プロイメンド点滴静注用 150mg
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

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

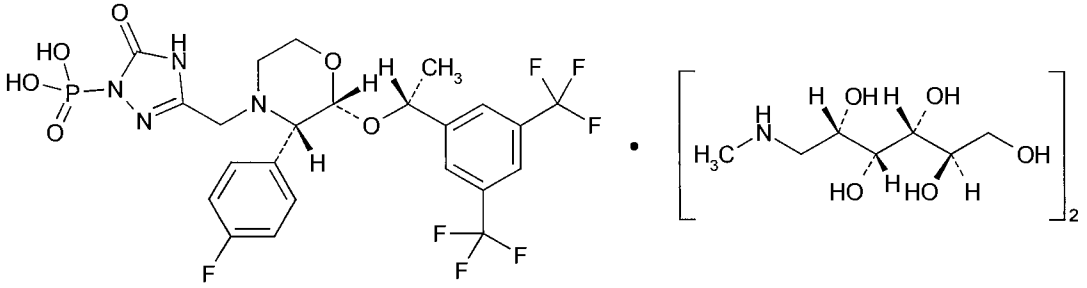
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

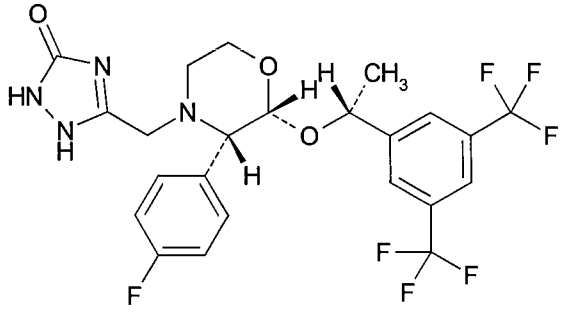
ホスアプレピタントは，Merck Sharp & Dohme Corp.（以下，メルク社）で合成された選択的非ペプチド性ニューロキニン 1（NK_1）受容体拮抗型制吐剤であり，静脈内投与後，脱リン酸化酵素により速やかに活性本体であるアプレピタントへ代謝される，アプレピタントの水溶性の向上を目的としてリン酸化したプロドラッグ体である．原薬はメグルミン塩（以下，ホスアプレピタントメグルミン）である．

ホスアプレピタントメグルミン及びアプレピタントの化学構造式を図 1.5-1 に示した．

図 1.5-1 ホスアプレピタントメグルミン及びアプレピタントの化学構造式



ホスアプレピタントメグルミン



アプレピタント

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．延髄の最後野や孤束核には NK_1 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-Hydroxytryptamine$_3$（$5\text{-}HT_3$）受容体を介して嘔吐中枢を直接刺激すること，又は第 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]．また，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．サブスタンスPが中枢神経系のNK_1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なっており[3)～5)]，制吐療法のターゲットの1つとなっている[6]．

1回投与製剤であるホスアプレピタント150 mg製剤は，国内では「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）」を効能・効果として2011年9月に承認されている．海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として米国で2010年11月，「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果としてEU諸国で2010年8月に承認され，2015年3月現在，日本，米国，EU諸国を含む76カ国で承認されている．なお，海外ではアプレピタントの3日間投与（1日目に125 mg，2～3日目に80 mg）の1日目切替え製剤としてホスアプレピタント115 mg製剤が承認されていたが，より簡便な1回投与製剤であるホスアプレピタント150 mg製剤が承認されたことに伴い，2015年3月現在，ホスアプレピタント115 mg製剤は4カ国を除き，製造販売を中止した．

また，アプレピタントは，国内では125/80 mg製剤（抗悪性腫瘍剤投与開始1日目に125 mg，2～3日目に80 mgを経口投与）が，海外では125/80 mg製剤，165 mg 1回投与製剤（抗悪性腫瘍剤投与開始1日目に経口投与）及び40 mg製剤が承認されている．アプレピタントの125/80 mg製剤は，国内では「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）」を効能・効果として2009年10月に承認され，12歳以上の小児においても2012年6月に追加承認されている．海外では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として米国で2003年3月，EU諸国で2003年11月に承認された．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」の効能・効果でもEU諸国で2005年4月，米国で2005年10月に承認され，2015年3月現在，日本，米国，EU諸国を含む81カ国で承認されている．アプレピタントの165 mg 1回投与製剤は「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」及び「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果としてEU諸国で2011年11月に承認され，2015年3月現在，33カ国で承認されている．更に，米国では「高度及び中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として，アプレピタントの125/80 mg製剤が12歳以上の小児及び体重30.0 kg以上の12歳未満の小児に対して2015年9月に承認され，アプレピタントの経口懸濁剤が生後6カ月以上の患者に対して2015年12月に承認された（同時に，米国添付文書の用法用量に記載されていた体重30.0 kg以上の12歳未満の小児への125/80 mg製剤の使用に関する記載は削除されてい

る）．欧州では，生後 6 カ月以上の小児を対象としたアプレピタントの使用について，2015 年 10 月に CHMP より肯定的な意見を得ている．

なお，アプレピタントの 40 mg 製剤は，海外で「術後の悪心・嘔吐の予防」を効能・効果として，EU 諸国で 2006 年 5 月，米国で 2006 年 6 月に承認され，2015 年 3 月現在，米国，EU 諸国を含む 35 カ国で承認されている．

2008 年 3 月に「日本小児血液学会」から厚生労働省に対して，アプレピタントの小児適応取得に関する要望書が提出された．また，同年の 8 月に「日本小児がん学会」からも同様の要望書が厚生労働省に提出された．当時，ホスアプレピタントは成人を対象とした開発を進めている段階にあったことから，アプレピタントのカプセル剤が概ね服用可能と考えられる 12 歳以上 18 歳以下の患者を対象とした開発を先行させ，2012 年 6 月に承認を取得した．一方，アプレピタントのカプセル剤が服用困難と考えられる 12 歳未満の患者に対しても CINV の対策が必要とされるため，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者を対象に，注射剤であるホスアプレピタントの CINV の予防に対する効能・効果を取得すべく臨床試験を計画した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted] 号）における医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ，20[redacted] 年 [redacted] 月より小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を開始した．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の結果，並びに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：第[redacted] 号）での討議を踏まえ，生後 6 カ月以上の日本人小児悪性腫瘍患者に対するホスアプレピタントの安全性及び有効性が確認されたと判断し，今般，製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うに至った．

1.5.2 開発の経緯

プロイメンド点滴静注用 150 mg の製造販売承認申請時（2010 年 9 月 24 日）までに実施した新有効成分含有医薬品としてのホスアプレピタントの品質，非臨床及び臨床試験の概要は 1.13 その他［ホスアプレピタント（成人）承認申請資料（既提出資料）］に添付した．新たに実施した非臨床試験及び臨床試験は図 1.5-2 に示した．

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

幼若動物を用いた毒性試験は，[redacted] により実施された．なお，品質に関する試験及び毒性試験を除く非臨床試験は，新たな試験を実施していない．

1.5.2.1.1 品質に関する試験

本項について，本申請に係る新たな記載事項はない．

1.5.2.1.2 薬理試験

本項について，本申請に係る新たな記載事項はない．

1.5.2.1.3 吸収，分布，代謝，排泄の試験

本項について，本申請に係る新たな記載事項はない．

1.5.2.1.4 毒性試験

幼若動物を用いたホスアプレピタントの毒性試験は，20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月に実施された．幼若イヌにホスアプレピタントを2，4及び6 mg/kgの用量で1日1回，4週間反復静脈内投与した．その結果，4 mg/kg以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，6 mg/kgで精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化が認められた．その他，体重増加抑制が4 mg/kg以上の雌及び6 mg/kgの雄で，心臓重量の低値が6 mg/kgの雌雄で認められた．幼若イヌに対する無毒性量は雄で4 mg/kg，雌で2 mg/kgであった．

1.5.2.2 臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 ホスアプレピタント小児開発の経緯

1.5.2.2.1.1 国内における小児開発

国内では，小野薬品工業株式会社が生後6カ月以上18歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）を実施した．なお，アプレピタントの小児適応の追加時には，12歳以上18歳以下の日本人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7436-03）を実施した（既提出資料）．

日本人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）

小児国内臨床試験（ONO-7847-03：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける生後6カ月以上18歳以下の日本人小児を対象に，ホスアプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を非盲検非対照試験で検討した．ホスアプレピタントの用法・用量について，12歳以上18歳以下の日本人小児は成人と同様に治験開始1日目に150 mgを，生後6カ月以上12歳未満の日本人小児は体重換算法を用いて治験開始1日目に3.0 mg/kg（ただし，150 mgを超えないこと）を単回静脈内投与することとした．また，5-HT_3受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン）並びにコルチコステロイド（デキサメタゾンリン酸エステル）を標準治療薬として併用した．なお，治験開始2～5日目は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいず

れか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロンの予防投与を許容した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績より，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児に対するホスアプレピタントの安全性は良好であることが確認された．また，ホスアプレピタントの CINV 予防効果は，全期間（中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 120 時間まで）で確認された．

1.5.2.2.1.2 海外における小児開発

海外では，メルク社が，生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児悪性腫瘍患者を対象にホスアプレピタント及びアプレピタントを用いた小児海外第 I 相試験（P134）を実施した．また，小児海外第 I 相試験（P134）と並行してホスアプレピタントの小児海外後期第 II 相試験（P029）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始している．小児海外第 I 相試験（P134）では，12 歳以上の外国人小児に対するホスアプレピタントの有効性はすべての期間（全期間，急性期及び遅発期）で確認されたものの，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児に対するホスアプレピタントの有効性が確認されたのは急性期のみであった．メルク社はこの成績について [redacted]．更に，小児海外第 III 相試験（P044）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始している．

なお，アプレピタントについては，12 歳以上 17 歳以下の外国人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第III相試験（P097）（既提出資料）及び生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第III相試験（P208）が実施された．

外国人小児悪性腫瘍患者を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）

小児海外第 I 相試験（P134：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）は，高度又は中等度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返し受ける生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児を対象に，ホスアプレピタント及びアプレピタントの安全性，有効性及び薬物動態を非盲検試験で検討した．小児海外第 I 相試験（P134）は 5 つのパートで構成されている．ホスアプレピタントを用いた 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児（Part I Step B）は成人と同様に 1 日目に 150 mg を，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児（Part V）は体重換算法を用いて 1 日目に 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を静脈内投与し，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（オンダンセトロン）を標準治療薬として併用し，コルチコステロイド（デキサメタゾン）は治験担当医師の裁量で使用を許容した．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ホスアプレピタントメグルミン

小児海外第 I 相試験（P134）の成績より，生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児に対するホスアプレピタントの忍容性は良好であることが確認された．また，ホスアプレピタントの CINV 予防効果は，12 歳以上 17 歳以下の小児は全期間で，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児は急性期（中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 24 時間まで）で確認された．

ホスアプレピタント開発の経緯図を図 1.5-2 に，臨床データパッケージの一覧表を表 1.5-1 に示した．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ホスアプレピタントメグルミン

図 1.5-2 ホスアプレピタント開発の経緯図

品目	試験項目		実施会社		2004年 平成16年	2005年 平成17年	2006年 平成18年	2007年 平成19年	2008年 平成20年	2009年 平成21年	2010年 平成22年	2011年 平成23年
			小野[1]	Merck[2]								
ホスアプレピタント	毒性	生殖発生毒性試験										
	臨床試験 国内	第Ⅰ相試験	○									
		第Ⅲ相試験	○									
		小児国内臨床試験	○									
	臨床試験 海外	第Ⅰ相試験		○								
		後期第Ⅱ相試験		○								
		第Ⅲ相試験		○								
				○								
アプレピタント	臨床試験 国内	小児国内臨床試験	○									
		第Ⅰ相試験		○								
	臨床試験 海外	第Ⅲ相試験		○								
				○								

1) 小野薬品工業株式会社, 2) メルク社,

：評価資料

：参考資料

：2015年5月時点で実施中若しくは計画中の試験

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ホスアプレピタントメグルミン

品目	試験項目		実施会社		2012年 平成24年	2013年 平成25年	2014年 平成26年	2015年 平成27年	2016年 平成28年	2017年 平成29年	2018年 平成30年
			小野[1]	Merck[2]							
ホスアプレピタント	毒性	生殖発生毒性試験									
	臨床試験	国内 第Ⅰ相試験	○								
		国内 第Ⅲ相試験	○								
		国内 小児国内臨床試験	○								
		海外 第Ⅰ相試験		○							
		海外 後期第Ⅱ相試験		○							
		海外 第Ⅲ相試験		○							
				○							
アプレピタント	臨床試験	国内 小児国内臨床試験	○								
		海外 第Ⅰ相試験		○							
		海外 第Ⅲ相試験		○							
				○							

1)小野薬品工業株式会社，2)メルク社，[redacted]

[redacted]：評価資料

□：参考資料

[redacted]：2015年5月時点で実施中若しくは計画中の試験

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.5-1　臨床データパッケージの一覧表

区分	試験の種類	国内外の区分	試験番号	F，A の用量	登録者数	対象患者・被験者
評価	第Ⅲ相試験	国内	ONO-7847-03	12 歳以上：150 mg（F） 12 歳未満：3.0 mg/kg（F）	27	生後 6 カ月以上 18 歳以下 日本人小児悪性腫瘍患者
参考	第Ⅰ相試験	海外	P134	12 歳以上（Part Ⅰ）： 115 mg（F）/80 mg（A）， 150 mg（F） 12 歳未満（PartⅣ，Ⅴ）： 3.0 /2.0 mg/kg（A）， 3.0 mg/kg（F）	123*	生後 6 カ月以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
	第Ⅲ相試験	国内	ONO-7847-01	150 mg（F）	347	日本人悪性腫瘍患者
			ONO-7436-03	12 歳以上：125/80 mg （A）	22	12 歳以上 18 歳以下 日本人小児悪性腫瘍患者
		海外	P017L1	150 mg（F），125/80 mg（A）	2322	外国人悪性腫瘍患者
			P097	12 歳以上：125/80 mg （A）	50	12 歳以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
			P208	12 歳以上：125/80 mg（A） 12 歳未満：3.0/2.0 mg/kg（A）	307	生後 6 カ月以上 17 歳以下 外国人小児悪性腫瘍患者
	第Ⅰ相試験	国内	ONO-7847-02	150 mg（F）	90	日本人健康成人男性

F：ホスアプレピタント，A：アプレピタント
*延べ人数を示す

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 NK_1 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 PL, Bhandari P. Resinferatoxin, 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 NK_1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. Neuropharmacology. 1996; 35: 1121-9.

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: 785-91.

6) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. 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: 1074-80.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

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

ホスアプレピタントの外国における使用状況を表 1.6.1-1 に示す.

本剤の 150 mg 製剤は，「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」及び「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」を効能・効果として，EU 諸国で 2010 年 8 月 31 日に，米国では「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」を効能・効果として，2010 年 11 月 12 日に承認されている.

また，アプレピタントの 3 日間投与療法（抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 125 mg を経口投与，2～3 日目に 80 mg を経口投与）の 1 日目に経口投与するアプレピタントカプセルとの切り替え使用を前提とした本剤の 115 mg 製剤は，米国で 2008 年 1 月 25 日，EU で 2008 年 1 月 11 日に承認された．その後，より簡便な 1 回投与製剤であるホスアプレピタント 150 mg 製剤が承認されたことに伴い，2015 年 3 月現在，ホスアプレピタント 115 mg 製剤は 4 カ国を除き，製造販売を中止した．また，1 回投与製剤であるホスアプレピタント 150 mg 製剤は，2010 年 8 月に欧州にて承認されて以降，2015 年 3 月現在，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防の適応で日本，米国，EU 諸国を含む 76 カ国において承認され，これまでにのべ約 [redacted] コースの治療に使用されている.

表 1.6.1-1 ホス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
EU	IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion	2010 年 8 月 31 日	注射剤 ・150 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 ・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	がん化学療法開始の 30 分前に 150 mg を 20～30 分間かけて静脈内投与する.
米国	Emend® for Injection	2010 年 11 月 12 日	注射剤 ・150 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	がん化学療法開始の 30 分前に 150 mg を 20～30 分間かけて静脈内投与する.
		2008 年 1 月 25 日	注射剤 ・115 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 ・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	がん化学療法開始の 30 分前に 115 mg を 15 分かけて静脈内投与する.

1.6.2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2014 年 8 月）及び欧州の添付文書（2014 年 1 月）の概略を表 1.6.2-1 及び表 1.6.2-2 に示す.

また，Merck Sharp & Dohme Corp.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及び欧州の添付文書の原文を添付した.

表 1.6.2-1　米国添付文書の概略

一般的名称	fosaprepitant dimeglumine
販売名	EMEND® for Injection
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp.
剤形・含量	注射剤・115 mg，150 mg
効能・効果	EMEND for Injection はサブスタンス P／ニューロキニン 1（NK_1）受容体拮抗剤であり，他の制吐薬との併用により，以下の成人患者に適応される． ・高用量シスプラチンを含む高度催吐性がん化学療法の初回コース及び反復コースにおける急性及び遅発性の悪心・嘔吐の予防（「用法・用量」を参照） ・中等度催吐性がん化学療法の初回コース及び反復コースにおける悪心・嘔吐の予防（「用法・用量」を参照） **使用制限** EMEND for Injection 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（「警告及び使用上の注意」を参照）．
用法・用量	**高度催吐性抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に伴う悪心・嘔吐の予防** EMEND for Injection 150 mg（EMEND for Injection の単回投与レジメン） EMEND for Injection 150 mg は制吐治療の 1 日目のみ，がん化学療法開始の約 30 分前に 20～30 分かけて静脈内投与される．EMEND カプセル剤を 2 日目及び 3 日目に投与しない．EMEND for Injection は表 1 に示したようにコルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗剤と併用投与すべきである．3 日目と 4 日目において，EMEND for Injection 150 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量は，EMEND for Injection 115 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量と異なる．併用投与する 5-HT_3 受容体拮抗剤の添付文書内容を EMEND for Injection の投与前に確認しておくこと．

表 1
高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に関する
EMEND for Injection 単回投与レジメンの推奨用量

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
EMEND	150 mg 静脈内投与	なし	なし	なし
デキサメタゾン*	12 mg 経口投与	8 mg 経口投与	8 mg 経口投与 1 日 2 回	8 mg 経口投与 1 日 2 回
5-HT_3 受容体拮抗剤	投与する 5-HT_3 受容体拮抗剤の投与量を添付文書から確認する．	なし	なし	なし

* デキサメタゾンは 1 日目にはがん化学療法開始 30 分前に投与し，2～4 日目は朝に投与すること．
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．

EMEND for Injection 115 mg（EMEND for Injection の 3 日間投与レジメン）
EMEND for Injection 115 mg は制吐治療の 1 日目のみがん化学療法開始の 30 分前に 15 分かけて静脈内投与される．EMEND カプセル剤 80 mg を 2 日目及び 3 日目に投与すべきである．EMEND for Injection 115 mg は表 2 に示したようにコルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗剤と併用投与すべきである．3 日目と 4 日目において，EMEND for Injection 115 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量は，EMEND for Injection 150 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量と異なる．併用投与する 5-HT_3 受容体拮抗剤の添付文書内容を EMEND for Injection の投与前に確認しておくこと．1 日目において，EMEND カプセル剤 125 mg は EMEND for Injection 115 mg と切り替え可能である．

表 2
高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に関する
EMEND for Injection 3 日間投与レジメンの推奨用量

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
EMEND	115 mg 静脈内投与	80 mg 経口投与	80 mg 経口投与	なし
デキサメタゾン*	12 mg 経口投与	8 mg 経口投与	8 mg 経口投与 1 日 1 回	8 mg 経口投与 1 日 1 回
5-HT_3受容体拮抗剤	投与する 5-HT_3受容体拮抗剤の投与量を添付文書から確認する.	なし	なし	なし

* デキサメタゾンは 1 日目にはがん化学療法開始 30 分前に投与し，2～4 日目は朝に投与すること．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.

中等度催吐性抗悪性腫瘍剤（MEC）投与に伴う悪心・嘔吐の予防

EMEND for Injection 115 mg（EMEND for Injection の 3 日間投与レジメン）

EMEND for Injection（115 mg）は制吐治療の 1 日目のみがん化学療法開始の 30 分前に 15 分かけて静脈内投与される．EMEND カプセル剤 80 mg を 2 日目及び 3 日目に投与すべきである．EMEND for Injection 115 mg は表 3 に示したようにコルチコステロイド及び 5-HT_3受容体拮抗剤と併用投与すべきである．3 日目と 4 日目において，EMEND for Injection 115 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量は，EMEND for Injection 150 mg と併用するデキサメタゾンの推奨用量と異なる．併用投与する 5-HT_3受容体拮抗剤の添付文書内容を EMEND for Injection の投与前に確認しておくこと．1 日目において，EMEND カプセル剤 125 mg は EMEND for Injection 115 mg と切り替え可能である.

表 3
中等度催吐性抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に関する
EMEND for Injection 3 日間投与レジメンの推奨用量

	1 日目	2 日目	3 日目
EMEND	115 mg　静脈内投与	80 mg 経口投与	80 mg 経口投与
デキサメタゾン*	12 mg　経口投与	なし	なし
5-HT_3受容体拮抗剤	投与する 5-HT_3受容体拮抗剤の投与量を添付文書から確認する.	なし	なし

* デキサメタゾンは 1 日目にはがん化学療法開始 30 分前に投与すること．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.

