造

製造工程及びプロセス・コントロール

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.3-2

Description of Manufacturing Process and Process Controls

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.4-1

アプレピタントカプセルの製造

重要工程及び重要中間体の管理

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.3.5-1

アプレピタントカプセルの製造

プロセス・バリデーション／プロセス評価

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.4-1

アプレピタントカプセルの添加剤の管理

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.5-1

アプレピタントカプセルの製剤の管理

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.1-1

アプレピタントカプセルの規格及び試験方法

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.2-1

アプレピタントカプセルの試験方法（分析方法）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.3-1

アプレピタントカプセルの試験方法（分析方法）の分析法バリデーション

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.3-2

Validation of Analytical Procedures - UV Procedure for Content Uniformity

[REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.3-3

エメンドの分析法バリデーション（含量均一性試験）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

Validation of Analytical Procedures - Dissolution

3.2.P.5.3-5

Analytical Procedures-Dissolution

3.2.P.5.3-6

ONO-7436 カプセルの分析法バリデーション（溶出試験法）

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.3-7

ONO-7436 カプセル溶出試験法（回転数及び[REDACTED]）の検討

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.3-8

Validation of Analytical Procedures - HPLC Assay Method

3.2.P.5.3-9

ONO-7436 カプセルの分析法バリデーション（定量法）

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.4-1

アプレピタントカプセルのロット分析

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.5.5-1

アプレピタントカプセルの不純物の特性

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.5.6-1

アプレピタントカプセルの規格及び試験方法の妥当性

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.5.6-2

ONO-7436 カプセルの実測定（性状）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.6-3

ONO-7436 カプセルの確認試験（UV）の実測定

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.6-4

ONO-7436 カプセルの実測定（製剤均一性試験）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P.5.6-5

ONO-7436 カプセルの実測定（確認試験、純度試験 類縁物質及び定量法）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.5.6-6

ONO-7436 カプセルの実測定（溶出性）

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.6-1

アプレピタントカプセルの標準品又は標準物質

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.7-1

アプレピタントカプセルの容器及び施栓系

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.8.1-1

アプレピタントカプセルの安定性のまとめ及び結論

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.8.2-1

アプレピタントカプセルの承認後の安定性試験計画の作成と実施

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所 [REDACTED]

資料作成年月：20[REDACTED]年[REDACTED]月

3.2.P.8.3-1

アプレピタントカプセルの安定性データ

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.8.3-2

Detailed Formal Stability Data for Aprepitant Capsules 80 and 125 mg

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.8.3-3

Assay Method Equivalency Data for Aprepitant Capsules

資料作成年月：20 年 月

3.2.P.8.3-4

Detailed Stability Data for Particle Size on Dispersion

資料作成年月：20 年 月

3.2.A その他

3.2.A.2-1

アプレピタントカプセルの外来性感染性物質の安全性評価

小野薬品工業株式会社 研究本部 製剤研究所

資料作成年月：20 年 月

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1-1

BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF L-754030

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

Binding Activity of MK-0869 and Selected Metabolites at Human 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, Receptors, Human 5-HT, NE and DA Transporters and the Rat Vesicular Transporter

4.2.1.1-3

Inhibition of Centrally-Mediated NK₁ Agonist-Induced Foot Tapping in Gerbils by Metabolites of MK-0869

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

Inhibitory Effects of Combined Treatment with MK-0869 and the Steroid Dexamethasone on Cisplatin-Induced Emesis in Ferrets

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

Inhibition of Cisplatin- Induced Delayed Emesis in Ferrets by MK-0869

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

Determination of the Binding Affinities of MK-0869 for the Human, Gerbil, Ferret, Rat, Dog and Guinea Pig NK₁ Receptors

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

Evaluation of the Binding Affinities of In Vitro Metabolites and Derivatives of MK-0869 for the Human NK₁ Receptor

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

Ancillary pharmacology of L-754,030-000Z, a neurokinin (NK-1) receptor antagonist

資料作成日：19 年 月

MK-0869の一般薬理試験

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.2.2-1

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of L-754030 in Male Rats and Dogs

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of MK-0869 in Male CD-1 Mice

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of MK-0869 in Male Ferret

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

4.2.2.3-1

Mass Balance, Tissue Distribution, and Metabolism Studies of [^{14}C]MK-0869 in Rats

■■■■■■■■■■ および ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.3-2

Brain Penetration of MK-0869 in Male Sprague-Dawley Rats and Male Ferrets

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.3-3

Pharmacokinetics and Brain/Plasma Distribution of MK-0869 in CF-1 Mice

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.3-4

Investigation of MK-0869 as a Substrate and Inhibitor of P-Glycoprotein

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.3-5

ONO-7436 の動態試験ーラットに ^{14}C -ONO-7436 を単回経口投与した時の組織分布ー

小野薬品工業株式会社 研究本部 薬物動態研究所 ■■■■■■■■■■

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.4-1

Mass Balance and Metabolism Studies With [^{14}C]MK-0869 in Dogs

■■■■■■■■■■ および ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.4-2

In Vitro Metabolism of MK-0869 in Microsomes and Primary Cultures of Rat and Human Hepatocytes

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ および ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.2.4-3

Systemic Exposure of Nonpolar and Polar Metabolites in Rats and Mice Following Single or Multiple Oral Doses of MK-0869

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.4-4

MK-0869: Exploratory 17-Day Oral Toxicokinetic Study in Mice

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1-1

L-754,030:Acute Oral and Intraperitoneal Toxicity Studies in Mice and Rats

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.1-2 (参考資料)

L-754,030:Exploratory Acute Oral Toxicity Study in Mice

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.1-3

L-754,030:Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Rats

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

L-754,030:Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Female Dogs

4.2.3.1-5

L-754,030:Oral Toxicokinetic Study in Dogs

4.2.3.1-6

L-754,030:Oral Toxicokinetic Study in Dogs

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.1-7

L-754,030:Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Dogs

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.2-1

L-754,030:Five-Week Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in Rats

Merck Research Laboratories

試験実施期間：1997 年 7 月～1998 年 2 月

L-754,030:Five-Week Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in Rats, Metabolite Concentrations in Rat Plasma from Repeat Dose Studies (Reference A-25)

資料作成日：19 年 月

4.2.3.2-2

MK-0869:Five-Week Oral Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories

試験実施期間：2000 年 1 月～2000 年 8 月

MK-0869:Exploratory 5-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

L-754,030: Fourteen-Week Oral Toxicity Study in Rats

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

L-754,030:Fourteen-Week Oral Toxicity Study in Rats

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

L-754,030:Fourteen-Week Oral Range-Finding Study in Rats

試験実施期間：1997 年 11 月～1998 年 6 月

資料作成日：19 年 月

L-754,030:Fourteen-Week Oral Range-Finding Study in Rats

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.2-8

MK-0869:Twenty-Seven-Week Oral Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：2001 年 7 月～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.2-9

L-754,030:Fifty Three-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 27-Week Interim Necropsy

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1997 年 7 月～1998 年 11 月

4.2.3.2-10

MK-0869:Sixteen-Day Intravenous Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1999 年 1 月～1999 年 6 月

4.2.3.2-11

MK-0869:Five-Week Oral Toxicity Study in Dogs

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1999 年 10 月～2000 年 8 月

4.2.3.2-12

L-754,030:Fourteen-Week Oral Toxicity Study in Dogs

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.2-13

MK-0869:Fourteen-Week Oral Toxicity Study in Dogs

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.2-14

MK-0869:Thirty-Nine-Week Oral Toxicity Study in Dogs

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：2000 年 11 月～20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.2-15

L-754,030:Fifty Three-Week Oral Toxicity Study in Dogs with a 27-Week Interim Necropsy

Merck Reserch Laboratories,

Laboratories Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche [REDACTED]

試験実施期間：1997 年 8 月～1999 年 9 月

4.2.3.2-16

MK-0869:Seventeen-Day Intravenous Toxicity Study in Monkeys

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1998 年 12 月～1999 年 6 月

4.2.3.3.1-1

L-754,030:Microbial Mutagenesis Assay

[REDACTED] [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.3.1-2

MK-0869:TK6 Human Cell Mutagenesis Assay

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1998 年 3 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.3.1-3

L-754,030:In Vitro Alkaline Elution/Rat Hepatocyte Assay

[REDACTED] [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

L-754,030: Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

4.2.3.3.2-1

MK-0869: Assay for Micronucleus Induction in Mouse Bone Marrow

4.2.3.4.1-1

L-754,030:Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Mice

4.2.3.4.1-2

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice [Nonclinical Pharmacology and Toxicology Documentation, E. Carcinogenic Potential, Reference E-2] (Reference D-6)

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice, Metabolite Concentrations in Mouse Plasma (Reference E-17)

資料作成日：19 年 月

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Female Mice

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Female Mice [Nonclinical Pharmacology and Toxicology Documentation, E. Carcinogenic Potential, Reference E-3] (Reference D-7)

MK-0869:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

MK-0869:Exploratory 5-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

L-754,030:Five-Week Oral Range-Finding Study in Mice

L-754,030:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

MK-0869:Five-Week Oral Toxicity Study in Mice

17

4.2.3.4.1-9

L-754,030:Fourteen-Week Oral Range-Finding Study in Mice

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 7 月～1997 年 2 月

4.2.3.4.1-10

MK-0869(L-754,030):One-Hundred-Five-Week Oral Carcinogenicity Study in Mice

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1998 年 1 月～2002 年 7 月

4.2.3.4.1-11

MK-0869(L-754,030):Twenty-Seven-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-12

MK-0869:One-Hundred-Five-Week Oral Carcinogenicity Study in Mice

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-13

MK-0869:Twenty-Seven-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-14

MK-0869:Five-Week Oral Toxicokinetic Study in Mice

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-15

MK-0869(L-754,030):One-Hundred-Six-Week Oral Carcinogenicity Study in Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1997 年 12 月～2002 年 7 月

MK-0869(L-754,030):Twenty-Seven-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