EMEND for Injection の調製

表 4
EMEND for Injection（115 mg 製剤及び 150 mg 製剤）の調製方法

	115 mg	150 mg
Step 1	無菌条件下でバイアルに 0.9%塩化ナトリウム液（生理食塩水）を 5 mL 注入する．泡立たせないように生理食塩水はバイアルの壁に沿わせること．ゆっくりバイアルを回転させる．振とうするとバイアルから生理食塩水が噴出する恐れがあるので，避けること.	無菌条件下でバイアルに 0.9%塩化ナトリウム液（生理食塩水）を 5 mL 注入する．泡立たせないように生理食塩水はバイアルの壁に沿わせること．ゆっくりバイアルを回転させる．振とうするとバイアルから生理食塩水が噴出する恐れがあるので，避けること.
Step 2	無菌条件下で生理食塩水 **110 mL** の輸液を調製する.	無菌条件下で生理食塩水 **145 mL** の輸液を調製する.
Step 3	無菌条件下でバイアル内の全溶液を抜きとり，生理食塩水 **110 mL** の輸液バッグに移し，輸液全量を **115 mL**，最終濃度を 1 mg/1mL とする.	無菌条件下でバイアル内の全溶液を抜きとり，生理食塩水 **145 mL** の輸液バッグに移し，輸液全量を **150 mL**，最終濃度を 1 mg/1mL とする.
Step 4	2,3 回ゆっくり転倒混和する.	2,3 回ゆっくり転倒混和する.
	注釈：それぞれの製剤での相違点は太字で示した.	

最終調製された輸液は室温（25℃以下）で 24 時間安定である.

非経口の薬剤を投与準備ができたときから投与する前までに，粒子状物質及び変色について観察する必要がある.

注意：EMEND for Injection は物理的及び化学的な相容性が確立していない溶液と混ぜたり溶かすべ

	きではない．EMEND for Injeciton は乳酸加リンゲル液やハルトマン液などの 2 価陽イオン（Ca^{2+}，Mg^{2+}など）を含む溶液とは配合禁忌である．
禁忌	**過敏症** EMEND for Injection は，EMEND for Injection，アプレピタント，ポリソルベート 80 及びその他本剤の成分に過敏性の患者に禁忌である．過敏症反応は次のものが含まれる：潮紅，紅斑，呼吸困難，アナフィラキシー反応（「副作用」参照） **ピモジド，シサプリドとの併用** がん化学療法に対する 3 日間の制吐療法として経口投与した時のアプレピタントは，中等度のチトクロム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害剤となる．ホスアプレピタントは急速にアプレピタントに変換されるので，ホスアプレピタントはピモジド又はシサプリドと併用しないこと．アプレピタントによる CYP3A4 の阻害によって，上記併用薬の血漿中濃度が上昇し，重篤な反応又は生命に関わる反応が引き起こされるおそれがある．（「薬物間相互作用」参照）
警告及び使用上の注意	**CYP3A4 との薬物間相互作用** ホスアプレピタントはアプレピタントに急速に変換される．アプレピタントはがん化学療法に対する 3 日間の制吐療法として投与したとき中程度の CYP3A4 阻害薬となる．ホスアプレピタントは主として CYP3A4 で代謝される薬剤を併用投与している患者に対して注意が必要である．アプレピタント又はホスアプレピタントの CYP3A4 阻害作用により，これらの併用薬の血漿中濃度は上昇する可能性がある．ホス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．アプレピタントと CYP3A4 を誘導する薬剤を併用したとき，アプレピタントの血漿中濃度は減少し，アプレピタントの効力は減少する可能性がある．（「薬物間相互作用」参照） CYP3A4 により代謝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，イホスファミド，イマチニブ，ビノレルビン，ビンブラスチン及びビンクリスチンがある．臨床試験において，アプレピタント経口療法は一般的にエトポシド，ビノ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，アプレピタント経口剤を併用投与したとき，ドセタキセル又はビノレルビ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． 臨床試験において，CYP3A4 基質のビンブラスチン，ビンクリスチンあるいはイホ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，臨床試験で検討していない主に CYP3A4 で代謝される他の抗悪性腫瘍剤を投与されている患者に使用する場合は，特に注意・観察を行うこと（「薬物間相互作用」参照）． **過敏症反応** ホスアプレピタント投与中に発現した潮紅，紅斑，呼吸困難及びアナフィラキシー反応を含む即時型過敏反応について，独立した報告があった．これらの過敏反応に対し，投与を中止し適切な治療を行ったところ，全体的に効果が得られた．初めて使用したときに過敏反応があった患者へ再度投与を開始することは勧められない． **ワルファリン（CYP2C9 の基質）との併用投与** ホスアプレピタント又はアプレピタント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）が臨床的に有意に短縮する．長期ワルファリン療法を受けている患者では，各がん化学療法コースにおいてホスアプレピタント投与開始後 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．（「薬物間相互作用」参照） **ホルモン避妊薬との併用投与** ホスアプレピタント又はアプレピタントの投与中及び投与終了後 28 日間は，ホルモン避妊薬の効果が低減することがある．ホスアプレピタント又はアプレピタントの投与中及び投与終了後 1 カ月間は，代わりの避妊法又は補助的避妊法を使用すること．（「薬物間相互作用」参照） **長期継続投与** EMEND for Injection 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．
副作用	**臨床試験成績** 臨床試験は広くさまざまな条件下で行われるため，ある薬剤を用いた臨床試験で認められる副作用の発現率は他の薬剤を用いた臨床試験で認められる副作用と直接比較できない．また，臨床現場で認められる発現率を反映していない． EMEND for Injection はアプレピタントに変換されるため，アプレピタント投与により認められた副作用は EMEND for Injection でも起こることが予想される． ホスアプレピタントの総合的な安全性は約 1100 例を対象に評価し，アプレピタントの総合的な安全性は約 6500 例を対象に評価した．

アプレピタント（経口）

高度催吐性がん化学療法（HEC）

高度催吐性がん化学療法を受けている患者を対象とした2つの比較対照試験で，544例にがん化学療法の初回コースにアプレピタントを投与した．このうち413例は反復コースのがん化学療法（最大6コース）を継続した．オンダンセトロン及びデキサメタゾンにアプレピタント経口投与を併用した．

初回コースでは，副作用は標準治療群で約13%であったのに対して，アプレピタント群では約17%であった．副作用による中止は標準治療群で約0.4%であったのに対して，アプレピタント群では0.6%であった．

表5に，標準治療群に比べアプレピタント群で発現頻度が高かった副作用（発現率1%以上）を示した．

表5
高度催吐性がん化学療法を受けている患者において，標準治療群に比べアプレピタント群で発現頻度が高かった副作用（発現率1%以上）

	アプレピタント群 (N=544)	標準治療群 (N=550)
呼吸器系		
しゃっくり	4.6	2.9
全身障害及び部位不明の障害		
無力症／疲労	2.9	1.6
臨床検査		
ALT増加	2.8	1.5
AST増加	1.1	0.9
消化器系		
便秘	2.2	2.0
消化不良	1.5	0.7
下痢	1.1	0.9
神経系		
頭痛	2.2	1.8
代謝および栄養		
食欲不振	2.0	0.5

標準治療群より発現頻度が高く，アプレピタント群で発現頻度が1%未満であった副作用の一覧を下記の「発現頻度の低い副作用」の項に示した．

アプレピタントと高度催吐性がん化学療法を受けた1169例の患者を対象とした他の実薬対象の試験において，有害事象プロファイルはアプレピタントを投与した他のHEC試験と概ね同程度であった．

中等度催吐性がん化学療法（MEC）

中等度催吐性がん化学療法を受けている患者を対象とした2つの比較対照試験で，868例にがん化学療法の初回コースにアプレピタントを投与し，このうち686例は反復コースのがん化学療法（最大4コース）を継続した．これら2試験において，アプレピタントはオンダンセトロン及びデキサメタゾンと併用投与した（アプレピタント群）．

これら2試験の初回コースの併合解析では，副作用が標準治療群で約15%であったのに対して，アプレピタント群では約14%であった．副作用による中止は標準治療群で約0.2%であったのに対して，アプレピタント群では0.7%であった．

表6に標準治療群に比べアプレピタント群で発現頻度が高かった副作用（発現率1%以上）を示した．

表6
中等度催吐性がん化学療法を受けている患者において，標準治療群に比べアプレピタント群で発現頻度が高かった副作用（発現率1%以上）

	アプレピタント群 (N=868)	標準治療群 (N=846)
胃腸障害		
おくび	1.0	0.1
全身障害および投与局所様態		
疲労	1.4	0.9

標準治療群より発現頻度が高く，アプレピタント群で発現頻度が1%未満であった副作用の一覧を

下記の「発現頻度の低い副作用」の項に示した.

発現頻度の低い副作用

HEC 試験及び MEC 試験において，標準治療群より発現頻度が高く，アプレピタント群で発現頻度が 1%未満であった副作用を表 7 に示した.

表 7
HEC 試験及び MEC 試験において，標準治療群より発現頻度が高く，アプレピタント群で発現頻度が 1%未満であった副作用

感染症および寄生虫症	カンジダ症，ブドウ球菌感染症
血液およびリンパ系障害	貧血，発熱性好中球減少症
代謝および栄養障害	体重増加，多飲症
精神障害	失見当識，多幸症，不安
神経系障害	めまい，異常な夢，認知障害，嗜眠，眠気
眼障害	結膜炎
耳および迷路障害	耳鳴
心障害	徐脈，心血管障害，動悸
血管障害	ほてり，潮紅
呼吸器障害、胸の障害および縦隔の障害	咽頭炎，くしゃみ，咳嗽，後鼻漏，咽喉刺激感
胃腸障害	悪心，胃酸逆流，味覚障害，心窩部不快感，重症の便秘，胃食道逆流性疾患，穿孔性十二指腸潰瘍，嘔吐，腹痛，口内乾燥，腹部膨満，硬便，好中球減少性大腸炎，鼓腸，口内炎
皮膚および皮下組織障害	発疹，ざ瘡，光線過敏症，多汗症，脂性肌，掻痒，皮膚病変
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣，筋肉痛，筋力低下
腎および尿路障害	多尿，排尿困難，頻尿
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫，胸部不快感，倦怠感，口渇，悪寒，歩行障害
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、高血糖、顕微鏡的血尿、低ナトリウム血症、体重減少、好中球数減少

他のがん化学療法に伴う悪心・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，重篤な副作用としてスティーブンス・ジョンソン症候群が報告されている.

がん化学療法の 6 コースまでの反復コースにおける有害事象プロファイルは初回コースと同様であった.

ホスアプレピタント

高度催吐性がん化学療法を受けた患者を対象とした実薬対照の臨床試験において，安全性は EMEND（アプレピタント）の 3 日間投与療法が施行された 1169 例と比較して，EMEND for Injection 150 mg が投与された 1143 例で評価した．安全性プロファイルは今までのアプレピタントを用いた臨床試験と概ね同程度であった．しかしながら，注入部位反応はアプレピタント群（発現率 0.5%）と比較して，ホスアプレピタント群（発現率 3.0%）で高かった．認められた注入部位反応は注入部位紅斑，注入部位そう痒，注入部位疼痛，注入部位硬結，及び注入部位血栓性静脈炎であった.

ホスアプレピタント 150 mg 群で認められ，アプレピタント群では認められなかった副作用を以下に示した.

表 8
経口アプレピタントレジメンで認められずホスアプレピタント 150 mg を投与された患者で認められた副作用（発現率 0.1%以上）

全身障害および投与局所様態	注入部位紅斑，注入部位そう痒感，注入部位硬結，注入部位疼痛
臨床検査	血圧上昇
皮膚および皮下組織障害	紅斑
血管障害	血栓性静脈炎(主に注入部位血栓性静脈炎)

その他の試験（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.
副作用はオンダンセトロン群で約 6%であるのに対しアプレピタント 40 mg 群で約 4%であった.

アプレピタントが投与された患者では，ALT増加がオンダンセトロン群よりも多く認められた（アプレピタント群1.1%，オンダンセトロン群1.0%）．

以下にオンダンセトロン群より発現頻度が高く，アプレピタント群で発現頻度が1%未満であった副作用を示した．

表9
オンダンセトロン群よりアプレピタント40 mg群で発現頻度の高かった副作用（発現率1%未満）

精神障害	不眠症
神経系障害	構音障害，知覚鈍麻，感覚障害
眼障害	縮瞳，視力低下
心障害	徐脈
呼吸器障害、胸の障害および縦隔の障害	呼吸困難，喘鳴
胃腸障害	上腹部痛，腸雑音異常，口渇，悪心，胃部不快感

更に，2例の重篤な副作用が術後の悪心・嘔吐に関する臨床試験においてアプレピタントの高用量を投与された患者で報告された：便秘1例，亜イレウス1例．

その他の試験

がん化学療法に伴う悪心・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ピタントを投与された患者において，重篤な副作用として血管浮腫及び蕁麻疹が報告されている．

製造販売後調査

下記の副作用はホスアプレピタント及びアプレピタントの製造販売後に認められた．これらの副作用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り，それらの頻度や因果関係について確実に評価することはできない．

皮膚および皮下組織障害：掻痒症，発疹，蕁麻疹，稀にスティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症

免疫系障害：アナフィラキシー反応を含む過敏症反応

神経系障害：アプレピタント及びイホスファミド併用後，イホスファミド誘発の神経毒性が報告された．

薬物間相互作用

ホスアプレピタントの投与による薬物間相互作用は，アプレピタント経口投与と薬物相互作用を起こす薬剤と生じると思われる．

アプレピタントはCYP3A4の基質であり，がん化学療法の3日間の制吐療法として投与した場合，中程度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．

ホスアプレピタント150 mg単回投与は，CYP3A4の軽度の阻害剤であり，CYP3A4誘導作用はない．ホスアプレピタント又はアプレピタントは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．

以下の情報はアプレピタント経口療法のデータ，及びホスアプレピタント及びミダゾラム経口投与との併用試験2試験及びホスアプレピタントとデキサメタゾンの併用試験1試験の結果に基づいている．

ホスアプレピタント／アプレピタントが他の薬剤の薬物動態に与える影響

CYP3A4基質：

アプレピタントはCYP3A4の中程度の阻害剤であり，ホスアプレピタント150 mgはCYP3A4の軽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）．

5-HT_3受容体拮抗剤：

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，グラニセトロン又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：

ホスアプレピタント150 mg（1日目に単回投与）は，デキサメタゾン（1日目，2日目及び3日目にそれぞれ8 mgを経口投与）のAUC24hを1日目及び2日目で約2倍上昇させた．1日目，2日目のデキサメタゾン経口投与の用量は，1日目にホスアプレピタント150 mg静脈内投与と併用するとき，約50%減量すること．

1日目にデキサメタゾン20 mgとアプレピタント125 mgを経口投与し，2～5日目にデキサメタゾン8 mgとアプレピタント80 mg/日を経口投与した場合，CYP3A4の基質であるデキサメタゾンのAUCは1日目及び5日目に2.2倍の上昇を示した．ホスアプレピタント115 mgに続いてアプレピタントを投与する療法を併用する場合は，デキサメタゾンの用量を約50%減じること．

メチルプレドニゾロン：

アプレピタントを1日目に125 mg，2及び3日目に80 mg/日を経口投与し，これに加えて

CYP3A4 の基質であるメチルプレドニゾロンを 1 日目に 125 mg 静脈内投与，2 及び 3 日目に 40 mg を経口投与した場合，メチルプレドニゾロンの AUC は 1 日目に 1.34 倍，3 日目に 2.5 倍上昇した．ホスアプレピタント 115 mg に続いてアプレピタントを投与する療法を併用する場合は，メチルプレドニゾロ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．

抗悪性腫瘍剤：

ドセタキセル：

臨床薬物動態試験において，アプレピタント経口療法（がん化学療法に伴う悪心嘔吐に対する制吐療法）はドセタキセルの薬物動態に影響を及ぼさなかった．

ビノレルビン：

臨床薬物動態試験において，アプレピタント経口療法（がん化学療法に伴う悪心嘔吐に対する制吐療法）はビノレ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．

他の抗悪性腫瘍剤：

主に CYP3A4 を介して代謝される他の抗悪性腫瘍剤を投与している場合，EMEND for Injection は注意して使用すること（「警告及び使用上の注意」及び「副作用」参照）．

経口避妊薬：

アプレピタント経口剤，オンダンセトロン及びデキサメタゾンとエチニルエストラジオールとノルエチステロンを含む経口避妊薬を併用投与したとき，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの濃度トラフ値はいずれも投与後 3 週間で 64%もの低下が認められた．ホスアプレピタント又はアプレピタントの投与中及び投与終了後 28 日間はホルモン避妊法（経口避妊薬，スキンパッチ，移植手術，子宮内避妊器具を含む）の効果が低減することもある．ホスアプレピタント又はアプレピタント投与中及び投与終了後 1 カ月間は，代わりの避妊法又は補助的避妊法を使用すること．

ミダゾラム：

アプレピタント又はホスアプレピタントとミダゾラムとの併用投与による薬物間相互作用を下表に示した．

表 10　アプレピタント又はホスアプレピタントとミダゾラムとの併用投与による薬物間相互作用

ホスアプレピタント又は アプレピタントの用量	ミダゾラムの用量	薬物間相互作用
ホスアプレピタント 1 日目 150 mg	経口，1 日目と 4 日目に 2 mg	AUC 1 日目 1.8 倍上昇 4 日目変化なし
ホスアプレピタント 1 日目 100 mg	経口，2 mg	経口ミダゾラム AUC 1.6 倍上昇
アプレピタント（経口） 1 日目 125 mg，2～5 日目 80 mg	経口，1 日目と 5 日目に 2 mg 単回投与	経口ミダゾラム AUC 1 日目 2.3 倍上昇， 5 日目 3.3 倍上昇
アプレピタント（経口） 1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg	アプレピタント 3 日間レジメンの前及び 4，8，15 日目に静脈内 2 mg	静脈内ミダゾラム AUC 4 日目 25 %上昇， 8 日目 19%減少， 15 日目 4 %減少
アプレピタント（経口） 125 mg	アプレピタント投与の 1 時間後に静脈内 2 mg	静脈内ミダゾラム AUC 1.5 倍上昇

ミダゾラムの AUC の 2 倍未満の上昇は，臨床的に重要ではないと考えられた．

ホスアプレピタント又はアプレピタントと併用する場合は，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．

CYP2C9 の基質（ワルファリン，トルブタミド）：

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 日目にアプレピタント 125 mg を，2 及び 3 日目に 80 mg/日を経口投与した．3 日目の R(+)ワルファリン又は S(-)ワルファリンの血漿 AUC に対してアプレピタント経口投与は影響を及ぼさなかったが，アプレピタント投与の終了 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，各がん化学療法コースのホスアプレピタント投与開始後 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．

トルブタミド：

アプレピタントを 1 日目に 125 mg，2 及び 3 日目に 80 mg/日を経口投与し，これに加えてアプレピタントの 3 日間療法の投与前並びに 4 日目，8 日目及び 15 日目にトルブタミド 500 mg を単回経口投与した場合，トルブタミドの AUC は 4 日目に 23%，8 日目に 28%，15 日目に

	15%低下した. **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ホスアプレピタント又はアプレピタント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，ホスアプレピタント又はアプレピタントと強力な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．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：リファンピン，カルバマゼピン，フェニトイン）をホスアプレピタント又はアプレピタントと併用すると，アプレピタントの血漿中濃度が低下し，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日目にアプレピタント125 mgを単回経口投与したところ，アプレピタントのAUCは約5倍に上昇し，平均終末半減期は約3倍に上昇した．ホスアプレピタント又はアプレピタントを強力なCYP3A4阻害剤と併用する場合は慎重に行うこと． **リファンピン：** 強力なCYP3A4誘導剤であるリファンピン600 mg/日の14日間療法の9日目にアプレピタント375 mgを単回経口投与したところ，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ホスアプレピタント又はアプレピタントと併用すると，アプレピタントの血漿中濃度が低下し，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：** 軽度から中等度の高血圧患者10例を対象とした臨床試験において，ジルチアゼム120 mgを1日3回，及びホスアプレピタント100 mgを静脈内投与したところ，アプレピタントのAUCは1.5倍に上昇し，ジルチアゼムのAUCは1.4倍に上昇した．また，拡張期血圧において，わずかではあるが臨床的に意味のある最大値の減少（ホスアプレピタント併用時の平均（標準偏差）は24.3（±10.2）mmHg，ホスアプレピタント非併用時では15.6（±4.1）mmHg）が認められ，また収縮期血圧において，わずかな最大値の減少（ホスアプレピタント併用時の平均（標準偏差）は29.5（±7.9）mmHg，ホスアプレピタント非併用時では23.8（±4.8）mmHg）が認められた．これらは臨床的に意味があるが，心拍数又はPR間隔において，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生じなかった． 同じ試験において，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倍に上昇し，同時にジルチアゼムのAUCも1.7倍に上昇した．こうした薬物動態作用により心電図，心拍数又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又は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，アプレピタント及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．
特別な集団への投与	**妊婦** 催奇形効果 Pregnancy Category B：ホスアプレピタント及びアプレピタントを用いて実施した生殖発生毒性試験において，アプレピタントを経口投与したとき，アプレピタントの最も高い全身性曝露が得られた．生殖発生毒性試験は，ラットで最高1000 mg/kg 1日2回のアプレピタント経口投与（血漿中AUC24hが31.3 μg•h/mL，ヒトの推奨用量における曝露の約1.6倍）及びウサギで最高25 mg/kg/日の経口投与（血漿中AUC24hが26.9 μg•h/mL，ヒトの推奨用量における曝露の約1.4倍）で実施され，アプレピ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，妊婦による本剤の使用は，明らかに必要と判断される場合に限ること． **授乳婦** アプレピ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，アプレピタントにより乳児に重篤な有害反応が生じる可能性があり，また齧歯類を用いたがん原性試験においてアプレピタントの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 for Injectionの安全性及び有効性は確立されていない．

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ホスアプレピタントメグルミン

	高齢者への投与 がん化学療法に伴う悪心・嘔吐を対象とした2つの適切な比較対照試験において，アプレピタントを経口投与された544例中31%が65歳以上であり，5%が75歳以上であった．これらの被験者と若年者間で，有効性及び安全性に全体的な差異はなかった．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． **重度の肝機能障害患者への投与** 重度肝機能障害患者（Child-Pughスコア >9）における臨床データ又は薬物動態データは得られていない．したがって，アプレピタント又はホスアプレピタントが重度肝機能障害患者に投与された場合は注意しなければならない．
過量投与	ホスアプレピタント又はアプレピタントの過量投与の処置に関して特筆すべき情報はない． 過量投与が発生した場合はホスアプレピタント，アプレピタント経口剤の投与を中止し，一般的な対症療法とモニタリングを行うべきである．アプレピ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． アプレピタントは血液透析では除去できない． EMEND for Injectionの無作為化臨床試験において，13例の被験者にホスアプレピタント150 mg及びアプレピタント経口剤の125 mg又は80 mgの少なくとも1用量が投与された．3例に副作用が認められたが，その副作用は全試験集団で認められた副作用と同様であった．
添付文書の作成年月日	2014年8月

表 1.6.2-2 欧州添付文書の概略

一般的名称	fosaprepitant dimeglumine
販売名	IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion
会社名	Merck Sharp & Dohme Ltd.
剤形・含量	注射剤・150 mg
効能・効果	成人において，シスプラチンを含む高度催吐性がん化学療法における急性期及び遅発期の悪心・嘔吐の予防 成人において，中等度催吐性がん化学療法における悪心・嘔吐の予防 IVEMEND 150 mg は他の薬剤と併用して投与すること（「用法・用量」参照）．
用法・用量	IVEMEND 150 mg は，制吐治療の 1 日目にがん化学療法開始の約 30 分前に 20～30 分間かけて静脈内投与する．IVEMEND は以下の表に基づいてコルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗剤と併用投与すること． 以下は，催吐性がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対する推奨療法である．

高度催吐性のがん化学療法

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
IVEMEND	150 mg 静脈内投与	なし	なし	なし
デキサメタゾン	12 mg 経口投与	8 mg 経口投与	8 mg 経口投与 1 日 2 回	8 mg 経口投与 1 日 2 回
5-HT3 受容体拮抗剤	5-HT_3 受容体拮抗剤の標準的な用量．投与する 5-HT_3 受容体拮抗剤の標準的な投与量を添付文書から確認する．	なし	なし	なし

デキサメタゾンは 1 日目にはがん化学療法開始 30 分前に投与し，2～4 日目は朝に，3～4 日目は夕方にも投与すること．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．

中等度催吐性のがん化学療法

	1 日目
IVEMEND	150 mg 静脈内投与
デキサメタゾン	12 mg 経口投与
5-HT3 受容体拮抗剤	5-HT_3 受容体拮抗剤の標準的な用量．投与する 5-HT_3 受容体拮抗剤の投与量を添付文書から確認する．

デキサメタゾンは 1 日目にはがん化学療法開始 30 分前に投与すること．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．

他のコルチコステロイド及び 5-HT_3 受容体拮抗剤との併用における有効性のデータは限られている．コルチコステロイドとの併用投与に関する追加の情報は「薬物間相互作用」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．

特別な集団への投与
高齢者（65 歳以上）
高齢者における用量調節は必要ない（「薬物動態」参照）．
性別
性別における用量調節は必要ない（「薬物動態」参照）．
腎機能障害患者への投与
腎機能障害患者又は血液透析を施行する末期腎疾患患者における用量調節は必要ない（「薬物動態」参照）．
肝機能障害患者への投与
軽度肝機能障害患者における用量調節は必要ない．中等度肝機能障害患者の臨床データは限られており，重度肝機能障害患者における臨床データは得られていない．
これらの患者には IVEMEND を注意して使用すること（「警告及び使用上の注意」，「薬物動態」参照）．

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ホスアプレピタントメグルミン

	小児への投与 18歳以下の小児及び未成年者におけるIVEMEMDの安全性及び有効性は確立されていない．データはない． **投与方法** IVEMEMD 150 mgは静脈内投与すること．筋肉内投与及び皮下投与はしないこと．また，20～30分間かけて静脈内投与すること（「廃棄及びその他の取り扱いにおける注意」参照）．IVEMENDを急速静注や希釈せずに投与しないこと．
禁忌	ホスアプレピタント，アプレピタント，ポリソルベート80又はその他本剤の成分に過敏反応のある患者． ピモジド，テルフェナジン，アステミゾール又はシサプリドと併用しないこと．（「薬物間相互作用」参照）
警告及び使用上の注意	**中等度から重度の肝機能障害患者** 中等度肝機能障害患者の臨床データは限られており，重度肝機能障害患者における臨床データは得られていない．これらの患者にはIVEMENDを注意して使用すること（「薬物動態」参照）． **CYP3A4との薬物間相互作用** IVEMENDは主としてCYP3A4で代謝され，治療域の狭い薬剤，シクロスポリン，タクロリムス，シロリムス，エベロリムス，アルフェンタニル，ジエルゴタミン，エルゴタミン，フェンタニル及びキニジン等を併用投与している患者には注意して使用すること（「薬物間相互作用」参照）．更に，イリノテカンとの併用投与により毒性が強まる恐れがあることから特に注意すべきである． CYP3A4の基質である麦角アルカロイド誘導体とホスアプレピタントとの併用投与は，これら誘導体の血漿中濃度が上昇する恐れがある．したがって，麦角アルカロイド誘導体に関連する毒性のリスクを注意喚起すること． 強いCYP3A4誘導剤（リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール等）とホスアプレピタントとの併用は，アプレピタントの血漿中濃度が減少することがあるので，避けること（「薬物間相互作用」参照）．セント・ジョーンズワート（*Hypericum perforatum*）を含む漢方薬とのホスアプレピタントとの併用は推奨できない． CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，ネファゾドン及びプロテアーゼ阻害剤等）とホスアプレピタントとの併用投与は，アプレピタントの血漿中濃度を上昇させることがあるので，慎重に行うこと（「薬物間相互作用」参照）． **ワルファリン（CYP2C9の基質）との併用投与** アプレピタント経口剤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，ホスアプレピタントの投与時から2週間後まで，プロトロンビン時間（INR）を綿密にモニタリングすること．（「薬物間相互作用」参照） **ホルモン避妊薬との併用投与** ホスアプレピタントの投与期間中及び投与終了後28日間は，ホルモン避妊薬の有効性が低減することがある．ホスアプレピタントの投与中及び投与終了後2カ月間は，代わりの避妊法又は補助的避妊法を使用すること．（「薬物間相互作用」参照） **過敏症反応** ホスアプレピタント投与中に発現した潮紅，紅斑及び呼吸困難を含む即時型過敏反応について，独立した報告があった．これらの過敏反応に対し，投与を中止し適切な治療を行ったところ，全体的に効果が得られた．過敏反応があった患者へ再度投与を開始することは勧められない． **注入部位反応** IVEMENDは急速静注せずに，常時希釈し，緩やかに静脈内投与すること（「用法・用量」参照）．IVEMENDは筋肉内投与又は皮下投与してはならない（「非臨床の安全性データ」参照）．高用量にて軽度の注射部位血栓が認められている．局所刺激の兆候が現れた場合，注射，注入を止め，他の静脈から再び投与すること．
副作用	**安全性プロファイルの要約** ホスアプレピタントはアプレピタントに変換されるため，アプレピタントに関連する副作用はホスアプレピタントでも起こることが予想される．ホスアプレピタント150 mgの承認よりも前に，ホスアプレピタント約1,100例及びアプレピタント約6,500例の安全性プロファイルを評価した．臨床試験では，ホスアプレピタントの各製剤が2,183例（371例が健康被験者，1,579例がCINVを伴う患者）に投与された． **アプレピタント経口剤** 高度催吐性がん化学療法（HEC）を受けた患者において，アプレピタント療法を受けた患者の方が標準治療を受けた患者より頻度が高かった副作用は，しゃっくり（アプレピタント：4.6%，標準治療：2.9%，以下同順），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2.8%，1.1%），消化不良（2.6%，2.0%），便秘（2.4%，2.0%），頭痛（2.0%，1.8%），食欲不振（2.0%，0.5%）であった．MECを受けた患者において，アプレピタント療法を受けた患者の方が標準治療を受けた患者より頻度が高かった

副作用のうち最も多かった事象は，疲労（1.4%，0.9%）であった．

以下の副作用はHEC又はMECを受けた患者を対象とした臨床試験においてアプレピタント療法を受けた患者の方が標準治療を受けた患者より頻度が高かった，若しくは市販後に発現した事象である．

頻度は，very common（≥1/10），common（≥1/100 ～ <1/10），uncommon（≥1/1,000 ～ <1/100），rare （≥1/10,000 ～ <1/1,000），very rare（<1/10,000），not known（利用できるデータから算出できない）とした．

器官別大分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	カンジダ症，ブドウ球菌感染	rare
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症，貧血	uncommon
免疫系障害	アナフィラキシー反応を含む過敏症反応	not known
代謝および栄養障害	食欲不振	common
	多飲症	rare
精神障害	不安	uncommon
	失見当識，多幸症	rare
神経系障害	頭痛	common
	浮動性めまい，傾眠	uncommon
	認知障害，嗜眠，味覚異常	rare
眼障害	結膜炎	rare
耳および迷路障害	耳鳴	rare
心臓障害	動悸	uncommon
	徐脈，心血管障害	rare
血管障害	潮紅／ほてり	uncommon
呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	common
	咽頭痛，くしゃみ，咳嗽，後鼻漏，咽喉刺激感	rare
胃腸障害	便秘，消化不良	common
	おくび，悪心*，嘔吐*，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，鼓腸	uncommon
	穿孔性十二指腸潰瘍，胃腸障害，腹部膨満，硬便，好中球減少性大腸炎	rare
皮膚および皮下組織障害	発疹，ざ瘡	uncommon
	光線過敏症，多汗症，脂性肌，皮膚病変，掻痒性皮疹，スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症	rare
	掻痒症，蕁麻疹	not known
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下，筋痙縮	rare
腎および尿路障害	排尿困難	uncommon
	頻尿	rare
全身障害および投与局所様態	疲労	common
	無力症，倦怠感	uncommon
	浮腫，胸部不快感，歩行障害	rare
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	common
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アルカリホスファターゼ増加	uncommon
	尿中赤血球陽性，血中ナトリウム減少，体重減少，好中球数減少，尿中ブドウ糖陽性，尿量増加	rare

*悪心及び嘔吐はがん化学療法後5日間においては有効性評価項目であり，それ以後のみ副作用として報告された．

副作用の詳細

HEC及びMECを受けた患者を対象とした試験における最大6コースまでの複数コースで認められた副作用は初回コースで認められた副作用と概ね同様であった．

HEC 及びアプレピタント投与を受けた 1.169 例の患者を対象とした実薬対照の臨床試験において認められた副作用は，アプレピタントを投与された他の HEC 試験で認められた副作用と概ね同様であった．

術後の悪心・嘔吐（PONV）の予防を対象にアプレピタントを投与された患者で認められた副作用において，オンダンセトロンを投与された患者で認められた副作用より発現頻度が高かった事象は，上腹部痛，腸雑音異常，便秘*，構語障害，呼吸困難，感覚鈍麻，不眠症，縮瞳，悪心，感覚障害，胃不快感，亜イレウス*，視力低下，喘鳴であった．

*アプレピタント高用量が投与された患者において報告された．

ホスアプレピタント

HEC を受けた患者を対象とした実薬対照臨床試験において，IVEMEND 150 mg 1 日療法を受けた患者 1,143 例とアプレピタント 3 日間投与療法を受けた患者 1,169 例を比較し，安全性を評価した．安全性情報は上記のアプレピタントの表と概ね同様であった．

以下は臨床試験及び市販後においてホスアプレピタントが投与された患者で認められ，上記のアプレピタントで報告されていない臨床的に重要な副作用である．

頻度は，very common（≥1/10），common（≥1/100 ～ <1/10），uncommon（≥1/1,000 ～ <1/100），rare （≥1/10,000 ～ <1/1,000），very rare（<1/10,000），not known（利用できるデータから算出できない）とした．

器官別大分類	副作用	頻度
血管障害	潮紅，血栓性静脈炎（主に，注入部位血栓性静脈炎）	uncommon
皮膚および皮下組織障害	紅斑	uncommon
全身障害および投与局所様態	注入部位紅斑，注入部位疼痛，注入部位掻痒感	uncommon
	注入部位硬結	rare
	即時型過敏反応（潮紅，紅斑，呼吸困難を含む）	not known
臨床検査	血圧上昇	uncommon

副作用報告について

薬剤承認後の副作用報告は重要である．本剤のベネフィット／リスクバランスにおける調査を継続することとした．医学専門家は，報告システムを介して，いかなる副作用も報告することが求められる．

薬物間相互作用

静脈内投与されたホスアプレピタントは速やかにアプレピタントに変換される．

静脈内投与されたホスアプレピタントと他の薬剤との相互作用は，アプレピタント経口剤と薬物相互作用を起こす薬剤と生じると思われる．以下の情報はアプレピタント経口剤及びホスアプレピタント静注剤とデキサメタゾン，ミダゾラム，又はジルチアゼムを併用投与した試験に基づいている．

単回投与されたホスアプレピタント 150 mg は，CYP3A4 の弱い阻害剤である．ホスアプレピタントは，アプレピタント経口剤とジゴキシンの相互作用が示されなかったことから，P 糖タンパク輸送体との相互作用を示す可能性は低い．ホスアプレピタントは，アプレピタント経口剤よりも CYP2C9，CYP3A4，及びグルクロン酸抱合の誘導作用は弱いか，あるいはないと考えられた．CYP2C8 及び CYP2C19 に対する作用のデータはない．

ホスアプレピタントが他の薬剤の薬物動態に与える影響

CYP3A4 阻害：

単回投与されたホスアプレピタント 150 mg は CYP3A4 の弱い阻害剤であるため，CYP3A4 によって代謝される併用薬剤の血漿中濃度を一過性に上昇させる可能性がある．

CYP3A4 の基質の総曝露量は，ホスアプレピタント 150 mg 単回投与との併用により，投与後 1 及び 2 日目に 2 倍まで上昇する可能性がある．ホスアプレピタントはピモジド，テルフェナジン，アステミゾール，又はシサプリドと併用してはならない．ホスアプレピタントによる CYP3A4 阻害によりこれらの薬剤の血漿中濃度が上昇し，重篤あるいは生命に関わる反応が引き起こされるおそれがある（「禁忌」参照）．ホスアプレピタントと主に CYP3A4 で代謝され，治療域の狭い薬剤，シクロスポリン，タクロリムス，シロリムス，エベロリムス，アルフェンタニル，ジエルゴタミン，エルゴタミン，フェンタニル，キニジン等を併用している期間は注意すること（「警告及び使用上の注意」参照）．

コルチコステロイド：

デキサメタゾン：

ホスアプレピタント 150 mg の投与 1 日目にデキサメタゾン経口剤を併用する際には，ホスアプレピタント 150 mg 非併用時と同程度のデキサメタゾン曝露量になるよう，投与 1 日目及び投与 2 日目に経口投与するデキサメタゾンの用量を約 50%減じること．投与 1 日目に単回静脈内投与されたホスアプレピタント 150 mg は投与 1，2，3 日目にデキサメタゾン経口剤 8 mg を単回併用投与した時，

CYP3A4 の基質であるデキサメタゾンの AUC24hr を，投与 1 日目は 100%，投与 2 日目は 86%，投与 3 日目は 18%増加させた．

抗悪性腫瘍剤：

ホスアプレピタント 150 mg と抗悪性腫瘍剤との相互作用試験は実施していない．しかしながら，アプレピタント経口剤とドセタキセルあるいはビノレルビンとの併用試験から，IVEMEND 150 mg は静脈内投与されたドセタキセルあるいはビノレルビンと臨床的に明らかな相互作用は示さないと考えられる．主にあるいは一部 CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍剤の経口剤（例；エトポシド，ビノレルビン）との相互作用は否定できない．これらの薬剤の投与を受ける患者は注意するとともに追加のモニタリングを考慮する（「警告及び使用上の注意」参照）．市販後，神経毒性の副作用としてイホスファミドによる副作用の可能性がアプレピタントとイホスファミドの併用後に報告されている．

免疫抑制剤：

ホスアプレピタント 150 mg の単回投与により，CYP3A4 で代謝される免疫抑制剤（例；シクロスポリン，タクロリムス，エベロリムス，シロリムス）の曝露量は，一過性に 2 日間，中程度上昇し，その後，軽度低下する可能性がある．IVEMEND 投与日及び投与翌日の曝露量が上昇する短期間は TDM（Therapeutic Dose Monitoring）に基づいて免疫抑制剤の用量を下げることは推奨されない．

ミダゾラム：

1 日目に単回静脈内投与されたホスアプレピタント 150 mg は，ミダゾラム経口剤 2 mg を 1 日目と 4 日目に単回併用投与した時，ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$を 1 日目は 77%増加させ，4 日目は影響しなかった．ホスアプレピタント 150 mg は単回投与 1 日目は弱い CYP3A4 阻害剤であるが，4 日目には CYP3A4 の阻害あるいは誘導作用は認められなかった．

IVEMEND とミダゾラム又は CYP3A4 で代謝される他のベンゾジアゼピン（アルプラゾラム，トリアゾラム）を併用投与する際は，これらの薬剤の血漿中濃度が増加する潜在的な影響を考慮する必要がある．

ジルチアゼム：

ホスアプレピタント 150 mg とジルチアゼムとの相互作用試験は実施していない．しかしながら，下記のホスアプレピタント 100 mg の試験から，IVEMEND 150 mg とジルチアゼム併用時を考察した．軽度から中等度の高血圧患者にホスアプレピタント 100 mg を 15 分かけて静脈内投与，ジルチアゼム 120 mg を 1 日 3 回投与したところ，ジルチアゼムの AUC は 1.4 倍上昇し，わずかではあるが臨床的に意味のある血圧低下が認められたが，臨床的に意味のある心拍数あるいは PR 間隔の変化は認められなかった．

誘導

ミダゾラムとの相互作用試験において，ホスアプレピタント 150 mg の単回投与は投与 1 日目及び 4 日目に CYP3A4 を誘導しなかった．IVEMEND は，初回のアプレピタント投与後 6～8 日に一過性の最大作用を示したアプレピタントの 3 日間経口投与療法よりも CYP2C9，CYP3A4，グルクロン酸抱合の誘導作用は弱いか，あるいはないと考えられた．アプレピタントの 3 日間経口投与療法では CYP2C9 の基質の AUC が約 30～35%低下し，エチニルエストラジオールのトラフ濃度は 64%まで低下した．CYP2C8 及び CYP2C19 への影響に関するデータはない．IVEMEND とワルファリン，アセノコウマロール，トルブタミド，フェニトイン，あるいは CYP2C9 で代謝されることが知られている他の薬剤と併用する際には注意が必要である．

ワルファリン：

長期ワルファリン療法中の患者に対し，がん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防目的で IVEMEND を投与する際は，投与時から 2 週間後まで，プロトロンビン時間（INR）を綿密にモニタリングすること（「警告及び使用上の注意」参照）．

ホルモン避妊薬：

ホスアプレピタントの投与期間中及び投与終了後 28 日間はホルモン避妊薬の有効性が低減する可能性がある．ホスアプレピタントの投与中及び投与終了後 2 カ月間は，代わりの避妊法又は補助的避妊法を使用すること．

5-HT_3受容体拮抗剤：

ホスアプレピタント 150 mg と 5-HT_3受容体拮抗剤との相互作用試験は実施していない．しかしながら，臨床薬物間相互作用試験において，アプレピタントの経口投与療法は，オンダンセトロン，グラニセトロン，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は与えなかった．したがって，IVEMEND 150 mg と 5-HT_3受容体拮抗剤との相互作用を示す根拠はない．

ホスアプレピタント 150 mg 投与後のアプレピタントの薬物動態に対する他剤の作用

ホスアプレピタントと CYP3A4 阻害剤（例；ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，ネファゾドン，プロテアーゼ阻害剤）との併用は，アプレピタントの血漿中濃度が数倍に上昇する可能性があるため，慎重に行うこと（「警告及び使用上の注意」参照）．ケトコナゾールはアプレピタント経口剤の終末相の半減期を約 3 倍上昇させた．

ホスアプレピタントと強い CYP3A4 誘導剤（リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン，フェ

	ノバルビタール）との併用は，アプレピタントの血漿中濃度を低下させ，効果を減弱させる恐れがあるので避けること．ホスアプレピタントとセント・ジョーンズワート（*Hypericum perforatum*）を含む漢方薬との併用は推奨できない．リファンピシンはアプレピタント経口剤の終末相の半減期の平均値を68%低下させた． **ジルチアゼム**： ホスアプレピタント150 mgとジルチアゼムとの相互作用試験は実施していない．しかしながら，下記のホスアプレピタント100 mgの試験から，IVEMEND 150 mgとジルチアゼム併用時を考察した．ホスアプレピタント100 mgを15分かけて静脈内投与，ジルチアゼム120 mgを1日3回投与したところ，アプレピタントのAUCは1.5倍上昇した．この影響は臨床的には重要ではないと考える．
特別な集団への投与	**避妊** ホスアプレピタント投与中及び投与終了後28日間は，ホルモン避妊薬の効果が減弱する可能性がある．ホスアプレピタントによる治療中及び最終投与から2カ月間はホルモン避妊薬とは別の方法で避妊する必要がある（「警告及び使用上の注意」，「薬物間相互作用」参照）． **妊婦** ホスアプレピタント及びアプレピタントを妊婦に投与した臨床データはない．ホスアプレピタント及びアプレピタントの生殖発生毒性の潜在的可能性について，人における治療域の曝露を超える曝露レベルに動物試験では達していないため，完全には明らかとなっていない．これらの試験により，妊娠，胚あるいは胎児の発育，分娩，出生後の発育に関して，直接的あるいは間接的に有害な影響は示唆されていない（「非臨床の安全性データ」参照）．生殖発生におけるニューロキニンの調節機構についてはよくわかっていない．IVEMENDは，明らかに必要な場合以外に妊娠期間中は使用すべきではない． **授乳婦** アプレピタントの経口投与後と同様に，ホスアプレピタントの静脈内投与後には，授乳ラットの母乳中にアプレピタントが排出される．アプレピタントがヒトの母乳中に排出されるかどうかは不明である．したがって，IVEMENDによる治療中，授乳は推奨されない． **受胎能** ホスアプレピタント及びアプレピタントの受胎能に及ぼす影響の潜在的可能性は，人における治療域の曝露を超える曝露レベルに動物試験では達していないため，完全には明らかとなっていない．発生毒性試験により，交配能，受胎能，胚あるいは胎児の発育，精子の数及び運動性に関して，直接的あるいは間接的に有害な影響は示唆されていない（「非臨床の安全性データ」参照）． **自動車の運転能あるいは機械の操作能への影響** 自動車の運転能あるいは機械の操作能にIVEMENDがわずかに影響する可能性がある．IVEMENDの投与後にめまいや疲労が起こる可能性がある（「副作用」参照）．
過量投与	過量投与が発生した場合はホスアプレピタントの投与を中止し，一般的な対症療法とモニタリングを行う．アプレピ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． アプレピ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	2014年1月

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

WORLDWIDE PRODUCT CIRCULAR

Intravenous TRADEMARK™ (fosaprepitant dimeglumine)

MANDATORY SECTION

I. THERAPEUTIC CLASS

TRADEMARK (fosaprepitant dimeglumine, hereafter referred to as fosaprepitant), is a prodrug of aprepitant.