MK-0869:One-Hundred-Six-Week Oral Carcinogenicity Study in Rats

試験実施期間：1998年4月～2002年7月

MK-0869:Twenty-Seven-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

MK-0869:One-Hundred-Six-Week Oral Carcinogenicity Study in Rats

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

MK-0869:Twenty-Seven-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

MK-0869:Oral Fertility Study in Male Rats

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.5.1-2

MK-0869:Oral Fertility Study in Male Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：2001 年 12 月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月

4.2.3.5.1-3

L-754,030:Oral Fertility Study in Female Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月

4.2.3.5.1-4

MK-0869:Oral Fertility Study in Female Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：2001 年 12 月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月

4.2.3.5.2-1 (参考資料)

L-754,030:Oral Range-Finding Reproduction Study in Female Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月

4.2.3.5.2-2

L-754,030:Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Postweaning Evaluation

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月

4.2.3.5.2-3

MK-0869:Oral Toxicokinetic Study in Pregnant Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月

MK-0869:Oral Toxicokinetic Study in Lactating Rats

4.2.3.5.2-5

MK-0869:Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Postweaning Evaluation

4.2.3.5.2-6

MK-0869:Oral Toxicokinetic Study in Pregnant Rats

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.3.5.2-7

MK-0869: Oral Toxicokinetic Study in Pregnant and Lactating Rats

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.3.5.2-8 (参考資料)

L-754,030:Oral Range-Finding Study in Nonpregnant Rabbits

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.5.2-9 (参考資料)

L-754,030:Oral Range-Finding Study in Pregnant Rabbits

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.5.2-10

L-754,030:Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 7 月～1997 年 2 月

4.2.3.5.2-11

MK-0869:Oral Toxicokinetic Study in Pregnant Rabbits

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.6-1 (参考資料)

L-754,030:Effect of L-754,030 in the Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Assay

Laboratories Merck Sharp & Dohme –Chibret, Centre de Recherche [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.6-2 (参考資料)

L-754,030:Exploratory Primary Ocular Irritation Study in Rabbits

Laboratories Merck Sharp & Dohme –Chibret, Centre de Recherche [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 5 月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.6-3 (参考資料)

L-754,030:Exploratory Acute Dermal Irritation Study in Rabbits

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 4 月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.3-1

MK-0869:Exploratory 16-Day Oral Toxicokinetic Study in Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

MK-0869:Exploratory 17-Day Oral Toxicokinetic Study in Mice

4.2.3.7.3-3 (参考資料)

Exploratory Enzyme Induction Studies in Mice and in Rat Hepatocytes of L-754,030, an NK1 Antagonist

4.2.3.7.3-4

Exploratory Sixteen-Day Oral Hepatotoxicity Study in Rats

4.2.3.7.3-5

MK-0869(L-754,030):Five-Week Oral Thyroxine Clearance Study in Rats

Merck Research Laboratories

4.2.3.7.7-1 (参考資料)

MK-0869:Hemolytic Assay

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-2 (参考資料)

L-758,298: Acute Oral and Intravenous Toxicity Studies in Mice and Rats

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.7.7-3 (参考資料)

L-758,298:Acute Oral Toxicity Study in Mice

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

4.2.3.7.7-4 (参考資料)

L-758,298:Five-Week Intravenous Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories,

Laboratories Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche

試験実施期間：1995年3月～1997年8月

4.2.3.7.7-5 (参考資料)

L-758,298:Five-Week Intravenous Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories

試験実施期間：1997 年 1 月～1997 年 11 月

4.2.3.7.7-6 (参考資料)

L-758,298:Five-Week Intravenous Toxicity Study in Dogs

Merck Research Laboratories

試験実施期間：1995年2月～1996年2月

4.2.3.7.7-7 (参考資料)

L-758,298:Five-Week Intravenous Toxicity Study in Dogs

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-8 (参考資料)

L-758,298:Five-Week Intravenous Toxicity Study in Monkeys

Merck Research Laboratories,

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche

試験実施期間：1997年2月～1998年1月

4.2.3.7.7-9 (参考資料)

L-758,298:Microbial Mutagenesis Assay

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1995 年 3 月～1995 年 5 月

4.2.3.7.7-10 (参考資料)

L-758,298:TK6 Human Cell Mutagenesis Assay

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：1998 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.7.7-11 (参考資料)

L-758,298:In Vitro Alkaline Elution/Rat Hepatocyte Assay

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：1995 年 2 月～1995 年 8 月

4.2.3.7.7-12 (参考資料)

L-758,298:Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：1995 年 3 月～1995 年 7 月

4.2.3.7.7-13 (参考資料)

L-758,298:Assay for Micronucleus Induction in Mouse Bone Marrow

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.7.7-14 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Fertility Study in Male Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1998 年 1 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

4.2.3.7.7-15 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Fertility Study in Female Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 3 月～1996 年 10 月

4.2.3.7.7-16 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Range-Finding Reproduction Study in Pregnant Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.7-17 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Developmental Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 3 月～1996 年 8 月

4.2.3.7.7-18 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Developmental Toxicity Study in Rats-Postweaning Evaluation

Merck Research Laboratories [REDACTED]

試験実施期間：1996 年 4 月～1997 年 2 月

4.2.3.7.7-19 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant and Lactating Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.7-20 (参考資料)

L-758,298:Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Rats

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.7-21 (参考資料)