II. INDICATIONS

TRADEMARK, 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).

III. DOSAGE AND ADMINISTRATION

TRADEMARK for intravenous administration is a lyophilized prodrug of aprepitant (EMEND) containing polysorbate 80 (PS80).

TRADEMARK 150 mg
TRADEMARK 150 mg is administered on Day 1 as an infusion **over 20 – 30 minutes** initiated approximately 30 minutes prior to chemotherapy. TRADEMARK should be administered in conjunction with a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist as specified in the tables below. The package insert for the co-administered 5-HT_3 antagonist must be consulted prior to initiation of treatment with TRADEMARK 150 mg.

Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme, Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
All rights reserved

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

Recommended dosing for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy:

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
TRADEMARK	150 mg IV	none	none	none
Dexamethasone**	12 mg orally	8 mg orally	**8 mg orally bid**	**8 mg orally bid**
5-HT_3 antagonist	See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for the appropriate dosing information.	none	none	none

**Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 through 4. Dexamethasone should also be administered in the evenings on Days 3 and 4. The dose of dexamethasone accounts for drug interactions.

Recommended dosing for the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy:

	Day 1
TRADEMARK	150 mg IV
Dexamethasone**	12 mg orally
5-HT_3 antagonist	See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.

**Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone accounts for drug interactions.

Preparation of TRADEMARK for Injection 150 mg

1. Inject 5 ml saline into the vial. Assure that saline is added to the vial along the vial wall in order to prevent foaming. Swirl the vial gently. Avoid shaking and jetting saline into the vial.
2. Prepare an infusion bag filled with **145 ml** of saline.
3. Withdraw the entire volume from the vial and transfer it into an infusion bag containing 145 ml of saline to **yield a total volume of 150 ml**. Gently invert the bag 2-3 times.

The reconstituted final drug solution is stable for 24 hours at ambient room temperature (at or below 25°C).
Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration whenever solution and container permit.

TRADEMARK is incompatible with any solutions containing divalent cations (e.g., Ca^{2+}, Mg^{2+}), including Hartman's and Lactated Ringer's Solution. TRADEMARK must not be reconstituted or mixed with solutions for which physical and chemical compatibility have not been established.

GENERAL INFORMATION

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

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

Refer to the full prescribing information for coadministered antiemetic agents.

No dosage adjustment is necessary based on age, gender, race or Body Mass Index (BMI).

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

TRADEMARK is contraindicated in patients who are hypersensitive to TRADEMARK, aprepitant, polysorbate 80 or any other components of the product.

TRADEMARK should not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. 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

Since fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant (a weak to moderate inhibitor of CYP3A4), fosaprepitant 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). Weak inhibition of CYP3A4 by fosaprepitant 150 mg could result in elevated plasma concentrations of these concomitant medicinal products administered orally (see DRUG INTERACTIONS).

Isolated reports of immediate hypersensitivity reactions including flushing, erythema, and dyspnea have occurred during infusion of fosaprepitant. These hypersensitivity reactions have generally responded to discontinuation of the infusion and administration of appropriate therapy. It is not recommended to reinitiate the infusion in patients who experience hypersensitivity reactions.

Coadministration of fosaprepitant 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle (see DRUG INTERACTIONS).

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

VI. PREGNANCY

[For alternative version, see Section XXI.]

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

VII. NURSING MOTHERS

TRADEMARK, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant.

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 aprepitant 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 TRADEMARK 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 aprepitant 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

When administered intravenously, fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant. Therefore, drug interactions following administration of fosaprepitant are likely to occur with drugs that interact with oral aprepitant. The following information was derived from studies conducted with oral aprepitant and studies conducted with fosaprepitant coadministered with dexamethasone, midazolam or diltiazem.

Aprepitant is a substrate, a weak to moderate inhibitor, and an inducer of CYP3A4. Aprepitant is also an inducer of CYP2C9.

TRADEMARK 150 mg, given as a single dose, is a weak inhibitor of CYP3A4, and does not induce CYP3A4. It is anticipated that TRADEMARK 150 mg would cause less or no greater induction of CYP2C9 than that caused by the administration of oral aprepitant.

Effect of fosaprepitant/aprepitant on the pharmacokinetics of other agents

Aprepitant, as a weak to moderate inhibitor of CYP3A4, and TRADEMARK 150 mg, as a weak inhibitor of CYP3A4, can increase plasma concentrations of orally coadministered medicinal products that are metabolised through CYP3A4.

Fosaprepitant should not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. 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 fosaprepitant 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.

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

5-HT$_3$ antagonists: In clinical drug interaction studies, aprepitant, when given as a regimen of 125 mg on Day 1 and 80 mg on Days 2 and 3, did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of ondansetron, granisetron, or hydrodolasetron (the active metabolite of dolasetron).

Corticosteroids:
Dexamethasone: Fosaprepitant 150 mg administered as a single intravenous dose on Day 1 increased the $AUC_{0\text{-}24hr}$ of dexamethasone, a CYP3A4 substrate, by approximately 2.0-fold on Days 1 and 2 when dexamethasone was coadministered as a single 8 mg oral dose on Days 1, 2, and 3. The oral dexamethasone dose on Days 1 and 2 should be reduced by approximately 50% when coadministered with fosaprepitant 150 mg I.V. on Day 1 to achieve exposures of dexamethasone similar to those obtained when given without fosaprepitant 150 mg (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Methylprednisolone: Oral aprepitant, 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.

Chemotherapeutic agents: In clinical studies, the oral aprepitant regimen was administered with the following chemotherapeutic agents metabolized primarily or in part by CYP3A4: etoposide, vinorelbine, docetaxel, ifosfamide, cyclophosphamide, irinotecan, and paclitaxel. The doses of these agents were not adjusted to account for potential drug interactions. Caution and careful monitoring are advised in patients receiving these agents or other chemotherapy agents metabolized primarily by CYP3A4. Post-marketing events of neurotoxicity, a potential adverse reaction of ifosfamide, have been reported after aprepitant and ifosfamide coadministration (see PRECAUTIONS).

Docetaxel: In a separate pharmacokinetic study, oral aprepitant, (CINV regimen) did not influence the pharmacokinetics of docetaxel.

Vinorelbine: In a separate pharmacokinetic study, oral aprepitant (CINV regimen) did not influence the pharmacokinetics of vinorelbine.

Warfarin: A single 125-mg dose of oral aprepitant 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 oral aprepitant 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 oral aprepitant. 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle.

Tolbutamide: Oral aprepitant, 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 oral aprepitant 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 single dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone was administered on Days 1 through 21 with oral aprepitant, 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 oral aprepitant 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 efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days after administration of fosaprepitant may be reduced. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with fosaprepitant and for 1 month following administration of fosaprepitant.

Midazolam: Fosaprepitant 150 mg administered as a single intravenous dose on Day 1 increased the $AUC_{0-\infty}$ of midazolam by approximately 1.8-fold on Day 1 and had no effect (1.0-fold) on Day 4 when midazolam was coadministered as a single oral dose of 2 mg on Days 1 and 4. Fosaprepitant 150 mg I.V. is a weak CYP3A4 inhibitor as a single dose on Day 1 with no evidence of inhibition or induction of CYP3A4 observed on Day 4.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of aprepitant

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of fosaprepitant with drugs that inhibit CYP3A4 activity may result in increased plasma concentrations of aprepitant. Consequently, concomitant administration of fosaprepitant with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole) should be approached cautiously; but concomitant administration of aprepitant 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 fosaprepitant with drugs that strongly induce CYP3A4 activity (e.g., rifampin) may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy.

Ketoconazole: When a single 125-mg dose of oral aprepitant 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 fosaprepitant with strong CYP3A4 inhibitors should be approached cautiously.

Rifampin: When a single 375-mg dose of oral aprepitant 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 fosaprepitant with drugs that induce CYP3A4 activity may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy.

Additional interactions

Diltiazem: In patients with mild to moderate hypertension, infusion of 100 mg of fosaprepitant over 15 minutes with diltiazem 120-mg 3 times daily, resulted in a 1.5-fold increase of aprepitant AUC and a 1.4 fold increase in diltiazem AUC. The pharmacokinetic effects resulted in a small but clinically meaningful decrease in diastolic blood pressure (decrease of 16.8 mm Hg with fosaprepitant versus 10.5 mm Hg without fosaprepitant) and may result in a small but clinically meaningful decrease in systolic blood pressure (decrease of 24.4 mm Hg with fosaprepitant versus 18.8 mm Hg without fosaprepitant), but did not result in a clinically

meaningful change in heart rate, or PR interval, beyond those changes induced by diltiazem alone.

In the same study, 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 aprepitant 40 mg capsule for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV), use ALTERNATIVE Section XXV.

Since fosaprepitant is converted to aprepitant, those adverse experiences associated with aprepitant might also be expected to occur with TRADEMARK.

The overall safety of fosaprepitant was evaluated in approximately 1100 individuals, and the overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 6500 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING (CINV)

Oral Aprepitant

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)
In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC), 544 patients were treated with the 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. The 3-day oral aprepitant regimen 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, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 19% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 14% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the 3-day oral 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 3-day oral aprepitant regimen and greater than standard therapy were: hiccups (4.6%), ALT increased

(2.8%), dyspepsia (2.6%), constipation (2.4%), headache (2.0%), and decreased appetite (2.0%).

In an additional active-controlled clinical study in 1169 patients receiving the 3-day oral aprepitant regimen and HEC, the adverse experience profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with the 3-day oral aprepitant regimen.

Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)
In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC), 868 patients were treated with the 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 686 of these patients continued into extensions for up to 4 cycles of chemotherapy. In both studies, the 3-day oral aprepitant regimen 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 the combined analysis of Cycle 1 data for these 2 studies, drug-related adverse experiences were reported in approximately 14% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 15% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related adverse experiences in 0.7% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with 0.2% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experience reported at a greater incidence in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen than with standard therapy was fatigue (1.4%).

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy
In a pooled analysis of the HEC and MEC studies the following drug-related adverse experiences were reported in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen and at a greater incidence than standard therapy:

[Common (≥1/100, <1/10), Uncommon (≥1/1,000, <1/100), Rare (≥1/10,000, <1/1,000)]

Infection and infestations:
Rare: candidiasis, staphylococcal infection.

Blood and the lymphatic system disorders:
Uncommon: anemia, febrile neutropenia.

Metabolism and nutrition disorders:
Common: decreased appetite
Rare: polydipsia.

Psychiatric disorders:
Uncommon: anxiety
Rare: disorientation, euphoric mood.

Nervous system disorders:
Uncommon: dizziness, somnolence
Rare: cognitive disorder, lethargy, dysgeusia.

Eye disorders:
Rare: conjunctivitis.

Ear and labyrinth disorders:
Rare: tinnitus.

Cardiac disorders:
Uncommon: palpitations
Rare: bradycardia, cardiovascular disorder.

Vascular disorders:
Uncommon: hot flush.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Common: hiccups
Rare: oropharyngeal pain, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation.

Gastrointestinal disorders:
Common: dyspepsia
Uncommon: eructation, nausea, gastroesophageal reflux disease, vomiting, abdominal pain, dry mouth, flatulence
Rare: feces hard, duodenal ulcer perforation, neutropenic colitis, stomatitis, abdominal distension.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Uncommon: rash, acne
Rare: photosensitivity reaction, hyperhidrosis, seborrhoea, skin lesion, rash pruritic.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Rare: muscle spasms, muscular weakness.

Renal and urinary disorders:
Uncommon: dysuria
Rare: pollakiuria.

General disorders and administration site conditions:
Common: fatigue
Uncommon: asthenia, malaise
Rare: edema, chest discomfort, gait disturbance.

Investigations:

Common: ALT increased
Uncommon: AST increased, blood alkaline phosphatase increased
Rare: urine output increased, red blood cells urine positive, blood sodium decreased, weight decreased, glucose urine present, neutrophil count decreased.

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

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

Fosaprepitant

In an active-controlled clinical study in patients receiving HEC, safety was evaluated for 1143 patients receiving the 1-day regimen of TRADEMARK 150 mg compared to 1169 patients receiving the 3-day regimen of EMEND (aprepitant). The safety profile was generally similar to that seen in prior HEC studies with aprepitant.

The following additional clinically important drug-related adverse experiences occurred with fosaprepitant 150 mg and have not been reported in earlier clinical studies with oral aprepitant (3-day regimen) as described above.

[Common (≥1/100, <1/10) Uncommon (≥1/1000, <1/100), Rare (≥1/10,000, <1/1,000)]

General disorders and administration site conditions:
Uncommon: infusion site erythema, infusion site pruritus, infusion site pain
Rare: infusion site induration.

Investigations:
Uncommon: blood pressure increased.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Uncommon: erythema.

Vascular disorders:
Uncommon: flushing, thrombophlebitis (predominantly, infusion-site thrombophlebitis).

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING (PONV)

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. Aprepitant 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), Rare (≥1/10,000, < 1/1,000)]

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 (PONV) 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. 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, rarely Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

Immediate hypersensitivity reactions have been observed during the infusion of fosaprepitant which may include the following: flushing, erythema, dyspnea (see PRECAUTIONS).

XII. OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage. Single doses up to 200 mg of fosaprepitant IV and 600 mg of aprepitant were generally well tolerated in healthy subjects. Three out of 33 subjects receiving 200 mg of fosaprepitant experienced mild injection site thrombosis. 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, TRADEMARK 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.]

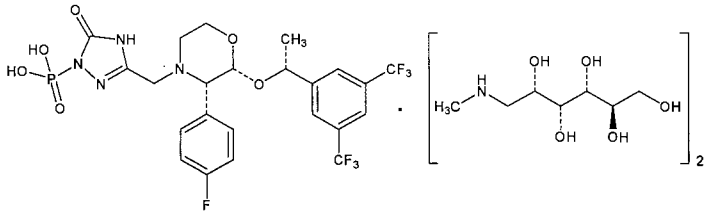
TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

OPTIONAL SECTION

XV. CHEMISTRY

Fosaprepitant dimeglumine is a prodrug of aprepitant and is chemically described as 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol [3-[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonate (2:1) (salt).

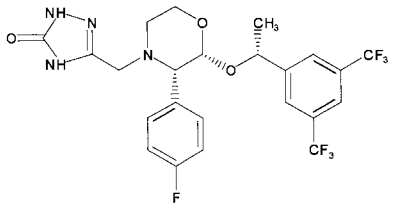
Its empirical formula is $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2(C_7H_{17}NO_5)$ and its structural formula is:



Fosaprepitant dimeglumine is a white to off-white amorphous powder with a molecular weight of 1004.83. It is freely soluble in water.

Aprepitant is a structurally novel substance P neurokinin 1 (NK_1) 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 $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$, 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

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

Each vial of TRADEMARK 150 mg for CINV intravenous administration contains 245.3 mg of fosaprepitant dimeglumine equivalent to 150 mg of fosaprepitant free acid.

XVIb. Inactive Ingredients

Each vial of TRADEMARK 150 mg for CINV contains the following inactive ingredients: edetate disodium, polysorbate 80 (75 mg), lactose anhydrous, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment).

XVII. CLINICAL PHARMACOLOGY

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant, a substance P/neurokinin 1 (NK_1) receptor antagonist. Plasma concentrations of fosaprepitant are below the limits of quantification (10 ng/ml) within 30 minutes of the completion of infusion.

XVIIa. Mechanism of Action

Fosaprepitant is a prodrug of aprepitant and accordingly, its antiemetic effects are attributable to aprepitant.

Aprepitant has a unique mode of action; it is a selective high affinity antagonist at human substance P neurokinin 1 (NK_1) receptors. Counter-screening assays showed that aprepitant was at least 3,000-fold selective for the NK_1 receptor over other enzyme, transporter, ion channel and receptor sites including the dopamine and serotonin receptors that are targets for existing CINV therapy.

NK_1-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 NK_1 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-HT_3-receptor antagonist ondansetron and the corticosteroid dexamethasone against cisplatin-induced emesis.

XVIIb. Pharmacokinetics

XVIIb-1. Absorption

Following a single intravenous 150-mg dose of fosaprepitant administered as a 20-minute infusion to healthy volunteers the mean $AUC_{0-\infty}$ of aprepitant was 35.0 mcg•hr/mL and the mean maximal aprepitant concentration was 4.01 mcg/mL.

XVIIb-2. Distribution

Fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant.

Aprepitant is greater than 95% bound to plasma proteins. The geometric mean apparent volume of distribution at steady state (Vd_{ss}) 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

Fosaprepitant was rapidly converted to aprepitant in *in vitro* incubations with liver preparations from nonclinical species (rat and dog) and humans. Furthermore, fosaprepitant underwent rapid and nearly complete conversion to aprepitant in S9 preparations from multiple other human tissues including kidney, lung and ileum. Thus, it appears that the conversion of fosaprepitant to aprepitant can occur in multiple extrahepatic tissues in addition to the liver. In humans, fosaprepitant administered intravenously was rapidly converted to aprepitant within 30 minutes following the end of infusion.

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 [^{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. 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.

All metabolites observed in urine, feces and plasma following an intravenous 100-mg [^{14}C]-fosaprepitant dose were also observed following an oral dose of [^{14}C]-aprepitant. Upon conversion of 245.3 mg of fosaprepitant dimeglumine (equivalent to 150 mg fosaprepitant free acid) to aprepitant, 23.9 mg of phosphoric acid and 95.3 mg of meglumine are liberated.

XVIIb-4. Elimination

Following administration of a single IV 100-mg dose of [^{14}C]-fosaprepitant to healthy subjects, 57% of the radioactivity was recovered in urine and 45% in feces.

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

The apparent terminal half-life of aprepitant ranged from approximately 9 to 13 hours.

XVIIb-5. Characteristics in Patients

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant.

Gender

Following oral administration of a single dose of aprepitant, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max} for aprepitant are 9% and 17% higher, respectively, in females as compared with males. The half-life of aprepitant is approximately 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 is necessary based on gender.

Elderly

Following oral administration of a single 125-mg dose of aprepitant on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 through 5, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 is necessary in elderly patients.

Pediatric

Fosaprepitant has not been evaluated in patients below 18 years of age.

Race

Following oral administration of a single dose of aprepitant, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ is approximately 27% and 31% higher in Hispanics as compared with Caucasians and Blacks, respectively. The C_{max} is 19% and 29% higher in Hispanics as compared with Caucasians and Blacks, respectively. Single dose administration of oral aprepitant in Asians resulted in a 74% and 47% increase in $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max}, respectively, as compared to Caucasians. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment is necessary based on race.

Body Mass Index (BMI)

Body Mass Index (BMI) had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of aprepitant.

Hepatic Insufficiency

Fosaprepitant is metabolized in various extrahepatic tissues; therefore hepatic insufficiency is not expected to alter the conversion of fosaprepitant to aprepitant.

Oral aprepitant was well tolerated in patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Following administration of a single 125-mg dose of oral aprepitant 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ are not considered clinically meaningful; therefore, no dosage adjustment 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 oral aprepitant 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 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 is necessary for patients with severe renal insufficiency or for patients with ESRD undergoing hemodialysis.

XVIIc. Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, double-blind, positive controlled, thorough QTc study, a single 200-mg dose of fosaprepitant had no effect on the QTc interval.

Brain NK_1 Receptor Occupancy Assessed by Positron Emission Tomography

A positron emission tomography study in healthy young men administered a single intravenous dose of 150 mg fosaprepitant (N=8) demonstrated brain NK_1 receptor occupancy of ≥100% at T_{max}, and 24 hours, ≥97% at 48 hours, and between 41% and 75% at 120 hours, following

dosing. Occupancy of brain NK_1 receptors, in this study, correlate well with aprepitant plasma concentrations.

XVIId. Clinical Studies

[For brief version, see Section XXII.]

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant.

3-Day Regimen of EMEND

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

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

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 ≥70 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 oral aprepitant 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. Although a 32 mg IV dose of ondansetron was used in clinical trials, this may no longer be the currently recommended dose. See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.

The antiemetic activity of oral aprepitant 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: oral aprepitant 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

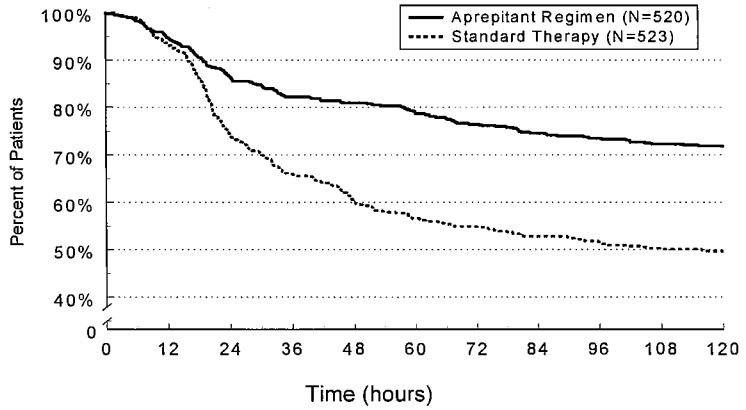
the aprepitant regimen during the acute and delayed phases in Cycle 1, compared with patients receiving standard therapy. These findings were also observed in each of the 2 individual studies.

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 2.

Figure 2: Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time—Cycle 1

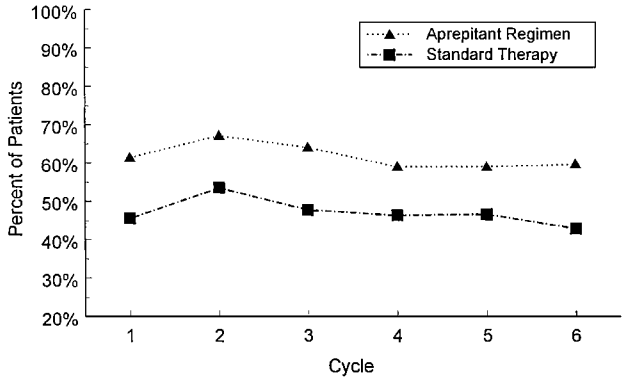


Aprepitant Regimen: oral aprepitant 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg orally on Day 1 and 8 mg orally once daily on Days 2 to 4.
Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 32 mg IV on Day 1 plus dexamethasone 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 3. 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 3: 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: oral aprepitant 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 (MEC)

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/m^2; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m^2 and doxorubicin (≤60 mg/m^2) or epirubicin (≤100 mg/m^2). Some patients also received other chemotherapeutic agents such as fluorouracil, methotrexate, docetaxel or paclitaxel. The aprepitant regimen consisted of oral aprepitant 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 oral aprepitant 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

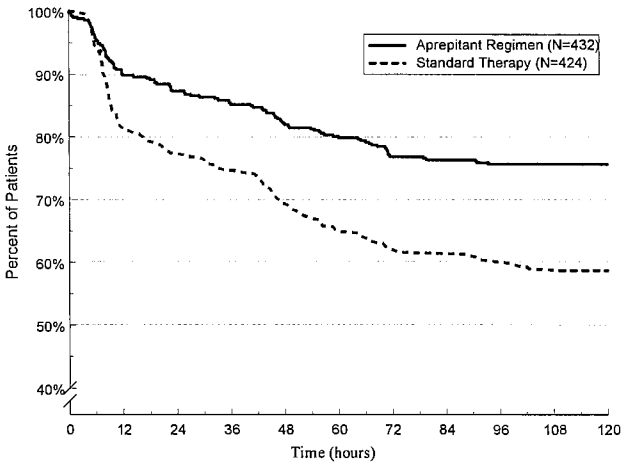
*Aprepitant Regimen: oral aprepitant 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.
**Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 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 4.

Figure 4: Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time—Cycle 1

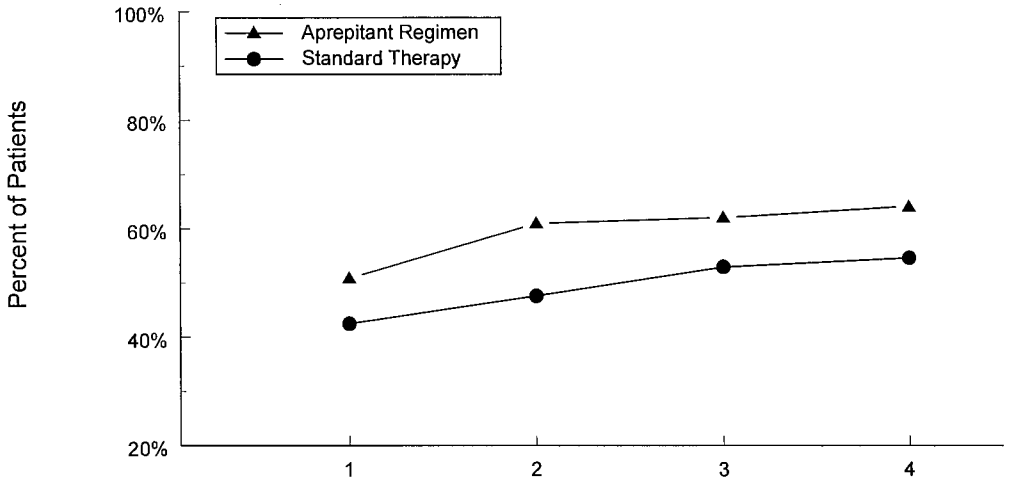


Aprepitant Regimen: oral aprepitant 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3 plus ondansetron 8 mg orally twice on Day 1 plus dexamethasone 12 mg orally on Day 1.
Standard Therapy: Placebo plus ondansetron 8 mg orally (twice on Day 1 and every 12 hours on Days 2 and 3) plus dexamethasone 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 MEC 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 5.

Figure 5: 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: oral aprepitant 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 a second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study, the aprepitant regimen was compared with standard therapy in 848 patients receiving a chemotherapy regimen that included any IV dose of oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamide IV (<1500 mg/m^2); or cytarabine IV (>1 g/m^2). Patients who were randomized to receive the aprepitant regimen consisted of 76% women and 24% men. Patients receiving the aprepitant regimen were receiving chemotherapy for a variety of tumor types including 52% with breast cancer, 21% with gastrointestinal cancers including colorectal cancer, 13% with lung cancer and 6% with gynecological cancers. 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 overall phase (0 to 120 hours post-chemotherapy treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on the evaluation of the following endpoints:

Primary endpoint:

- no vomiting in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy)

Other prespecified endpoints:

- complete response (defined as no vomiting and no use of rescue therapy) in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy)
- time to first vomiting episode overall (0 to 120 hours post-chemotherapy)
- no vomiting – Acute (0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion) and Delayed (25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion)
- complete response – Acute and Delayed, as defined above
- no use of rescue therapy – Overall, Acute, and Delayed, as defined above
- no Impact on Daily Life (Functional Living Index-Emesis [FLIE] total score >108) – Overall, as defined above
- no vomiting and no significant nausea (VAS <25 mm) – Overall, as defined above

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

Table 3

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

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen* (N = 430)[†] %	Standard Therapy** (N = 418)[†] %	p-Value[‡]
PRIMARY ENDPOINT			
No Vomiting			
Overall[§]	76	62	<0.0001
KEY SECONDARY ENDPOINT			
Complete Response[¶]			
Overall	69	56	0.0003
OTHER SECONDARY ENDPOINTS			
No Vomiting			
Acute phase[#]	92	84	0.0002
Delayed phase[Þ]	78	67	0.0005
No Impact on Daily Life (FLIE total score >108)			
Overall	73	66	0.035
Complete Response			
Acute phase	89	80	0.0005
Delayed phase	71	61	0.0042
No Use of Rescue Therapy			
Overall	81	75	0.0427[ß]
Acute phase			0.0179[ß]
Male[à]	97	100	
Female[à]	95	88	

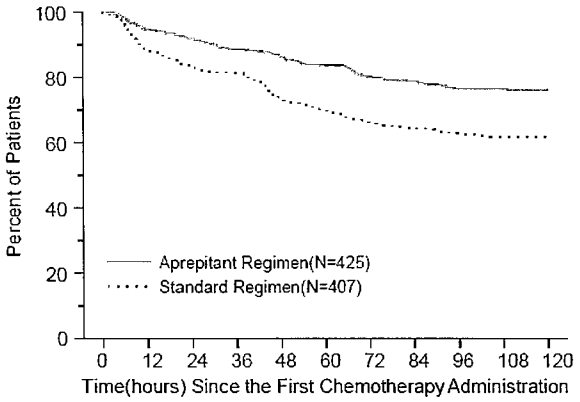
Delayed phase	84	79	0.0922[ß]
No Vomiting and No Significant Nausea (VAS <25 mm)			
Overall	65	53	0.0011

*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 who received chemotherapy treatment, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.
[‡]Hochberg's procedure was used as a multiplicity adjustment when testing secondary endpoints for significance.
[§]Overall: 0 to 120 hours post chemotherapy treatment.
[¶]Complete Response = No Vomiting with no rescue therapy
[#]Acute phase: 0 to 24 hours following initiation of chemotherapy infusion.
[Þ] Delayed phase: 25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion.
[ß]Not statistically significant.
[à]Data are shown separately for males and females per prespecified analytic plan
Visual analogue scale (VAS) score range: 0 mm = no nausea; 100 mm = nausea as bad as it could be.

In this study, a statistically significantly ($p<0.0001$) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (76%) in Cycle 1 had no vomiting (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (62%). In addition, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response in the overall phase (0-120 hours) compared with patients receiving standard therapy. Aprepitant was numerically superior versus standard therapy regardless of age, gender, or tumor type (breast, gastrointestinal, lung or other) as assessed by the No Vomiting and Complete Response endpoints.

In this study, the estimated time to first vomiting after initiation of chemotherapy treatment was longer with the aprepitant regimen, and the incidence was reduced in the aprepitant regimen group compared with standard therapy group as depicted in the Kaplan-Meier curves in Figure 6.

Figure 6: Kaplan-Meier Curves for Time to First Vomiting Episode From Start of Chemotherapy Administration in the Overall Phase – Cycle 1 (Full Analysis Set Patient Population)



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.

1-Day Regimen of TRADEMARK

In a randomized, parallel, double-blind, active-controlled study, fosaprepitant 150 mg (N=1147) was compared with a 3-day aprepitant regimen (N=1175) in patients receiving a highly emetogenic chemotherapy regimen that included cisplatin (≥70 mg/m^2). Other concomitant chemotherapy agents were administered similar to those in prior HEC studies described above. The fosaprepitant regimen consisted of fosaprepitant 150 mg on Day 1 in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg on Day 1, 8 mg on Day 2, and 8 mg twice daily on Days 3 and 4. The aprepitant regimen consisted of aprepitant 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 daily on Days 2 through 4. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo, and dexamethasone placebo (in the evenings on Days 3 and 4) were used to maintain blinding. Although a 32 mg IV dose of ondansetron was used in the clinical trial, this may no longer be the currently recommended dose. See the package insert for the selected 5-HT$_3$ antagonist for appropriate dosing information.

Efficacy was based on the evaluation of the following composite measures: complete response in both the overall and delayed phases and no vomiting in the overall phase. TRADEMARK 150 mg was shown to be non-inferior to that of the 3-day regimen of aprepitant. A summary of the primary and secondary endpoints is shown in Table 4.

Table 4

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

ENDPOINTS*	Fosaprepitant Regimen (N =1106) ** %	Aprepitant Regimen (N =1134) ** %	Difference† (95% CI)
Complete Response‡			
Overall§	71.9	72.3	-0.4 (-4.1, 3.3)
Delayed phase§§	74.3	74.2	0.1 (-3.5, 3.7)
No Vomiting			
Overall§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*Primary endpoint is bolded.
**N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.
†Difference and confidence interval (CI) were calculated using the method proposed by Miettinen and Nurminen and adjusted for Gender.
‡Complete Response = no vomiting and no use of rescue therapy.
§Overall = 0 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.
§§Delayed phase = 25 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.

XVIII. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies of the effects of TRADEMARK on the ability to drive and use of machines have been performed. However, certain side effects that have been reported with TRADEMARK may affect some patients' ability to drive or operate machinery. Individual responses to TRADEMARK 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 TRADEMARK and to reread it each time the prescription is renewed.

Patients should follow the physician's instructions for the TRADEMARK regimen. For the prevention of CINV, patients can be given a single dose of TRADEMARK 150 mg as an infusion over 20–30 minutes, 30 minutes prior to chemotherapy on Day 1.

TRADEMARK 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle.

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

XX. ANIMAL TOXICOLOGY

[For alternative version, see Section XXVI.]

XXa. Acute Toxicity

The approximate LD_{50} of aprepitant following oral administration was >2000 mg/kg in female mice and rats. The approximate LD_{50} of fosaprepitant following intravenous administration was >500 mg/kg in female mice and >200 mg/kg in female rats.

XXb. Chronic Toxicity

Fosaprepitant, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant.

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 following oral aprepitant 125 mg) 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 following oral aprepitant 125 mg), 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 following oral aprepitant 125 mg). 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 following oral aprepitant 125 mg). No toxicity was observed in dogs administered 32 mg/kg/day (6 times the adult human dose based on systemic exposure following oral aprepitant 125 mg) for 1 year.

XXc. Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in mice and rats for 2 years with oral aprepitant. 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. Carcinogenicity studies were not conducted with fosaprepitant.

XXd. Mutagenesis

Fosaprepitant and aprepitant were 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

Fosaprepitant, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant. In the fertility studies conducted with fosaprepitant and aprepitant, the highest systemic exposures to aprepitant were obtained following oral administration of aprepitant.

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 following oral aprepitant 125 mg) 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 following oral aprepitant 125 mg) 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

Fosaprepitant, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant. In the teratology studies conducted with fosaprepitant and aprepitant, the highest systemic exposures to aprepitant were obtained following oral administration of aprepitant.

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

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 following oral aprepitant 125 mg), 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.

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

ALTERNATIVE SECTION

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

Pregnancy Category B.

Fosaprepitant, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant. In the teratology studies conducted with fosaprepitant and aprepitant, the highest systemic exposures to aprepitant were obtained following oral administration of aprepitant.

Reproductive studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 1.5 times the systemic exposure at the adult human dose following oral aprepitant 125 mg 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.]

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant.

3-Day Regimen of EMEND

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

In 2 controlled, randomized clinical studies, the aprepitant regimen was compared with standard therapy for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in 1094 patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin ≥70 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 oral aprepitant 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. Although a 32 mg IV dose of ondansetron was used in clinical trials, this may no longer be the currently recommended dose. See the package insert for the selected 5-HT$_3$ antagonist for appropriate dosing information.

The antiemetic activity of oral aprepitant 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: oral aprepitant 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 (MEC)

In a randomized, double-blind study in a total of 866 patients receiving chemotherapy that included cyclophosphamide 750-1500 mg/m^2; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m^2 and doxorubicin (≤60 mg/m^2) or epirubicin (≤100 mg/m^2), 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 oral aprepitant 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: oral aprepitant 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.

In a second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study, the aprepitant regimen was compared with standard therapy in 848 patients receiving a chemotherapy regimen that included any IV dose of oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamide IV (<1500 mg/m^2); or cytarabine IV (>1 g/m^2). Patients who were randomized to receive the aprepitant regimen consisted of 76% women and 24% men. Patients receiving the aprepitant regimen were receiving chemotherapy for a variety of tumor types including 52% with breast cancer, 21% with gastrointestinal cancers including colorectal cancer, 13% with lung cancer and 6% with gynecological cancers. 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 following initiation of chemotherapy infusion), delayed phase (25 to 120 hours following initiation of chemotherapy infusion) and overall (0 to 120 hours post-chemotherapy treatment) in Cycle 1. Efficacy was based on the evaluation of the following primary and key secondary endpoints: No Vomiting in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy), Evaluation of safety and tolerability of the aprepitant regimen for CINV, and complete response (defined as no vomiting and no use of rescue therapy) in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy).

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

Table 3

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

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen* (N = 430)† %	Standard Therapy** (N = 418)† %	p-Value‡

PRIMARY ENDPOINT			
No Vomiting			
Overall[§]	76	62	<0.0001
KEY SECONDARY ENDPOINT			
Complete Response[¶]			
Overall	69	56	0.0003

*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 who received chemotherapy treatment, study drug, and had at least one post-treatment efficacy evaluation.
[‡]Hochberg's procedure was used as a multiplicity adjustment when testing secondary endpoints for significance.
[§]Overall: 0 to 120 hours post chemotherapy treatment.
[¶]Complete Response = No Vomiting with no rescue therapy

In this study, a statistically significantly ($p<0.0001$) higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (76%) in Cycle 1 had no vomiting (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (62%). In addition, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response in the overall phase (0-120 hours) compared with patients receiving standard therapy. Aprepitant was numerically superior versus standard therapy regardless of age, gender, or tumor type (breast, gastrointestinal, lung or other) as assessed by the No Vomiting and Complete Response endpoints.

1-Day Regimen of TRADEMARK

In a randomized, parallel, double-blind, active-controlled study, fosaprepitant 150 mg (N=1147) was compared with a 3-day aprepitant regimen (N=1175) in patients receiving a highly emetogenic chemotherapy regimen that included cisplatin (≥70 mg/m^2). Other concomitant chemotherapy agents were administered similar to those in prior HEC studies described above. The fosaprepitant regimen consisted of fosaprepitant 150 mg on Day 1 in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg on Day 1, 8 mg on Day 2, and 8 mg twice daily on Days 3 and 4. The aprepitant regimen consisted of aprepitant 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 daily on Days 2 through 4. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo, and dexamethasone placebo (in the evenings on Days 3 and 4) were used to maintain blinding. Although a 32 mg IV dose of ondansetron was used in the clinical trial, this may no longer be the currently recommended dose. See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.

Efficacy was based on the evaluation of the following composite measures: complete response in both the overall and delayed phases and no vomiting in the overall phase. TRADEMARK 150 mg was shown to be non-inferior to that of the 3-day regimen of aprepitant. A summary of the primary and secondary endpoints is shown in Table 4.

Table 4

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

ENDPOINTS*	Fosaprepitant Regimen (N =1106) ** %	Aprepitant Regimen (N =1134) ** %	Difference† (95% CI)
Complete Response‡			
Overall§	71.9	72.3	-0.4 (-4.1, 3.3)
Delayed phase§§	74.3	74.2	0.1 (-3.5, 3.7)
No Vomiting			
Overall§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*Primary endpoint is bolded.
**N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.
†Difference and confidence interval (CI) were calculated using the method proposed by Miettinen and Numminen and adjusted for Gender.
‡Complete Response = no vomiting and no use of rescue therapy.
§Overall = 0 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.
§§Delayed phase = 25 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.

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 oral aprepitant, 31% were 65 and over, while 5% 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.]

Since fosaprepitant is converted to aprepitant, those adverse experiences associated with aprepitant might also be expected to occur with TRADEMARK.

The overall safety of fosaprepitant was evaluated in approximately 1100 individuals and the overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 6500 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING (CINV)

Oral Aprepitant

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC), 544 patients were treated with 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving moderately

emetogenic cancer chemotherapy (MEC), 868 patients were treated with the 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 686 of these patients continued into extensions for up to 4 cycles of chemotherapy. The 3-day oral aprepitant regimen 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.

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

In Cycle 1 in patients receiving HEC, drug-related clinical adverse experiences were reported in approximately 19% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 14% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with 0.4% of patients treated with standard therapy. Table 4 shows the drug-related adverse experiences reported at an incidence ≥0.5% and at a greater incidence than standard therapy in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen.

Table 4

Drug-Related Adverse Experiences (Incidence ≥0.5% and Greater Than Standard Therapy) Occurring in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Were Treated with the 3-Day Oral Aprepitant Regimen for CINV in Clinical Studies

	Aprepitant Regimen* (N = 544)	Standard Therapy** (N = 550)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	0.6	0.0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	2.0	0.5
Nervous System Disorders		
Dizziness	0.9	0.7
Headache	2.0	1.8
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Hiccups	4.6	2.9
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal Pain	0.9	0.5
Constipation	2.4	2.0
Diarrhea	1.1	0.9
Dyspepsia	2.6	2.0
Gastroesophageal reflux disease	0.7	0.2
Nausea†	0.7	0.0
General Disorders and Administrative Site Conditions		
Asthenia	1.5	0.2
Investigations		
ALT increased	2.8	1.1
AST increased	1.1	0.7
Blood alkaline Phosphatase increased	0.7	0.2

*Aprepitant Regimen: oral aprepitant 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 an additional active-controlled clinical study in 1169 patients receiving the 3-day oral aprepitant regimen and HEC, the adverse experience profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with the 3-day oral aprepitant regimen.

Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)

In the combined analysis of Cycle 1 data in patients receiving MEC, drug-related adverse experiences were reported in approximately 14% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 15% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related adverse experiences in 0.7% of patients

treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with 0.2% of patients treated with standard therapy. Table 5 shows the drug-related adverse experiences reported at an incidence ≥0.5% and at a greater incidence than standard therapy in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen.

Table 5

Drug-Related Adverse Experiences (Incidence ≥0.5% and Greater Than Standard Therapy) Occurring in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Who Were Treated with the 3-Day Oral Aprepitant Regimen for CINV in Clinical Studies

	Aprepitant Regimen* (N = 868)	Standard Therapy** (N = 846)
Psychiatric Disorders		
Anxiety	0.5	0.0
Nervous System Disorders		
Dizziness	0.7	0.6
Somnolence	0.6	0.2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Hiccups	0.5	0.2
Gastrointestinal Disorders		
Dyspepsia	0.8	0.4
Eructation	1.0	0.1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	1.4	0.9

*Aprepitant Regimen: oral aprepitant 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.