L-758,298: Intravenous Range-Finding Study in Nonpregnant Rabbits

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-22 (参考資料)

L-758,298: Intravenous Range-Finding Study in Pregnant Rabbits

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-23 (参考資料)

L-758,298: Intravenous Developmental Toxicity Study in Rabbits

Merck Research Laboratories

試験実施期間：1996 年 4 月～1996 年 10 月

4.2.3.7.7-24 (参考資料)

L-758,298: Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Rabbits

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.7.7-25 (参考資料)

L-758,298: Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Rabbits

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-26 (参考資料)

Effect of L-758,298 in the Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Assay

試験実施期間：19■■年■■月

4.2.3.7.7-27 (参考資料)

L-758,298:Exploratory Acute Dermal Irritation Study in Rabbits

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-28 (参考資料)

L-758,298:Exploratory Intravenous Toxicity Study in Rats

Merck Research Laboratories

試験実施期間：19■■年■■月～1995年4月

4.2.3.7.7-29 (参考資料)

L-758,298-005G:Exploratory Vascular Irritation Study in Rats

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-30 (参考資料)

L-758,298-006J:Exploratory Vascular Irritation Study in Rats

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.7.7-31 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

Merck Research Laboratories

資料作成日：1994年6月

4.2.3.7.7-32 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19■■年■■月

4.2.3.7.7-33 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-34 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-35 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-36 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-37 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-38 (参考資料)

L-758,298:Hemolytic Assay: Washed Red Blood Cells and Whole Blood

資料作成日：19 年 月

4.2.3.7.7-39 (参考資料)

L-758,298:Exploratory Enzyme Induction Studies in Mice

████████████████████ ██████████

資料作成日：19██年██月

4.2.3.7.7-40 (参考資料)

L-758,298:Exploratory Enzyme Induction Studies in Mice

Merck Research Laboratories ██████████

資料作成日：1995 年 8 月

4.2.3.7.7-41 (参考資料)

L-755,446:Exploratory Acute Oral Toxicity Study in Mice

Merck Research Laboratories ██████████

試験実施期間：2000 年 3 月～20██年██月

4.2.3.7.7-42 (参考資料)

L-755,446-004L:Exploratory Acute Oral Toxicity Study in Mice

Merck Research Laboratories ██████████

試験実施期間：1999 年 1 月～19██年██月

4.2.3.7.7-43 (参考資料)

L-755,446:Acute Oral Toxicity Study in Mice

Merck Research Laboratories ██████████

試験実施期間：1996 年 3 月～20██年██月

4.2.3.7.7-44 (参考資料)

L-755,446-002G005:Exploratory Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Assay

Laboratories Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche ██████████

試験実施期間：20██年██月～20██年██月

4.2.3.7.7-45 (参考資料)

L-755,446:Exploratory Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Assay

Laboratories Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.7.7-46 (参考資料)

L-755,446:Exploratory Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Assay

Laboratories Merck Sharp & Dohme-Chibret, Centre de Recherche

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

4.2.3.7.7-47 (参考資料)

L-755,446:Exploratory Acute Dermal Irritation Study in Rabbits

Merck Research Laboratories

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.3.7.7-48 (参考資料)

L-755,446-004L:Exploratory Acute Dermal Irritation Study in Rabbits

Merck Research Laboratories

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.7.7-49 (参考資料)

L-755,446:Primary Dermal Irritation Study in Rabbits

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

4.3 参考文献

4.3-1

参考文献

第5部（モジュール5）における臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1-1（参考資料）

A 2-Part Study to Investigate the Safety and Tolerability of IV Infusions of MK-0869 and to Determine the Absolute Bioavailability of MK-0869 in Final Market Composition (FMC) Capsule Formulation (Protocol 049); Reference P049

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.1.2-1（参考資料）

An Open-Labeled, Randomized, 4-Period Crossover Study in Healthy Subjects to Compare the Plasma Concentration Profiles of 3 Formulations of MK-0869 and to Evaluate the Effect of Food on 1 Formulation of MK-0869 (Protocol 015); Reference P015

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.1.2-2（参考資料）

A Four-Part Study in Healthy Subjects to Investigate the Plasma Concentration Profiles and the Effect of Food on Phase IIA and IIB Formulations of MK-0869 (Protocol 017); Reference P017

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.1.2-3（参考資料）

A Four-Part Study to Investigate the Plasma Concentration Profiles of and the Effect of Food on MK-0869 Phase IIB and NanoCrystal™ Capsule Formulations in Healthy Male Subjects (Protocol 026); Reference P026

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.1.2-4（参考資料）

Dose Comparison for Different Aprepitant Oral Formulations and L-758298 Intravenous Formulations: Approximation of Comparable Doses of the Aprepitant Nanoparticle Capsule Formulation: Reference 5

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.1.4-1

ヒト血漿中 ONO-7436 の濃度測定法のバリデーション (PRD-078)

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.1.4-2

ヒト血漿中 ONO-7436 の長期保存安定性 (PRD-079)

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.1.4-3

LC-MS/MS を用いたヒト血漿中 MK-0869 濃度測定法バリデーション (DM#98-2008)

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.1.4-4

LC-MS/MS を用いたヒト尿中 MK-0869 濃度測定法バリデーション (DM#99-2026)