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy

In a pooled analysis of the HEC and MEC studies the following drug-related adverse experiences were reported in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen at a greater incidence than standard therapy and not described above:

Infection and infestations: candidiasis, staphylococcal infection.
Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia.
Metabolism and nutrition disorders: polydipsia.
Psychiatric disorders: disorientation, euphoric mood.
Nervous system disorders: cognitive disorder, lethargy, dysgeusia.
Eye disorders: conjunctivitis.
Ear and labyrinth disorders: tinnitus.
Cardiac disorders: cardiovascular disorder, bradycardia, palpitations.
Vascular disorders: hot flush.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough, oropharyngeal pain, postnasal drip, sneezing, throat irritation.
Gastrointestinal disorders: abdominal distension, dry mouth, feces hard, flatulence, neutropenic colitis, duodenal ulcer perforation, stomatitis, vomiting.
Skin and subcutaneous tissue disorders: acne, hyperhidrosis, seborrhoea, photosensitivity reaction, rash pruritic, rash, skin lesion.
Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscular weakness, muscle spasms.
Renal and urinary disorders: dysuria, pollakiuria.
General disorders and administration site conditions: chest discomfort, edema, gait disturbance, malaise.
Investigations: blood sodium decreased, red blood cells urine positive, neutrophil count decreased, weight decreased, glucose urine present, urine output increased.

The adverse experience profiles in the Multiple-Cycle extensions of HEC and MEC studies 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.

Fosaprepitant

In an active-controlled clinical study in patients receiving HEC, safety was evaluated for 1143 patients receiving the 1-day regimen of TRADEMARK 150 mg compared to 1169 patients receiving the 3-day regimen of EMEND (aprepitant). The safety profile was generally similar to that seen in prior HEC studies with aprepitant.

The following additional clinically important drug-related adverse experiences occurred with fosaprepitant 150 mg and have not been reported in earlier clinical studies with oral aprepitant (3-day regimen) as described above.

[Common (≥1/100, <1/10) Uncommon (≥1/1000, <1/100), Rare (≥1/10,000, <1/1,000)]

General disorders and administration site conditions:
Uncommon: infusion site erythema, infusion site pruritus, infusion site pain
Rare: infusion site induration.

Investigations:
Uncommon: blood pressure increased.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Uncommon: erythema.

Vascular disorders:
Uncommon: flushing, thrombophlebitis (predominantly, infusion-site thrombophlebitis).

PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING (PONV)

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.

Aprepitant 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.

Additional adverse experiences were observed in patients receiving general anesthesia. In the patients treated with aprepitant (40 mg) for postoperative nausea and vomiting (PONV), the following additional adverse experiences were reported, regardless of causality, at an incidence ≥3%: anemia, bradycardia, flatulence, hypotension, pruritus, pyrexia.

The following adverse experiences were reported, regardless of causality, in patients treated with aprepitant for PONV at an incidence of >0.5% and greater than with ondansetron: abdominal pain, abdominal pain upper, blood pressure decreased, dizziness, dyspepsia, hematoma, hypoesthesia, hypothermia, hypovolemia, hypoxia, operative hemorrhage, pain, postoperative infection, respiratory depression, syncope, urticaria, wound dehiscence.

Other adverse experiences (incidence >0.5%) reported, regardless of causality, in patients treated with aprepitant 40 mg for PONV: bowel sounds abnormal, dysarthria, miosis, sensory disturbance, stomach discomfort, visual acuity reduced, wheezing.

Laboratory Adverse Experiences with Postoperative Nausea and Vomiting
One laboratory adverse experience, hemoglobin decreased (40 mg aprepitant), was reported, regardless of causality, 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 as in patients treated with ondansetron.

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

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. 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, rarely Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

Immediate hypersensitivity reactions have been observed during the infusion of fosaprepitant which may include the following: flushing, erythema, dyspnea (see PRECAUTIONS).

XXV. SIDE EFFECTS

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

Since fosaprepitant is converted to aprepitant, those adverse experiences associated with aprepitant might also be expected to occur with TRADEMARK.

The overall safety of fosaprepitant was evaluated in approximately 1100 individuals and the overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 6500 individuals.

PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING (CINV)

Oral Aprepitant

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)
In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC), 544 patients were treated with the 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 413 of these patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 6 cycles of chemotherapy. The 3-day oral aprepitant regimen was given in combination with ondansetron and dexamethasoneand 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 19% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 14% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related clinical adverse experiences in 0.6% of patients treated with the 3-day oral 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 3-day oral aprepitant regimen and greater than standard therapy were: hiccups (4.6%), ALT increased (2.8%), dyspepsia (2.6%), constipation (2.4%), headache (2.0%), and decreased appetite (2.0%).

In an additional active-controlled clinical study in 1169 patients receiving the 3-day oral aprepitant regimen and HEC, the adverse experience profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with the 3-day oral aprepitant regimen.

Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)
In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC), 868 patients were treated with the 3-day oral aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 686 of these patients continued into extensions for up to 4 cycles of chemotherapy. In both studies, the 3-day oral aprepitant regimen 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 the combined analysis of Cycle 1 data for these 2 studies, drug-related adverse experiences were reported in approximately 14% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with approximately 15% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to drug-related adverse experiences in 0.7% of patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen compared with 0.2% of patients treated with standard therapy.

The most common drug-related adverse experience reported at a greater incidence in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen than with standard therapy was fatigue (1.4%).

Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy
In a pooled analysis of the HEC and MEC studies, the following drug-related adverse experiences were reported in patients treated with the 3-day oral aprepitant regimen and at a greater incidence than standard therapy:

[Common (≥1/100, <1/10), Uncommon (≥1/1,000, <1/100), Rare (≥1/10,000, <1/1,000)]

Infection and infestations:
Rare: candidiasis, staphylococcal infection.

Blood and the lymphatic system disorders:
Uncommon: anemia, febrile neutropenia.

Metabolism and nutrition disorders:
Common: decreased appetite
Rare: polydipsia.

Psychiatric disorders:
Uncommon: anxiety
Rare: disorientation, euphoric mood.

Nervous system disorders:
Uncommon: dizziness, somnolence

Rare: cognitive disorder, lethargy, dysgeusia.

Eye disorders:
Rare: conjunctivitis.

Ear and labyrinth disorders:
Rare: tinnitus.

Cardiac disorders:
Uncommon: palpitations
Rare: bradycardia, cardiovascular disorder.

Vascular disorders:
Uncommon: hot flush.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Common: hiccups
Rare: oropharyngeal pain, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation.

Gastrointestinal disorders:
Common: dyspepsia
Uncommon: eructation, nausea, gastroesophageal reflux disease, vomiting, abdominal pain, dry mouth, flatulence
Rare: feces hard, duodenal ulcer perforation, neutropenic colitis, stomatitis, abdominal distension.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Uncommon: rash, acne
Rare: photosensitivity reaction, hyperhidrosis, seborrhoea, skin lesion, rash pruritic.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Rare: muscle spasms, muscular weakness.

Renal and urinary disorders:
Uncommon: dysuria
Rare: pollakiuria.

General disorders and administration site conditions:
Common: fatigue
Uncommon: asthenia, malaise
Rare: edema, chest discomfort, gait disturbance.

Investigations:
Common: ALT increased
Uncommon: AST increased, blood alkaline phosphatase increased

Rare: urine output increased, red blood cells urine positive, blood sodium decreased, weight decreased, glucose urine present, neutrophil count decreased.

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

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

Fosaprepitant

In an active-controlled clinical study in patients receiving HEC, safety was evaluated for 1143 patients receiving the 1-day regimen of TRADEMARK 150 mg compared to 1169 patients receiving the 3-day regimen of EMEND (aprepitant). The safety profile was generally similar to that seen in prior HEC studies with aprepitant.

The following additional clinically important drug-related adverse experiences occurred with fosaprepitant 150 mg and have not been reported in earlier clinical studies with oral aprepitant (3-day regimen) as described above.

[Common (≥1/100, <1/10) Uncommon (≥1/1000, <1/100), Rare (≥1/10,000, <1/1,000)]

General disorders and administration site conditions:
Uncommon: infusion site erythema, infusion site pruritus, infusion site pain
Rare: infusion site induration.

Investigations:
Uncommon: blood pressure increased.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Uncommon: erythema.

Vascular disorders:
Uncommon: flushing, thrombophlebitis (predominantly, infusion-site thrombophlebitis).

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.

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

In addition, two serious adverse experiences were reported in 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. 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, rarely Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions

Immediate hypersensitivity reactions have been observed during the infusion of fosaprepitant which may include the following: flushing, erythema, dyspnea (see PRECAUTIONS).

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.]

Vials: Store at 2-8°C (36-46°F).

TRADEMARK
(fosaprepitant dimeglumine)

Document History Page

Doc Code	Release Date (Month Year)	Sections revised	Brief Summary of Change (1-2 sentences)	Safety (Y/N)
WPC-MK0517-IV-082011	August 2011	Dosage & Administration and Clinical Pharmacology	Update based on a composite pharmacokinetic analysis.	N
WPC-MK0517-IV-032012	March 2012	Dosage & Administration, Precautions, Drug Interactions, Side Effects, Composition, Clinical Pharmacology, Information for the Patients, and Clinical Studies	Due to the availability of the more convenient single day dosage form of fosaprepitant (150 mg), distribution of the 115 mg strength of fosaprepitant (which requires the use of oral aprepitant of days 2 and 3) has been discontinued.	N
WPC-MK0517-IV-082012	August 2012	Clinical Pharmacology	Update based on the revised composite PK analysis	N
WPC-MK0517-IV-112012	November 2012	Dosage & Administration and Clinical Studies	Based on results from a completed study, Glaxo Smith Kline (GSK) recommended the maximal dose of IV ondansetron be reduced from 32 mg to 16 mg in their prescribing information. Based on this safety label update for ondansetron, the fosaprepitant WPC was revised.	Y
S-WPC-MK0517-IV-062013	June 2013	Drug Interactions	Revisions based on post marketing analysis of drug-drug interaction between aprepitant and ifosfamide.	Y

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use EMEND safely and effectively. See full prescribing information for EMEND.

EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for Injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2008

----------INDICATIONS AND USAGE ----------
EMEND® for Injection is a substance P/neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonist, in combination with other antiemetic agents, is indicated in adults for the (1):
- prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC) including high-dose cisplatin
- prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC)

Limitations of Use (1)
- Chronic continuous administration is not recommended.

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- *HEC (Single Dose Regimen):* EMEND for Injection (150 mg) is administered on Day 1 only as an infusion **over 20-30 minutes** initiated approximately 30 minutes prior to chemotherapy. No capsules of EMEND are administered on Days 2 and 3. EMEND for Injection is part of a regimen to prevent nausea and vomiting induced by HEC that includes a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist. (2.1)
- *HEC and MEC (3-Day Dosing Regimen):* EMEND for Injection (115 mg) is administered on Day 1 as an infusion **over 15 minutes** initiated approximately 30 minutes prior to chemotherapy. EMEND capsules (80 mg) are given orally on Days 2 and 3. EMEND for Injection and EMEND capsules are part of a regimen to prevent nausea and vomiting induced by HEC or MEC that includes a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist. (2.1, 2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
One single dose glass vial supplied as sterile lyophilized powder for intravenous use only after reconstitution and dilution: 150 mg and 115 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------
- Known hypersensitivity to any component of this drug. (4)
- Do not use concurrently with pimozide or cisapride, since inhibition of CYP3A4 by aprepitant may result in elevated plasma concentrations of these drugs, potentially causing serious or life-threatening reactions. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Fosaprepitant should be used with caution in patients receiving concomitant medications that are primarily metabolized through CYP3A4. (5.1)
- Immediate hypersensitivity reactions may occur during infusion. Patients have generally responded to discontinuation. It is not recommended to reinitiate the infusion. (5.2)
- Coadministration of fosaprepitant or aprepitant with warfarin (a CYP2C9 substrate) may result in a clinically significant decrease in International Normalized Ratio (INR) of prothrombin time. (5.3)
- The efficacy of hormonal contraceptives during and for 28 days following the last dose of fosaprepitant or aprepitant may be reduced. Alternative or back-up methods of contraception should be used. (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS----------
- Adverse reactions for the CINV oral aprepitant regimen in conjunction with highly and moderately emetogenic chemotherapy (incidence ≥1% and greater than standard therapy) are: hiccups, asthenia/fatigue, AST/ALT increased, headache, constipation, anorexia, dyspepsia, diarrhea, eructation. (6.1)
- Adverse reactions reported for EMEND for Injection were generally similar to that seen in prior HEC studies with oral aprepitant. In addition, infusion site reactions (3%) occurred with EMEND for Injection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS ----------
- Coadministration of fosaprepitant or aprepitant with drugs that inhibit or induce CYP3A4 activity may result in increased or reduced plasma concentrations of aprepitant, respectively. (7.1, 7.2)
- Coadministration of EMEND for Injection with drugs that are metabolized by CYP2C9 (e.g., warfarin, tolbutamide), may result in lower plasma concentrations of these drugs. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 10/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)
2.2 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)
2.3 Preparation of EMEND for Injection
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Hypersensitivity
4.2 Concomitant Use with Pimozide or Cisapride
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 CYP3A4 Interactions
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Coadministration with Warfarin (a CYP2C9 substrate)
5.4 Coadministration with Hormonal Contraceptives
5.5 Chronic Continuous Use
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Fosaprepitant/Aprepitant on the Pharmacokinetics of Other Agents
7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Aprepitant
7.3 Additional Interactions
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Severe Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)
14.2 Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EMEND® for Injection is a substance P/neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonist indicated in adults for use in combination with other antiemetic agents for the:

- prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly emetogenic cancer chemotherapy (HEC) including high-dose cisplatin *[see Dosage and Administration (2.1)]*
- prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of moderately emetogenic cancer chemotherapy (MEC) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Limitations of Use

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

Chronic continuous administration is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

EMEND for Injection 150 mg (Single Dose Regimen of EMEND):

EMEND for Injection 150 mg is administered intravenously on Day 1 only as an infusion **over 20-30 minutes** initiated approximately 30 minutes prior to chemotherapy. No capsules of EMEND are administered on Days 2 and 3. EMEND for Injection should be administered in conjunction with a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist as specified in Table 1. The recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 150 mg differs from the recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 115 mg on Days 3 and 4. The package insert for the co-administered 5-HT_3 antagonist must be consulted prior to initiation of treatment with EMEND for Injection.

Table 1
Recommended dosing (Single Dose Regimen of EMEND) for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
EMEND	150 mg intravenous	none	none	none
Dexamethasone*	12 mg orally	8 mg orally	**8 mg orally twice daily**	**8 mg orally twice daily**
5-HT_3 antagonist	See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.	none	none	none

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

EMEND for Injection 115 mg (3-Day Dosing Regimen of EMEND):

EMEND for Injection 115 mg is administered on Day 1 only as an infusion **over 15 minutes** initiated 30 minutes prior to chemotherapy. Capsules of EMEND 80 mg should be administered on Days 2 and 3. EMEND for Injection 115 mg should be administered in conjunction with a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist as specified in Table 2. The recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 115 mg differs from the recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 150 mg on Days 3 and 4. The package insert for the co-administered 5-HT_3 antagonist must be consulted prior to initiation of treatment with EMEND for Injection.

Capsules of EMEND 125 mg may be substituted for EMEND for Injection 115 mg on Day 1.

Table 2 **Recommended dosing (3-Day Dosing Regimen of EMEND) for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy**				
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
EMEND	115 mg intravenous	80 mg orally	80 mg orally	none
Dexamethasone*	12 mg orally	8 mg orally	**8 mg orally once daily**	**8 mg orally once daily**
5-HT_3 antagonist	See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.	none	none	none

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

2.2 Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)

EMEND for Injection 115 mg (3-Day Dosing Regimen of EMEND):

EMEND for Injection 115 mg is administered on Day 1 only as an infusion **over 15 minutes** initiated 30 minutes prior to chemotherapy. Capsules of EMEND 80 mg should be administered on Days 2 and 3. EMEND for Injection 115 mg should be administered in conjunction with a corticosteroid and a 5-HT_3 antagonist as specified in Table 3. The recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 115 mg differs from the recommended dosage of dexamethasone with EMEND for Injection 150 mg on Days 3 and 4. The package insert for the co-administered 5-HT_3 antagonist must be consulted prior to initiation of treatment with EMEND for Injection.

Capsules of EMEND 125 mg may be substituted for EMEND for Injection 115 mg on Day 1.

Table 3 **Recommended dosing (3-Day Dosing Regimen of EMEND) for the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy**			
	Day 1	Day 2	Day 3
EMEND	115 mg intravenous	80 mg orally	80 mg orally
Dexamethasone*	12 mg orally	none	none
5-HT_3 antagonist	See the package insert for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.	none	none

*Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone accounts for drug interactions.

2.3 Preparation of EMEND for Injection

Table 4 Preparation Instructions for EMEND for Injection (115 mg and 150 mg)		
	115 mg	***150 mg***
Step 1	Aseptically inject 5 mL 0.9% Sodium Chloride for Injection (normal saline) into the vial. Assure that normal saline is added to the vial along the vial wall in order to prevent foaming. Swirl the vial gently. Avoid shaking and jetting saline into the vial.	Aseptically inject 5 mL 0.9% Sodium Chloride for Injection (normal saline) into the vial. Assure that normal saline is added to the vial along the vial wall in order to prevent foaming. Swirl the vial gently. Avoid shaking and jetting saline into the vial.
Step 2	Aseptically prepare an infusion bag filled with **110 mL** of normal saline.	Aseptically prepare an infusion bag filled with **145 mL** of normal saline.
Step 3	Aseptically withdraw the entire volume from the vial and transfer it into the infusion bag containing **110 mL** of normal saline to yield a total volume of **115 mL** and a final concentration of 1 mg/1 mL.	Aseptically withdraw the entire volume from the vial and transfer it into the infusion bag containing **145 mL** of normal saline to yield a total volume of **150 mL** and a final concentration of 1 mg/1 mL.
Step 4	Gently invert the bag 2-3 times.	Gently invert the bag 2-3 times.
	Note: *The differences in preparation for each dose are displayed as bolded text.*	

The reconstituted final drug solution is stable for 24 hours at ambient room temperature (at or below 25°C).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration whenever solution and container permit.

Caution: EMEND for Injection should not be mixed or reconstituted with solutions for which physical and chemical compatibility have not been established. EMEND for Injection is incompatible with any solutions containing divalent cations (e.g., Ca^{2+}, Mg^{2+}), including Lactated Ringer's Solution and Hartmann's Solution.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

One 150-mg single dose glass vial: White to off-white lyophilized solid (Sterile lyophilized powder for intravenous use only after reconstitution and dilution).

One 115-mg single dose glass vial: White to off-white lyophilized solid (Sterile lyophilized powder for intravenous use only after reconstitution and dilution).

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

EMEND for Injection is contraindicated in patients who are hypersensitive to EMEND for Injection, aprepitant, polysorbate 80 or any other components of the product. Known hypersensitivity reactions include: flushing, erythema, dyspnea, and anaphylactic reactions *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

4.2 Concomitant Use with Pimozide or Cisapride

Aprepitant, when administered orally, is a moderate cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) inhibitor following the 3-day antiemetic dosing regimen for CINV. Since fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant, do not use fosaprepitant concurrently with pimozide or cisapride. Inhibition of CYP3A4 by

aprepitant could result in elevated plasma concentrations of these drugs, potentially causing serious or life-threatening reactions *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 CYP3A4 Interactions

Fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant, which is a moderate inhibitor of CYP3A4 when administered as a 3-day antiemetic dosing regimen for CINV. Fosaprepitant should be used with caution in patients receiving concomitant medications that are primarily metabolized through CYP3A4. Inhibition of CYP3A4 by aprepitant or fosaprepitant could result in elevated plasma concentrations of these concomitant medications. When fosaprepitant is used concomitantly with another CYP3A4 inhibitor, aprepitant plasma concentrations could be elevated. When aprepitant is used concomitantly with medications that induce CYP3A4 activity, aprepitant plasma concentrations could be reduced, and this may result in decreased efficacy of aprepitant *[see Drug Interactions (7.1)]*.

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

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 Drug Interactions (7.1)]*.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Isolated reports of immediate hypersensitivity reactions including flushing, erythema, dyspnea, and anaphylaxis have occurred during infusion of fosaprepitant. These hypersensitivity reactions have generally responded to discontinuation of the infusion and administration of appropriate therapy. Reinitiation of the infusion is not recommended in patients who experience these symptoms during first-time use.

5.3 Coadministration with Warfarin (a CYP2C9 substrate)

Coadministration of fosaprepitant or aprepitant 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.4 Coadministration with Hormonal Contraceptives

Upon coadministration with fosaprepitant or aprepitant, the efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days following the last dose of either fosaprepitant or aprepitant. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with and for 1 month following the last dose of fosaprepitant or aprepitant *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.5 Chronic Continuous Use

Chronic continuous use of EMEND for Injection 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.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Since EMEND for Injection is converted to aprepitant, those adverse reactions associated with aprepitant might also be expected to occur with EMEND for Injection.

The overall safety of fosaprepitant was evaluated in approximately 1100 individuals and the overall safety of aprepitant was evaluated in approximately 6500 individuals.

Oral Aprepitant

Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

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. Oral aprepitant was given in combination with ondansetron and dexamethasone.