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2-1

Characterization of the Human Liver Microsomal Cytochrome P450 Isozymes Involved in the In Vitro Metabolism of MK-0869, -20. : Reference G-9

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1-1

MK-0869 第 I 相単回経口投与試験 (RC869A101)

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.3.1-2 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Rising-Single-IV Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Pharmacokinetics of L-758298 in Healthy Male and Female Volunteers (Protocol 001): Reference P001L1

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.1-3

MK-0869 第 I 相反復経口投与試験 (RC869A102)

試験実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月

5.3.3.1-4 (参考資料)

A 2-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled, Rising-Single- and Multiple-Dose IV Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of L-758298 (Polysorbate 80 Formulation) in Healthy Male and Female Subjects (Protocol 009): Reference P009L1

試験実施期間：19■年 ■月～19■年 ■月

5.3.3.1-5 (参考資料)

A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Doses of MK-0869 (125 and 375 mg/day) in Healthy Young Subjects (Protocol 043): Reference P043

試験実施期間：19■年 ■月～19■年 ■月

5.3.3.1-6 (参考資料)

A 2-Period Study in Healthy Subjects to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]L-754030 Oral and [^{14}C]L-758298 IV (Protocol 013). A Single-Period Study in Healthy Subjects to Investigate Mass Balance Following [^{14}C]L-758298 IV (Protocol 010): Reference P013C1

試験実施期間：19■年 ■月～19■年 ■月

5.3.3.1-7 (参考資料)

ONO-7436 併合解析：薬物動態パラメータの用量依存性の評価 (Y■BG024)

試験実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月

5.3.3.2-1

ONO-7436 薬物動態試験 悪性腫瘍患者における薬物動態試験 (ONO-7436-02)

試験実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月

5.3.3.3-1 (参考資料)

An Open-Label, Single-Period Study to Assess the Pharmacokinetics of MK-0869 (125/80 mg) 5-Day CIE Regimen in Healthy Elderly Subjects (Protocol 048): Reference P048

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.3-2

An Open-Label, Multiple-Dose Study to Investigate the Plasma Concentration Profile of MK-0869 in Patients With Mild and Moderate Hepatic Insufficiency (Protocol 056): Reference P056

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.3-3

An Open-Labeled, 2-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of MK-0869 in Patients With Renal Insufficiency (Protocol 057): Reference P057

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.3-4

A Double-Blind, Randomized, 2-Panel Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MK-0869 Healthy Japanese and Non-Japanese Subjects (Protocol 083): Reference P083

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-1 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, 3-Period Study to Investigate the Effects of IV L-758298/Oral L-754030 on Diltiazem Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Hypertensive Patients (Protocol 011): Reference P011

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.3.4-2 (参考資料)

A Placebo-Controlled, Randomized, 2-Period, Multiple-Dose Crossover Study to Investigate the Effect of MK-0869 on CYP3A4 and CYP2D6 Activity in Healthy Males (Protocol 016): Reference P016

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.3.4-3 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Three-Period Crossover Study to Investigate the Tolerability and Safety of MK-0869 Administered With the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Paroxetine, in Healthy Subjects (Protocol 021): Reference P021

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.3.4-4

An Open-Labeled, Randomized, 3-Period Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetics of the High-Dose CIE Regimen of MK-0869, Dexamethasone, and Ondansetron Compared to MK-0869 Alone and a Standard CIE Regimen of Dexamethasone and Ondansetron in Healthy Young Subjects (Protocol 041): Reference P041

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-5

A Randomized, 2-Part, 2-Period, Open-Label Crossover Study to Investigate the Influence of Ketoconazole and Rifampin on MK-0869 Pharmacokinetics in Healthy Subjects (Protocol 046): Reference P046

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-6

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 2-Period, Crossover Study to Investigate the Effect of MK-0869 on Digoxin Pharmacokinetics in Healthy Subjects (Protocol 047): Reference P047

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-7

An Open-Labeled, Randomized, 2-Period Crossover Study to Investigate the Effect of MK-0869 Administration on Granisetron Pharmacokinetic Profiles in Healthy Male and Female Subjects (Protocol 050): Reference P050

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-8

An Open-Labeled, Balanced, 2-Period Crossover Study to Investigate the Influence of MK-0869 on TAXOTERE™ Pharmacokinetics in Cancer Patients (Protocol 051): Reference P051

試験実施期間：20■年■月～20■年■月

5.3.3.4-9

A Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Period, Crossover Study to Investigate the Influence of MK-0869 on the Pharmacokinetics of Oral and IV Administered Methylprednisolone in Healthy Subjects (Protocol 064): Reference P064

試験実施期間：20■年■月～20■年■月

5.3.3.4-10

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, 2-Period, Parallel-Group Study to Investigate the Influence of a 3-Day MK-0869 Regimen on Steady-State Warfarin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Part I) and an Open-Label, 1-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profile of a 3-Day MK-0869 Regimen for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Part II) (Protocol 067): Reference P067

試験実施期間：20■年■月～20■年■月

5.3.3.4-11 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Single-Center Study to Evaluate the Effect of the MK-0869 Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) 3-Day Regimen on the Activities of Cytochrome P-450's, 3A4, and 2C9, in Healthy Young Adult Subjects (Protocol 076): Reference P076

試験実施期間：20■年■月～20■年■月

5.3.3.4-12 (参考資料)

A Double-Blind, Triple-Dummy, Randomized, 2-Period Crossover Study to Investigate the Effect of Oral Doses of Aprepitant, Ondansetron, and Dexamethasone (Triple-Therapy Regimen) on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Volunteers (Protocol 081): Reference P081

試験実施期間：20■年■月～20■年■月

5.3.3.4-13 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, 2-Period Crossover Study to Compare the Effect on CYP3A4 Activity in Healthy Young Adult Subjects of a Triple Antiemetic Regimen (Aprepitant + Dexamethasone + Ondansetron) Versus a Dual Antiemetic Regimen (Dexamethasone + Ondansetron) (Protocol 098): Reference P098

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.4-14

An Open-Label, Balanced, 2-Period Crossover Study to Investigate the Influence of Aprepitant + Ondansetron + Dexamethasone on Vinorelbine Pharmacokinetics in Cancer Patients (Protocol 101): Reference P101

試験実施期間：2005 年 2 月～2005 年 11 月

5.3.3.4-15 (参考資料)

An Open-Label, Randomized, 2-Period, Crossover, Single-Center Study to Evaluate the Effect of a Single 125-mg Oral Dose of Aprepitant (MK-0869) on the Pharmacokinetics of Intravenous Midazolam in Healthy Adult Subjects (Protocol 108): Reference P108

試験実施期間：2004 年 8 月～2004 年 9 月

5.3.3.5-1

ONO-7436 第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号 ONO-7436-01）：母集団薬物動態解析（Y■■BG016）

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.3.5-1.1

ONO-7436 第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号 ONO-7436-01）：母集団薬物動態解析（Y■■BG016） 訂正書

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1-1 (参考資料)

A Phase I Multiple-Dose Study to Investigate the Use of Positron Emission Tomography (PET) Using ^{18}F -L-829165 as a PET Tracer, to Determine the Level of Occupancy of NK_1 -Receptors in the Human Brain Following Administration of MK-0869 (Protocol 027): Reference P027

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.4.1-2 (参考資料)

A Phase I Multiple-Dose Study to Investigate the Use of Positron Emission Tomography (PET), Using ^{18}F -L-829165 as a PET Tracer, to Determine the Level of Occupancy of NK_1 -Receptors in the Human Brain Following Administration of MK-0869 (Protocol 045): Reference P045

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.4.1-3 (参考資料)

Description of the Relationship of Aprepitant Occupancy of Striatal NK_1 Receptors Versus Plasma Concentration as Determined by Positron Emission Tomography (PET) in Healthy Volunteers: Reference 4

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.4.1-4

A Multiple-Dose MK-0869 Study Using Positron Emission Tomography (PET) to Determine the Occupancy of Brain NK_1 -Receptors in Healthy Japanese and Non-Japanese Subjects (Protocol 075): Reference P075

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1-1

ONO-7436 第Ⅱ相試験 癌化学療法誘発悪心・嘔吐の予防に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験 (ONO-7436-01)

試験実施期間：2005 年 8 月～20■■年■■月

5.3.5.1-1.1

ONO-7436 第Ⅱ相試験 癌化学療法誘発悪心・嘔吐の予防に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-7436-01）（改訂版）

試験実施期間：2005 年 8 月～20 年 月

5.3.5.1-2

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Finding Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Emesis Associated With High-Dose Cisplatin (Protocol 040/042): Reference P040C1

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

5.3.5.1-3

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With High-Dose Cisplatin (Protocol 052): Reference P052

試験実施期間：2000 年 11 月～2001 年 12 月

5.3.5.1-4

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With High-Dose Cisplatin (Protocol 054): Reference P054

試験実施期間：2001 年 4 月～2002 年 2 月

5.3.5.1-4.1

Aprepitant Safety Update Report

資料作成年月：20 年 月

海外第Ⅲ相試験（P052 および P054）に関する Safety Update Report

資料作成年月：20 年 月

5.3.5.1-5

A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions to Determine the Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy (Protocol 071): Reference P071

試験実施期間：2002 年 10 月～2004 年 2 月

5.3.5.1-5.1

EMENDTM (aprepitant) Capsules Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Safety Update Report

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.1-5.2

海外第Ⅲ相試験（P071）に関する Safety Update Report

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.1-6（参考資料）

A Double-Blind, Randomized, Active-Agent (Ondansetron)-Controlled, Single IV Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Plasma Concentrations, and Efficacy of L-758298 in Cisplatin-Induced Emesis (Protocol 004): Reference P004L1

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.1-7（参考資料）

A Double-Blind, Randomized, Active-Agent (Ondansetron Plus Dexamethasone) Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Efficacy of L-758298/L-754030 in Cisplatin-Induced Emesis (Protocol 007): Reference P007L1

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.1-8 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Efficacy of L-754030 in Cisplatin-Induced Delayed Emesis (Protocol 007): Reference P007

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.1-9 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Efficacy of L-754030 in Cisplatin-Induced Emesis (Protocol 012): Reference P012