In Cycle 1, adverse reactions were reported in approximately 17% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 13% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to adverse reactions in 0.6% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.4% of patients treated with standard therapy.

The most common adverse reactions reported in patients treated with the aprepitant regimen with an incidence ≥1% and greater than standard therapy are listed in Table 5.

Table 5
Adverse Reactions (incidence ≥1%) in patients receiving HEC with a greater incidence in the Aprepitant Regimen relative to Standard Therapy

	Aprepitant Regimen (N=544)	Standard Therapy (N=550)
Respiratory System		
hiccups	4.6	2.9
Body as a Whole/Site Unspecified		
asthenia/fatigue	2.9	1.6
Investigations		
ALT increased	2.8	1.5
AST increased	1.1	0.9
Digestive System		
constipation	2.2	2.0
dyspepsia	1.5	0.7
diarrhea	1.1	0.9
Nervous System		
headache	2.2	1.8
Metabolism and Nutrition		
anorexia	2.0	0.5

A listing of adverse reactions in the aprepitant regimen (incidence <1%) that occurred at a greater incidence than standard therapy are presented in the *Less Common Adverse Reactions* subsection below.

In an additional active-controlled clinical study in 1169 patients receiving aprepitant and highly emetogenic chemotherapy, the adverse experience profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with aprepitant.

Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)

In 2 well-controlled clinical trials in patients receiving moderately emetogenic cancer chemotherapy, 868 patients were treated with the aprepitant regimen during Cycle 1 of chemotherapy and 686 of these patients continued into extensions for up to 4 cycles of chemotherapy. In both studies, oral aprepitant was given in combination with ondansetron and dexamethasone (aprepitant regimen).

In the combined analysis of Cycle 1 data for these 2 studies, adverse reactions were reported in approximately 14% of patients treated with the aprepitant regimen compared with approximately 15% of patients treated with standard therapy. Treatment was discontinued due to adverse reactions in 0.7% of patients treated with the aprepitant regimen compared with 0.2% of patients treated with standard therapy.

The most common adverse reactions reported in patients treated with the aprepitant regimen with an incidence ≥1% and greater than standard therapy are listed in Table 6.

Table 6
Adverse Reactions (incidence ≥1%) in patients receiving MEC with a greater incidence in the Aprepitant Regimen relative to Standard Therapy

	Aprepitant Regimen (N=868)	Standard Therapy (N=846)
Gastrointestinal disorders		
eructation	1.0	0.1
General disorders and administration site conditions		
fatigue	1.4	0.9

A listing of adverse reactions in the aprepitant regimen (incidence <1%) that occurred at a greater incidence than standard therapy are presented in the *Less Common Adverse Reactions* subsection below.

Less Common Adverse Reactions

Adverse reactions reported in either HEC or MEC studies in patients treated with the aprepitant regimen with an incidence <1% and greater than standard therapy are listed in Table 7.

Table 7
Adverse Reactions (incidence <1%) in patients observed in either HEC or MEC Studies with a greater incidence in the Aprepitant Regimen relative to Standard Therapy

Infection and infestations	candidiasis, staphylococcal infection
Blood and the lymphatic system disorders	anemia, febrile neutropenia
Metabolism and nutrition disorders	weight gain, polydipsia
Psychiatric disorders	disorientation, euphoria, anxiety
Nervous system disorders	dizziness, dream abnormality, cognitive disorder, lethargy, somnolence
Eye disorders	conjunctivitis
Ear and labyrinth disorders	tinnitus
Cardiac disorders	bradycardia, cardiovascular disorder, palpitations
Vascular disorders	hot flush, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	pharyngitis, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation
Gastrointestinal disorders	nausea, acid reflux, dysgeusia, epigastric discomfort, obstipation, gastroesophageal reflux disease, perforating duodenal ulcer, vomiting, abdominal pain, dry mouth, abdominal distension, faeces hard, neutropenic colitis, flatulence, stomatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash, acne, photosensitivity, hyperhidrosis, oily skin, pruritus, skin lesion
Musculoskeletal and connective tissue disorders	muscle cramp, myalgia, muscular weakness
Renal and urinary disorders	polyuria, dysuria, pollakiuria
General disorders and administration site condition	edema, chest discomfort, malaise, thirst, chills, gait disturbance
Investigations	alkaline phosphatase increased, hyperglycemia, microscopic hematuria, hyponatremia, weight decreased, neutrophil count decreased

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

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

Fosaprepitant

In an active-controlled clinical study in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, safety was evaluated for 1143 patients receiving the 1-day regimen of EMEND for Injection 150 mg compared to 1169 patients receiving the 3-day regimen of EMEND (aprepitant). The safety profile was generally similar to that seen in prior HEC studies with aprepitant. However, infusion-site reactions occurred at a higher incidence in patients in the fosaprepitant group (3.0%) compared to those in the aprepitant group (0.5%). The reported infusion-site reactions included infusion-site erythema, infusion-site pruritus, infusion-site pain, infusion-site induration, and infusion-site thrombophlebitis.

The following additional adverse reactions occurred with fosaprepitant 150 mg and were not reported with the oral aprepitant regimen in the corresponding section above.

Table 8
Adverse Reactions (incidence >0.1%) in patients receiving Fosaprepitant 150 mg and not reported above for the Oral Aprepitant Regimen

General disorders and administration site conditions	infusion site erythema, infusion site pruritus, infusion site induration, infusion site pain
Investigations	blood pressure increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	erythema
Vascular disorders	thrombophlebitis (predominantly, infusion-site thrombophlebitis)

Other Studies with 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 intravenously.

Adverse reactions were reported in approximately 4% of patients treated with 40-mg aprepitant compared with approximately 6% of patients treated with 4-mg ondansetron intravenously.

In patients treated with aprepitant, increased ALT (1.1%) was seen at a greater incidence than with ondansetron (1.0%). The following additional adverse reactions were observed in patients treated with aprepitant at an incidence <1% and greater than with ondansetron.

Table 9
Adverse Reactions (incidence <1%) in patients receiving Aprepitant 40 mg with a greater incidence in the Aprepitant group relative to ondansetron

Psychiatric disorders	insomnia
Nervous system disorders	dysarthria, hypoesthesia, sensory disturbance
Eye disorders	miosis, visual acuity reduced
Cardiac disorders	bradycardia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	dyspnea, wheezing
Gastrointestinal disorders	abdominal pain upper, bowel sounds abnormal, dry mouth, nausea, stomach discomfort

In addition, two serious adverse reactions 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 subileus.

Other Studies

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

6.2 Postmarketing Experience

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

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, urticaria, rarely Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions.

Nervous system disorders: Events of ifosfamide-induced neurotoxicity have been reported after aprepitant and ifosfamide coadministration.

7 DRUG INTERACTIONS

Drug interactions following administration of fosaprepitant are likely to occur with drugs that interact with oral aprepitant.

Aprepitant is a substrate, a moderate inhibitor, and an inducer of CYP3A4 when administered as a 3-day antiemetic dosing regimen for CINV. Aprepitant is also an inducer of CYP2C9.

Fosaprepitant 150 mg, given as a single dose, is a weak inhibitor of CYP3A4, and does not induce CYP3A4. Fosaprepitant or aprepitant is unlikely to interact with drugs that are substrates for the P-glycoprotein transporter.

The following information was derived from data with oral aprepitant, two studies conducted with fosaprepitant and oral midazolam, and one study conducted with fosaprepitant and dexamethasone.

7.1 Effect of Fosaprepitant/Aprepitant on the Pharmacokinetics of Other Agents

CYP3A4 substrates:

Aprepitant, as a moderate inhibitor of CYP3A4, and fosaprepitant 150 mg, as a weak inhibitor of CYP3A4, can increase plasma concentrations of concomitantly coadministered oral medications that are metabolized through CYP3A4 *[see Contraindications (4)]*.

5-HT_3 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: Fosaprepitant 150 mg administered as a single intravenous dose on Day 1 increased the $AUC_{0\text{-}24hr}$ of dexamethasone, administered as a single 8-mg oral dose on Days 1, 2, and 3, by approximately 2-fold on Days 1 and 2. The oral dexamethasone dose on Days 1 and 2 should be reduced by approximately 50% when coadministered with fosaprepitant 150-mg intravenous on Day 1.

An oral aprepitant regimen of 125 mg on Day 1, and 80 mg/day on Days 2 through 5, coadministered with 20-mg oral dexamethasone on Day 1 and 8-mg oral dexamethasone on Days 2 through 5, increased the AUC of dexamethasone by 2.2-fold on Days 1 and 5. The oral dexamethasone doses should be reduced by approximately 50% when coadministered with a regimen of fosaprepitant 115 mg followed by aprepitant.

Methylprednisolone: An oral aprepitant regimen of 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 increased the AUC of methylprednisolone 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 intravenous methylprednisolone dose should be reduced by approximately 25%, and the oral methylprednisolone dose should be reduced by approximately 50% when coadministered with a regimen of fosaprepitant 115 mg followed by aprepitant.

Chemotherapeutic agents:

Docetaxel: In a pharmacokinetic study, oral aprepitant (CINV regimen) did not influence the pharmacokinetics of docetaxel.

Vinorelbine: In a pharmacokinetic study, oral aprepitant (CINV regimen) did not influence the pharmacokinetics of vinorelbine to a clinically significant degree.

Other Chemotherapeutic Agents: EMEND for Injection should be used with caution in patients receiving other chemotherapeutic agents that are primarily metabolized through CYP3A4 *[see Warnings and Precautions (5.1)* and *Adverse Reactions (6.2)]*.

Oral contraceptives:

When oral aprepitant, ondansetron, and dexamethasone were coadministered with an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone, the trough concentrations of both ethinyl estradiol and norethindrone were reduced by as much as 64% for 3 weeks post-treatment.

The coadministration of fosaprepitant or aprepitant may reduce the efficacy of hormonal contraceptives (these can include birth control pills, skin patches, implants, and certain IUDs) during and for 28 days after administration of the last dose of fosaprepitant or aprepitant. Alternative or back-up methods of contraception should be used during treatment with and for 1 month following the last dose of fosaprepitant or aprepitant.

Midazolam:

Interactions between aprepitant or fosaprepitant and coadministered midazolam are listed in the table below (increase is indicated as "↑", decrease as "↓", no change as "↔").

Table 10
Pharmacokinetic Interaction Data for Fosaprepitant/Aprepitant and Coadministered Midazolam

Dose of fosaprepitant/ aprepitant	Dose of Midazolam	Observed Drug Interactions
fosaprepitant 150 mg on Day 1	oral 2 mg on Days 1 and 4	AUC ↑ 1.8-fold on Day 1 and AUC ↔ on Day 4
fosaprepitant 100 mg on Day 1	oral 2 mg	oral midazolam AUC ↑ 1.6-fold
oral aprepitant 125 mg on Day 1 and 80 mg on Days 2 to 5	oral 2 mg SD on Days 1 and 5	oral midazolam AUC ↑ 2.3-fold on Day 1 and ↑ 3.3-fold on Day 5
oral aprepitant 125 mg on Day 1 and 80 mg on Days 2 and 3	intravenous 2 mg prior to 3-day regimen of aprepitant and on Days 4, 8 and 15	intravenous midazolam AUC ↑ 25% on Day 4, AUC ↓ 19% on Day 8 and AUC ↓ 4% on Day 15
oral aprepitant 125 mg	intravenous 2 mg given 1 hour after aprepitant	intravenous midazolam AUC ↑ 1.5-fold

A difference of less than 2-fold increase of midazolam AUC was not considered clinically important.

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 fosaprepitant or aprepitant.

CYP2C9 substrates (Warfarin, Tolbutamide):

Warfarin: A single 125-mg dose of oral aprepitant 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 oral aprepitant on the plasma AUC of R(+) or S(-) warfarin determined on Day 3, there was a 34% decrease in S(-) warfarin 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 oral aprepitant. 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle.

Tolbutamide: Oral aprepitant, when given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, decreased the AUC of tolbutamide 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 oral aprepitant and on Days 4, 8, and 15.

7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Aprepitant

Aprepitant is a substrate for CYP3A4; therefore, coadministration of fosaprepitant or aprepitant with drugs that inhibit CYP3A4 activity may result in increased plasma concentrations of aprepitant. Consequently, concomitant administration of fosaprepitant or aprepitant 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 fosaprepitant or aprepitant with drugs that strongly induce CYP3A4 activity (e.g., rifampin, carbamazepine, phenytoin) may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy.

Ketoconazole: When a single 125-mg dose of oral aprepitant 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 fosaprepitant or aprepitant with strong CYP3A4 inhibitors should be approached cautiously.

Rifampin: When a single 375-mg dose of oral aprepitant 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 fosaprepitant or aprepitant with drugs that induce CYP3A4 activity may result in reduced plasma concentrations and decreased efficacy.

7.3 Additional Interactions

Diltiazem: In a study in 10 patients with mild to moderate hypertension, intravenous infusion of 100 mg of fosaprepitant with diltiazem 120 mg 3 times daily, resulted in a 1.5-fold increase of aprepitant AUC and a 1.4-fold increase in diltiazem AUC. It also resulted in a small but clinically meaningful further maximum decrease in diastolic blood pressure [mean (SD) of 24.3 (± 10.2) mm Hg with fosaprepitant versus 15.6 (± 4.1) mm Hg without fosaprepitant] and resulted in a small further maximum decrease in systolic blood pressure [mean (SD) of 29.5 (± 7.9) mm Hg with fosaprepitant versus 23.8 (± 4.8) mm Hg without fosaprepitant], which may be clinically meaningful, but did not result in a clinically meaningful further change in heart rate or PR interval, beyond those changes induced by diltiazem alone.

In the same study, 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.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects

Pregnancy Category B: In the reproduction studies conducted with fosaprepitant and aprepitant, the highest systemic exposures to aprepitant were obtained following oral administration of aprepitant. Reproduction studies performed in rats at oral doses of aprepitant up to 1000 mg/kg twice daily (plasma $AUC_{0\text{-}24hr}$ of 31.3 mcg•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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ of 26.9 mcg•hr/mL, about 1.4 times the human exposure at the recommended dose) 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.

8.3 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.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

In 2 well-controlled chemotherapy-induced nausea and vomiting clinical studies, of the total number of patients (N=544) treated with oral aprepitant, 31% were 65 and over, while 5% 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 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Patients with Severe Hepatic Impairment

There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9). Therefore, caution should be exercised when fosaprepitant or aprepitant is administered in these patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no specific information on the treatment of overdosage with fosaprepitant or aprepitant.

In the event of overdose, fosaprepitant and/or oral aprepitant 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.

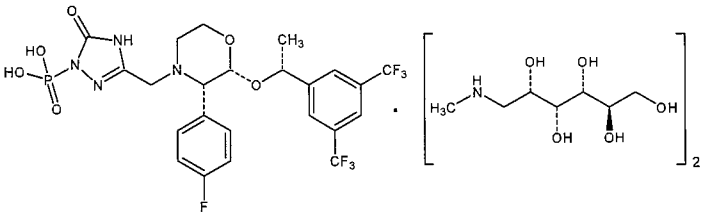
Aprepitant cannot be removed by hemodialysis.

Thirteen patients in the randomized controlled trial of EMEND for Injection received both fosaprepitant 150 mg and at least one dose of oral aprepitant, 125 mg or 80 mg. Three patients reported adverse reactions that were similar to those experienced by the total study population.

11 DESCRIPTION

EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for Injection is a sterile, lyophilized prodrug of aprepitant, a substance P/neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonist, and is chemically described as 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol[3-[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonate (2:1) (salt).

Its empirical formula is $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2(C_7H_{17}NO_5)$ and its structural formula is:



Fosaprepitant dimeglumine is a white to off-white amorphous powder with a molecular weight of 1004.83. It is freely soluble in water.

EMEND for Injection is a lyophilized prodrug of aprepitant containing polysorbate 80 (PS80), to be administered intravenously as an infusion.

Each vial of EMEND for Injection 115 mg for intravenous administration contains 188 mg of fosaprepitant dimeglumine equivalent to 115 mg of fosaprepitant free acid and the following inactive ingredients: edetate disodium (14.4 mg), polysorbate 80 (57.5 mg), lactose anhydrous (287.5 mg), sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment). Each vial of EMEND for Injection 150 mg for intravenous administration contains 245.3 mg of fosaprepitant dimeglumine equivalent to 150 mg of fosaprepitant free acid and the following inactive ingredients: edetate disodium (18.8 mg), polysorbate 80 (75 mg), lactose anhydrous (375 mg), sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment). Fosaprepitant dimeglumine hereafter will be referred to as fosaprepitant.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant, a substance P/neurokinin 1 (NK_1) receptor antagonist. Plasma concentrations of fosaprepitant are below the limits of quantification (10 ng/mL) within 30 minutes of the completion of infusion *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Upon conversion of 188 mg of fosaprepitant dimeglumine (equivalent to 115-mg fosaprepitant free acid) to aprepitant, 18.3 mg of phosphoric acid and 73 mg of meglumine are liberated. Upon conversion of 245.3 mg of fosaprepitant dimeglumine (equivalent to 150-mg fosaprepitant free acid) to aprepitant, 23.9 mg of phosphoric acid and 95.3 mg of meglumine are liberated.

12.1 Mechanism of Action

Fosaprepitant is a prodrug of aprepitant and accordingly, its antiemetic effects are attributable to aprepitant.

Aprepitant is a selective high-affinity antagonist of human substance P/neurokinin 1 (NK_1) receptors. Aprepitant has little or no affinity for serotonin ($5\text{-}HT_3$), dopamine, and corticosteroid receptors, the targets of existing therapies for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). 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 NK_1 receptors. Animal and human studies show that aprepitant augments the antiemetic activity of the $5\text{-}HT_3$-receptor antagonist ondansetron and the corticosteroid dexamethasone and inhibits both the acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis.

12.2 Pharmacodynamics

NK_1 Receptor Occupancy

In two single-blind, multiple-dose, randomized, and placebo control studies, healthy young men received oral aprepitant doses of 10 mg (N=2), 30 mg (N=3), 100 mg (N=3) or 300 mg (N=5) once daily for 14 days with 2 or 3 subjects on placebo. Both plasma aprepitant concentration and NK_1 receptor occupancy in the corpus striatum by positron emission tomography were evaluated, at predose and 24 hours after the last dose. At aprepitant plasma concentrations of ~10 ng/mL and ~100 ng/mL, the NK_1 receptor occupancies were ~50% and ~90%, respectively. The oral aprepitant regimen for CINV produces mean trough plasma aprepitant concentrations >500 ng/mL, which would be expected to, based on the fitted curve with the Hill equation, result in >95% brain NK_1 receptor occupancy. However, the receptor occupancy for either CINV or PONV dosing regimen has not been determined. In addition, the relationship between NK_1 receptor occupancy and the clinical efficacy of aprepitant has not been established.

Cardiac Electrophysiology

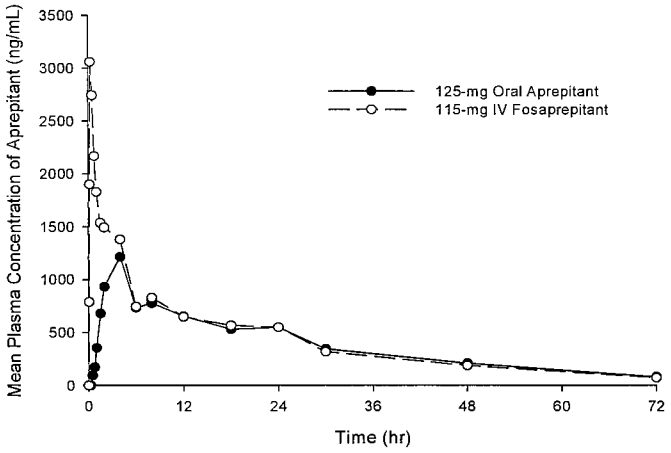
In a randomized, double-blind, positive-controlled, thorough QTc study, a single 200-mg dose of fosaprepitant had no effect on the QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Aprepitant after Fosaprepitant Administration

Following a single intravenous 115-mg dose of fosaprepitant administered as a 15-minute infusion to healthy volunteers the mean $AUC_{0-\infty}$ of aprepitant was 31.7 (± 14.3) mcg•hr/mL and the mean maximal aprepitant concentration (C_{max}) was 3.27 (± 1.16) mcg/mL. The mean aprepitant plasma concentration at 24 hours postdose was similar between the 125-mg oral aprepitant dose and the 115-mg intravenous fosaprepitant dose. (See Figure 1.)

Figure 1: Mean Plasma Concentration of Aprepitant Following 125-mg Oral Aprepitant and 115-mg Intravenous Fosaprepitant



Following a single, intravenous 150-mg dose of fosaprepitant administered as a 20-minute infusion to healthy volunteers, the mean $AUC_{0-\infty}$ of aprepitant was 37.38 (± 14.75) mcg•hr/mL and the mean maximal aprepitant concentration (C_{max}) was 4.15 (± 1.15) mcg/mL.

Distribution

Fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant. Aprepitant is greater than 95% bound to plasma proteins. The mean apparent volume of distribution at steady state (Vd_{ss}) 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 (12.1)]*.

Metabolism

Fosaprepitant was rapidly converted to aprepitant in *in vitro* incubations with liver preparations from nonclinical species (rat and dog) and humans. Furthermore, fosaprepitant underwent rapid and nearly complete conversion to aprepitant in S9 preparations from multiple other human tissues including kidney, lung and ileum. Thus, it appears that the conversion of fosaprepitant to aprepitant can occur in multiple extrahepatic tissues in addition to the liver. In humans, fosaprepitant administered intravenously was rapidly converted to aprepitant within 30 minutes following the end of infusion.

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 intravenous 100-mg dose of [^{14}C]-fosaprepitant to healthy subjects, 57% of the radioactivity was recovered in urine and 45% in feces.