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.1-10 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Finding Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Emesis Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy (Protocol 044): Reference P044

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.3-1

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の比較に関する解析報告書

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.3-1.1

国内第Ⅱ相試験（ONO-7436-01）と海外後期第Ⅱ相試験（P040C1）の比較に関する解析報告書（改訂版）

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.3-2 (参考資料)

Aprepitant (MK-0869) ISE – Revised Results for Phase II Analyses -: Reference 68

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.3-3

MK-0869 - Studies 052 and 054 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With High-Dose Cisplatin - CSR: Safety Results: Reference 72

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.3-4 (参考資料)

Combined Analysis of the Effect of Aprepitant (MK-0869) on the QTc Interval: Reference 81

資料作成年月：20■■年■■月

5.3.5.4-1 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Rising Single Oral Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Pharmacokinetics of L-754030 in Healthy Male and Female Volunteers (Protocol 002): Reference P002

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-2 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Pharmacokinetics of L-754030 in Healthy Male Volunteers (Protocol 003): Reference P003

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-3 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Pharmacodynamics, Safety, Tolerability, and Preliminary Plasma Drug Concentration Profile of L-758298 in Healthy Male Volunteers (Protocol 005): Reference P005L1

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-4 (参考資料)

An Open-Label, 2-Period, Balanced, Single-Dose Crossover Study in Healthy Subjects to Investigate the Comparative Bioavailability of 2 Tablet Formulations of L-754030 (MK-0869) (Protocol 005): Reference P005

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-5 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Rising Single Oral Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of L-754030 in Healthy Elderly Male and Female Volunteers (Protocol 009): Reference P009

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-6 (参考資料)

An Open-Labeled, Randomized, Three-Period Crossover Study in Healthy Subjects to Compare the Effects of Evening Dosing and an Evening Meal on Plasma Concentrations of MK-0869 (Protocol 019): Reference P019

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-7 (参考資料)

A Double-Blind, Two-Period, Crossover Study to Investigate the Effect of Oral Doses of MK-0869 on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Volunteers (Protocol 022): Reference P022

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-8 (参考資料)

Open-Labeled, 5-Period, Crossover Study to Examine the Relationship Between Single Oral Doses of MK-0869 (Colloidal Dispersion) in the Range of 10 to 600 mg and Plasma MK-0869 Concentration, Followed By An Intravenous Arm in Healthy Male and Female Subjects (Protocol 024): Reference P024

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-9 (参考資料)

A Partially Double-Blind, Randomized, Partially Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Single-Period, Parallel-Panel Study to Investigate the Effect of MK-0869 10, 30, and 400 mg on CYP3A4 Activity in Healthy Male Subjects (Protocol 029): Reference P029

試験実施期間：19■■年 ■月～19■■年 ■月

5.3.5.4-10 (参考資料)

A Double-Blind, 2-Period, Crossover Study to Investigate the Effect of 100-mg MK-0869 on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Volunteers (Protocol 032): Reference P032

試験実施期間：19■■年 ■月～19■■年 ■月

5.3.5.4-11 (参考資料)

A Single Intravenous Rising-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a New Formulation of MK-0517 in Young Healthy Subjects (Protocol 011): Reference P011L1

試験実施期間：20■■年 ■月～20■■年 ■月

5.3.5.4-12 (参考資料)

A Randomized, 5-Part, Intravenous Study of the Safety, Tolerability, Bioequivalence, and Drug Interaction Potential of Final Market Image Formulations of MK-0517 in Young Healthy Subjects (Protocol 012): Reference P012L1

試験実施期間：2005 年 1 月～2005 年 12 月

5.3.5.4-13 (参考資料)

A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo-Controlled, 3-Period, Single-Dose, Crossover Study to Assess the Effect of MK-0517 on QTc Interval in Healthy Subjects (Protocol 016): Reference P016L1

試験実施期間：20■■年 ■月～20■■年 ■月

5.3.5.4-14 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 4-Panel Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Doses of MK-0869 (80, 160, or 240 mg/Day) in Healthy Elderly and Young Subjects and to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-0869 (80 and 160 mg/day) on CYP3A4 Activity in Healthy Young Subjects (Protocol 058): Reference P058

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.4-15 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Multiple Oral Doses of Aprepitant 80 mg/day for 36 Days on the Pharmacokinetics of Oral Lorazepam, Midazolam, and Tolbutamide in Healthy Young Subjects (Protocol 088): Reference P088

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.4-16 (参考資料)

An Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Investigate the Effect of Aprepitant on Hydrodolasetron Pharmacokinetics in Healthy Young Subjects (Protocol 094): Reference P094

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.4-17 (参考資料)

An Open-Label, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Aprepitant Following Single Oral Doses of the 40 mg Final Market Composition (FMC) Capsule Formulation (Protocol 107): Reference P107

試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.4-18 (参考資料)

A 2-Part, Placebo-Controlled, In-Clinic Study to Explore the Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous L-758298 (an NK₁ Receptor Antagonist Prodrug of L-754030) in the Acute Treatment of ■■■■■ (Protocol 003): Reference P003L1

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.5.4-19 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of a Single Dose of MK-0869 in the Prevention of [REDACTED] (Protocol 004): Reference P004

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-20 (参考資料)

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 3-Period, Crossover Study to Investigate the Effects of Single Doses of IV L-758298 and Oral Hyoscine on [REDACTED] in Healthy Male Volunteers (Protocol 006): Reference P006L1

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-21 (参考資料)

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of L-754030 on [REDACTED] in Healthy Young Men (Protocol 006): Reference P006

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-22 (参考資料)

A Double-Blind, Multicenter Comparison Study of a Neurokinin Type 1 Receptor Antagonist MK-0869 (L-754030) Versus Paroxetine and Placebo in the Treatment of Outpatients With [REDACTED] [REDACTED] (Protocol 008): Reference P008

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-23 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Period Crossover Study to Explore the Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral L-754030 in the Treatment of [REDACTED] [REDACTED] (Protocol 010): Reference P010

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-24 (参考資料)

A Double-Blind, Multicenter, Dose-Finding Acute and Extension Study of MK-0869 (L-754030) Versus Fluoxetine Hydrochloride and Placebo in the Treatment of Outpatients With [REDACTED] (Protocol 020): Reference P020

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-25 (参考資料)

A Double-Blind, Multicenter, Dose-Finding Acute and Extension Study of MK-0869 (L-754030) Versus Fluoxetine Hydrochloride and Placebo in the Treatment of Outpatients With [REDACTED] (Protocol 020): Reference P020X1

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-26 (参考資料)

A Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, and Preliminary Antipsychotic Activity Study of MK-0869 in [REDACTED] Patients (Protocol 023): Reference P023

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-27 (参考資料)

A Double-Blind, Multicenter, Acute Study of the Antidepressant Efficacy of the Concomitant Use of MK-0869 Plus Paroxetine HCl Compared to Monotherapy With MK-0869 or Paroxetine HCl in the Treatment of Outpatients With [REDACTED] (Protocol 028): Reference P028

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-28 (参考資料)

A Double-Blind, Parallel, Placebo- and Active-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of MK-0869 in Outpatients With [REDACTED] (Protocol 039): Reference P039

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.4-29 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety and Tolerability of IV MK-0517 for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) (Protocol 015): Reference P015L1

試験実施期間：2005 年 8 月～2005 年 11 月

5.3.5.4-30 (参考資料)

A Double-Blind, Multicenter, Placebo- and Active-Controlled Acute and Extension Study of 2 Doses of MK-0869 in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Protocol 062): Reference P062

試験実施期間：2002 年 1 月～20 年 月

5.3.5.4-31 (参考資料)

An Open-Label, 2-Period, Sequential Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Plasma Concentration Profiles for Single Doses of MK-0869 in Adolescent Patients With a History of (Protocol 078): Reference P078V1

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.4-32 (参考資料)

A Multicenter, Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Assessing the Efficacy and Safety of MK-0869 in Postmenopausal Women With Urinary Incontinence (Protocol 079): Reference P079

試験実施期間：2003 年 1 月～2003 年 8 月

5.3.5.4-33 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled, Parallel Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of 2 Doses of Aprepitant for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (Protocol 090): Reference P090

試験実施期間：2003 年 9 月～2004 年 11 月

5.3.5.4-34 (参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled, Parallel Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of 2 Doses of Aprepitant for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (Protocol 091): Reference P091

試験実施期間：2004 年 5 月～2005 年 4 月

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6

Periodic Safety Update Report for: Aprepitant, MSD

#1 2003 年 3 月 26 日～2003 年 9 月 25 日

#2 2003 年 9 月 26 日～2004 年 3 月 25 日

#3 2004 年 3 月 26 日～2004 年 9 月 25 日

#4 2004 年 9 月 26 日～2005 年 3 月 25 日

#5 2005 年 3 月 26 日～2005 年 9 月 25 日

#6 2005 年 9 月 26 日～2006 年 3 月 25 日

#7 2006 年 3 月 26 日～2006 年 9 月 25 日

#8 2006 年 9 月 26 日～2007 年 3 月 25 日

#9 2007 年 3 月 26 日～2007 年 9 月 25 日

Periodic Safety Update Report for: Aprepitant and Fosaprepitant Dimeglumine, MSD

#1 2007 年 9 月 26 日～2008 年 3 月 25 日

#2 2008 年 3 月 26 日～2008 年 9 月 25 日

#3 2008 年 9 月 26 日～2009 年 3 月 25 日

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7

患者データ一覧表

5.3.7-1

患者データ一覧表 (改訂版)

5.4 参考文献

5.4-1

対面助言議事録 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

議事録作成日：平成 ■年 ■月 ■日 薬機審長発 第 ■■■号

5.4-2

参考文献

アプレピタント

提出すべき資料がない項目リスト

項 目		項目名
モジュール	番号	
第 3 部	3.2.S	原薬
	3.2.A.1	製造施設及び設備
	3.2.A.3	添加剤
	3.2.R	各局の要求資料
	3.3	参考文献
第 4 部	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他の試験
	4.2.3.5.3	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
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第 5 部	5.3.1.3	<i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
	5.3.5.2	非対照試験報告書