Aprepitant is eliminated primarily by metabolism; aprepitant is not renally excreted. The apparent terminal half-life ranged from approximately 9 to 13 hours.

Specific Populations

Gender

Following oral administration of a single dose of aprepitant, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max} are 14% and 22% 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 is necessary based on gender.

Geriatric

Following oral administration of a single 125-mg dose of aprepitant on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 through 5, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 is necessary in elderly patients.

Race

Following oral administration of a single dose of aprepitant, the $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max} are approximately 42% and 29% higher in Hispanics as compared with Caucasians. The $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max} are 62% and 41% higher in Asians as compared to Caucasians. There was no difference in $AUC_{0\text{-}24hr}$ or C_{max} between Caucasians and Blacks. These differences are not considered clinically meaningful. No dosage adjustment is necessary based on race.

Body Mass Index (BMI)

For every 5 kg/m^2 increase in BMI, $AUC_{0\text{-}24hr}$ and C_{max} of aprepitant decrease by 11%. BMI of subjects in the analysis ranged from 18 kg/m^2 to 36 kg/m^2. This change is not considered clinically meaningful. No dosage adjustment is necessary based on BMI.

Hepatic Insufficiency

Fosaprepitant is metabolized in various extrahepatic tissues; therefore hepatic impairment is not expected to alter the conversion of fosaprepitant to aprepitant.

Following administration of a single 125-mg dose of oral aprepitant on Day 1 and 80 mg once daily on Days 2 and 3 to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6), the $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 impairment (Child-Pugh score 7 to 9), the $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ are not considered clinically meaningful; therefore, no dosage adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment.

There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal Insufficiency

A single 240-mg dose of oral aprepitant was administered to patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min/1.73 m^2 as measured by 24-hour urinary creatinine clearance) and to patients with end stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis.

In patients with severe renal impairment, the $AUC_{0\text{-}\infty}$ of total aprepitant (unbound and protein bound) decreased by 21% and C_{max} decreased by 32%, relative to healthy subjects (creatinine clearance >80 mL/min estimated by Cockcroft-Gault method). In patients with ESRD undergoing hemodialysis, the $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 impairment 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 is necessary for patients with renal impairment or for patients with ESRD undergoing hemodialysis.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$) of 0.7 to 1.6 times the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$ = 19.6 mcg•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. Carcinogenicity studies were not conducted with fosaprepitant.

Aprepitant and fosaprepitant were 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.

Fosaprepitant, when administered intravenously, is rapidly converted to aprepitant. In the fertility studies conducted with fosaprepitant and aprepitant, the highest systemic exposures to aprepitant were obtained following oral administration of aprepitant. Oral 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).

14 CLINICAL STUDIES

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant.

Oral administration of aprepitant 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.

14.1 Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)

EMEND for Injection 115 mg (3-Day Dosing Regimen of EMEND)

Fosaprepitant 115 mg intravenous infused over 15 minutes can be substituted for 125 mg oral aprepitant on Day 1 of a 3-day regimen. Efficacy studies with the 3-day regimen were conducted with oral aprepitant.

In 2 multicenter, randomized, parallel, double-blind, controlled clinical studies, the aprepitant regimen (see Table 11) was compared with standard therapy in patients receiving a chemotherapy regimen that included cisplatin >50 mg/m^2 (mean cisplatin dose = 80.2 mg/m^2). 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 Table 11.

Table 11
Treatment Regimens
Highly Emetogenic Chemotherapy Trials*

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
CINV Aprepitant Regimen				
Aprepitant	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none
Dexamethasone	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally
5-HT_3 antagonist†	See package insert	none	none	none
CINV Standard Therapy				
Dexamethasone	20 mg orally	8 mg orally twice daily	8 mg orally twice daily	8 mg orally twice daily
5-HT_3 antagonist†	See package insert	none	none	none

*Aprepitant placebo and dexamethasone placebo were used to maintain blinding.
†Ondansetron 32 mg I.V. was used in the clinical trials of aprepitant. Although this dose was used in clinical trials, this is no longer the currently recommended dose. Refer to the ondansetron package insert for the current dosing.

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 follow: etoposide (106), fluorouracil (100), gemcitabine (89), vinorelbine (82), paclitaxel (52), cyclophosphamide (50), doxorubicin (38), docetaxel (11).

The antiemetic activity of oral aprepitant 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 in which emetic episodes included vomiting, retching, or dry heaves:

Primary endpoint:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy as recorded in patient diaries)

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 12 and in Table 13.

Table 12
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 13
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			

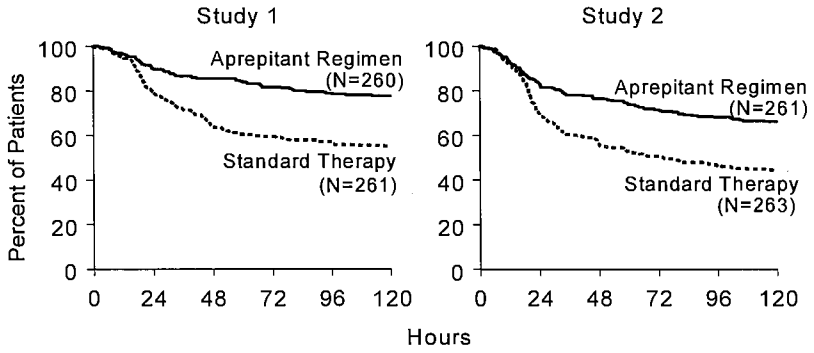
Overall	49	39	NS*
Delayed phase	53	40	NS*
No Significant Nausea			
Overall	71	64	NS**
Delayed phase	73	65	NS**

[†]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 (both $p<0.001$) receiving the aprepitant regimen in Cycle 1 had a complete response in the overall phase (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 2.

Figure 2: Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Who Remain Emesis Free Over Time — Cycle 1

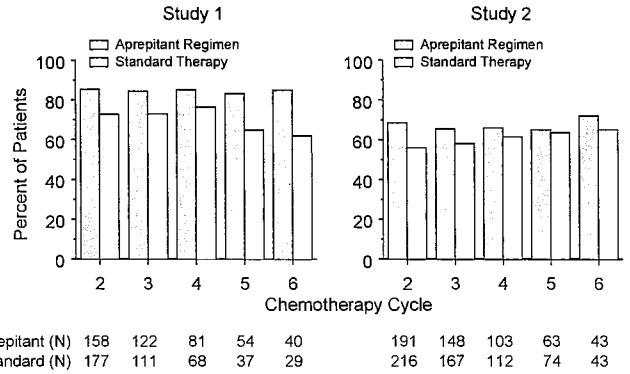


p-Value <0.001 based on a log rank test for Study 1 and Study 2; nominal p-values not adjusted for multiplicity.

Additional Patient-Reported Outcomes: The impact of nausea and vomiting on patients' daily lives was assessed in Cycle 1 of both phase 3 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 3.

Figure 3: Proportion of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy with No Emesis and No Significant Nausea by Treatment Group and Cycle



EMEND for Injection 150 mg (Single Dose Regimen of EMEND)

EMEND for Injection 150 mg infused over 20-30 minutes is administered on Day 1 only and can be substituted for the 3-day dosing regimen of EMEND for the prevention of nausea and vomiting induced by HEC.

In a randomized, parallel, double-blind, active-controlled study, EMEND for Injection 150 mg (N=1147) was compared with a 3-day oral aprepitant regimen (N=1175) (see Table 14 below) in patients receiving a highly emetogenic chemotherapy regimen that included cisplatin (≥70 mg/m^2). Patient demographics were similar between the two treatment groups. Of the total 2322 patients receiving EMEND for Injection or oral aprepitant, 63% were men, 56% White, 26% Asian, 3% American Indian/Alaska Native, 2% Black, 13% Multi-Racial, and 33% Hispanic/Latino ethnicity. Patient ages ranged from 19 to 86 years of age, with a mean age of 56 years. Other concomitant chemotherapy agents were administered similar to those in prior HEC studies described above.

Table 14
Treatment Regimens
Highly Emetogenic Chemotherapy Trial*

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
CINV Fosaprepitant Regimen				
Fosaprepitant	150 mg intravenously	none	none	none
Dexamethasone	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally twice daily	8 mg orally twice daily
5-HT$_3$ antagonist†	See package insert	none	none	none
CINV Aprepitant Regimen				
Aprepitant	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none
Dexamethasone	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally
5-HT$_3$ antagonist†	See package insert	none	none	none

*Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo and dexamethasone placebo (in the evenings on Days 3 and 4) were used to maintain blinding.

†Ondansetron 32 mg I.V. was used in the clinical trial of EMEND for Injection. Although this dose was used in the clinical trial, this is no longer the currently recommended dose. Refer to the ondansetron package insert for the current dosing.

The efficacy of fosaprepitant 150 mg was evaluated based on the primary and secondary endpoints listed in Table 15 below and was shown to be non-inferior to that of the 3-day oral aprepitant regimen with regard to complete response in each of the evaluated phases. The pre-specified non-inferiority margin for complete response in the overall phase was 7%. The pre-specified non-inferiority margin for complete

response in the delayed phase was 7.3%. The pre-specified non-inferiority margin for no vomiting in the overall phase was 8.2%.

Table 15
Percent of Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group and Phase — Cycle 1

ENDPOINTS	Fosaprepitant Regimen (N = 1106)** %	Aprepitant Regimen (N = 1134)** %	Difference† (95% CI)
PRIMARY ENDPOINT			
Complete Response‡			
Overall§	71.9	72.3	-0.4 (-4.1, 3.3)
SECONDARY ENDPOINTS			
Complete Response‡			
Delayed phase§§	74.3	74.2	0.1 (-3.5, 3.7)
No Vomiting			
Overall§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3; 2.0)

**N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.
†Difference and Confidence interval (CI) were calculated using the method proposed by Miettinen and Nurminen and adjusted for Gender.
‡Complete Response = no vomiting and no use of rescue therapy.
§Overall = 0 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.
§§Delayed phase = 25 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.

14.2 Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)

In a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study in breast cancer patients, the aprepitant regimen (see Table 16) was compared with a standard of care therapy in patients receiving a moderately emetogenic chemotherapy regimen that included cyclophosphamide 750-1500 mg/m^2; or cyclophosphamide 500-1500 mg/m^2 and doxorubicin (≤60 mg/m^2) or epirubicin (≤100 mg/m^2).

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 Table 16.

Table 16
Treatment Regimens
Moderately Emetogenic Chemotherapy Trial*

	Day 1	Day 2	Day 3
CINV Aprepitant Regimen			
Aprepitant	125 mg orally**	80 mg orally	80 mg orally
Dexamethasone	12 mg orally†	none	none
Ondansetron	8 mg orally x 2 doses‡	none	none
CINV Standard Therapy			
Dexamethasone	20 mg orally	none	none
Ondansetron	8 mg orally x 2 doses	8 mg orally twice daily	8 mg orally twice daily

*Aprepitant placebo and dexamethasone placebo were used to maintain blinding.
**1 hour prior to chemotherapy.
†Dexamethasone was administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1.
‡Ondansetron was administered 30 to 60 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and 8 hours after first ondansetron dose.

The antiemetic activity of oral aprepitant was evaluated based on the following endpoints in which emetic episodes included vomiting, retching, or dry heaves:

Primary endpoint:

- complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy as recorded in patient diaries) 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 17.

Table 17
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 in Cycle 1 had a complete response (primary endpoint) during the overall phase compared with patients receiving standard therapy. 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.

Additional Patient-Reported Outcomes: In a phase 3 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.

Postmarketing Trial: In a postmarketing, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study in 848 cancer patients, the aprepitant regimen (N=430) was compared with a standard of care therapy (N=418) in patients receiving a moderately emetogenic chemotherapy regimen that included any IV dose of oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamide IV (<1500 mg/m^2); or cytarabine IV (>1 g/m^2).

Of the 430 patients who were randomized to receive the aprepitant regimen, 76% were women and 24% were men. The distribution by race was 67% White, 6% Black or African American, 11% Asian, and 12% multiracial. Classified by ethnicity, 36% were Hispanic and 64% were non-Hispanic. The aprepitant-treated patients in this clinical study ranged from 22 to 85 years of age, with a mean age of 57 years; approximately 59% of the patients were 55 years or older with 32 patients being over 74 years. Patients receiving the aprepitant regimen were receiving chemotherapy for a variety of tumor types including 50% with breast cancer, 21% with gastrointestinal cancers including colorectal cancer, 13% with lung cancer and 6% with gynecological cancers.

The antiemetic activity of EMEND was evaluated based on no vomiting (with or without rescue therapy) in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy) and complete response (defined as no vomiting and no use of rescue therapy) in the overall period.

A summary of the key results from this study is shown in Table 18.

Table 18
Percent of Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy Responding by Treatment Group for Study 2 — Cycle 1

ENDPOINTS	Aprepitant Regimen (N = 430)[†] %	Standard Therapy (N = 418)[†] %	p-Value
No Vomiting Overall	76	62	<0.0001
Complete Response Overall	69	56	0.0003

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

In this study, a statistically significantly higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (76%) in Cycle 1 had no vomiting during the overall phase compared with patients receiving standard therapy (62%). In addition, a higher proportion of patients receiving the aprepitant regimen (69%) in Cycle 1 had a complete response in the overall phase (0-120 hours) compared with patients receiving standard therapy (56%). In the acute phase (0 to 24 hours following initiation of chemotherapy), a higher proportion of patients receiving aprepitant compared to patients receiving standard therapy were observed to have no vomiting (92% and 84%, respectively) and complete response (89% and 80%, respectively). In the delayed phase (25 to 120 hours following initiation of chemotherapy), a higher proportion of patients receiving aprepitant compared to patients receiving standard therapy were observed to have no vomiting (78% and 67%, respectively) and complete response (71% and 61%, respectively).

In a subgroup analysis by tumor type, a numerically higher proportion of patients receiving aprepitant were observed to have no vomiting and complete response compared to patients receiving standard therapy. For gender, the difference in complete response rates between the aprepitant and standard regimen groups was 14% in females (64.5% and 50.3%, respectively) and 4% in males (82.2% and 78.2%, respectively) during the overall phase. A similar difference for gender was observed for the no vomiting endpoint.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

No. 3884 — One 115-mg single dose glass vial: White to off-white lyophilized solid. Supplied as follows:

NDC 0006-3884-32 1 vial per carton.

No. 3941 — One 150-mg single dose glass vial: White to off-white lyophilized solid. Supplied as follows:

NDC 0006-3941-32 1 vial per carton.

Storage

Vials: Store at 2-8°C (36-46°F).

Sterile lyophilized powder for intravenous use only after reconstitution and dilution.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

"See FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information)"

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

Patients should follow the physician's instructions for the EMEND for Injection regimen.

Allergic reactions, which may be sudden and/or serious, and may include hives, rash, itching, redness of the face/skin and may cause difficulty in breathing or swallowing, have been reported. Physicians should instruct their patients to stop using EMEND and call their doctor right away if they experience an allergic reaction. In addition, severe skin reactions may occur rarely.

Patients who develop an infusion site reaction such as erythema, edema, pain, or thrombophlebitis should be instructed on how to care for the local reaction and when to seek further evaluation.

EMEND for Injection 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 fosaprepitant with each chemotherapy cycle.

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

Manufactured for:
Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **MERCK & CO., INC.,** Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manufactured by:
Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2008, 2009 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk0517-iv-1410r012

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains fosaprepitant dimeglumine equivalent to 150 mg fosaprepitant, which corresponds to 130.5 mg of aprepitant. After reconstitution and dilution 1 ml of solution contains 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) (see section 6.6).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.
White to off-white amorphous powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy in adults.

Prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy in adults.

IVEMEND 150 mg is given as part of a combination therapy (see section 4.2).

4.2 Posology and method of administration

Posology
The recommended dose is 150 mg administered as an infusion **over 20-30 minutes** on Day 1, initiated approximately 30 minutes prior to chemotherapy (see section 6.6). IVEMEND should be administered in conjunction with a corticosteroid and a 5-HT3 antagonist as specified in the tables below.

The following regimens are recommended for the prevention of nausea and vomiting associated with emetogenic cancer chemotherapy.

Highly Emetogenic Chemotherapy Regimen

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
IVEMEND	150 mg intravenously	none	none	none
Dexamethasone	12 mg orally	8 mg orally	**8 mg orally twice daily**	**8 mg orally twice daily**
5-HT_3 antagonists	Standard dose of 5-HT_3 antagonists. See the product information for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information	none	none	none

Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 to 4. Dexamethasone should also be administered in the evenings on Days 3 and 4. The dose of dexamethasone accounts for active substance interactions.

Moderately Emetogenic Chemotherapy Regimen

	Day 1
IVEMEND	150 mg intravenously
Dexamethasone	12 mg orally
5-HT_3 antagonists	Standard dose of 5-HT_3 antagonists. See the product information for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information

Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone accounts for active substance interactions.

Efficacy data in combination with other corticosteroids and 5-HT_3 antagonists are limited. For additional information on the co-administration with corticosteroids, see section 4.5.

Refer to the Summary of Product Characteristics of co-administered 5-HT_3 antagonist medicinal products.

Special populations

Older people (≥65 years)

No dose adjustment is necessary for the elderly (see section 5.2).

Gender

No dose adjustment is necessary based on gender (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment or for patients with end stage renal disease undergoing haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. There are limited data in patients with moderate hepatic impairment and no data in patients with severe hepatic impairment. IVEMEND should be used with caution in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of IVEMEND in children and adolescents below 18 years of age has not yet been established. No data are available.

Method of administration
IVEMEND 150 mg should be administered intravenously and should not be given by the intramuscular or subcutaneous route. Intravenous administration occurs preferably through a running intravenous infusion over 20-30 minutes (see section 6.6). Do not administer IVEMEND as a bolus injection or undiluted solution.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to polysorbate 80 or any of the other excipients listed in section 6.1.

Co-administration with pimozide, terfenadine, astemizole or cisapride (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with moderate to severe hepatic impairment
There are limited data in patients with moderate hepatic impairment and no data in patients with severe hepatic impairment. IVEMEND should be used with caution in these patients (see section 5.2).

CYP3A4 interactions
IVEMEND should be used with caution in patients receiving concomitant active substances that are metabolised primarily through CYP3A4 and with a narrow therapeutic range, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, and quinidine (see section 4.5). Additionally, concomitant administration with irinotecan should be approached with particular caution as the combination might result in increased toxicity.

Co-administration of fosaprepitant with ergot alkaloid derivatives, which are CYP3A4 substrates, may result in elevated plasma concentrations of these active substances. Therefore, caution is advised due to the potential risk of ergot-related toxicity.

Concomitant administration of fosaprepitant with active substances that strongly induce CYP3A4 activity (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) should be avoided as the combination could result in reductions of the plasma concentrations of aprepitant (see section 4.5). Concomitant administration of fosaprepitant with herbal preparations containing St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) is not recommended.

Concomitant administration of fosaprepitant with active substances that inhibit CYP3A4 activity (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, and protease inhibitors) should be approached cautiously as the combination is expected to result in increased plasma concentrations of aprepitant (see section 4.5).

Co-administration with warfarin (a CYP2C9 substrate)
Co-administration of oral aprepitant with warfarin results in decreased prothrombin time, reported as International Normalised Ratio (INR). In patients on chronic warfarin therapy, the INR should be monitored closely for 14 days following the use of fosaprepitant (see section 4.5).

Co-administration with hormonal contraceptives
The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days after administration of fosaprepitant. Alternative non-hormonal back-up methods of contraception should be used during treatment with fosaprepitant and for 2 months following the use of fosaprepitant (see section 4.5).

Hypersensitivity reactions
Isolated reports of immediate hypersensitivity reactions including flushing, erythema, and dyspnoea have occurred during infusion of fosaprepitant. These hypersensitivity reactions have generally responded to discontinuation of the infusion and administration of appropriate therapy. It is not recommended to reinitiate the infusion in patients who experience hypersensitivity reactions.

Administration and infusion site reactions
IVEMEND should not be given as a bolus injection, but should always be diluted and given as a slow intravenous infusion (see section 4.2). IVEMEND should not be administered intramuscularly or subcutaneously (see section 5.3). Mild injection site thrombosis has been observed at higher doses. If signs or symptoms of local irritation occur, the injection or infusion should be terminated and restarted in another vein.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

When administered intravenously fosaprepitant is rapidly converted to aprepitant.

Interactions with other medicinal products following administration of intravenous fosaprepitant are likely to occur with active substances that interact with oral aprepitant. The following information was derived from studies conducted with oral aprepitant and studies conducted with intravenous fosaprepitant co-administered with dexamethasone, midazolam, or diltiazem.

Fosaprepitant 150 mg, given as a single dose, is a weak inhibitor of CYP3A4. Fosaprepitant does not seem to interact with the P-glycoprotein transporter, as demonstrated by the lack of interaction of oral aprepitant with digoxin. It is anticipated that fosaprepitant would cause less or no greater induction of CYP2C9, CYP3A4 and glucuronidation than that caused by the administration of oral aprepitant. Data are lacking regarding effects on CYP2C8 and CYP2C19.

Effect of fosaprepitant on the pharmacokinetics of other active substances
CYP3A4 inhibition
As a weak inhibitor of CYP3A4, the fosaprepitant 150 mg single dose can cause a transient increase in plasma concentrations of co-administered active substances that are metabolised through CYP3A4. The total exposure of CYP3A4 substrates may increase up to 2-fold on Days 1 and 2 after co-administration with a single 150 mg fosaprepitant dose. Fosaprepitant must not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride. Inhibition of CYP3A4 by fosaprepitant could result in elevated plasma concentrations of these active substances, potentially causing serious or life-threatening reactions. (See section 4.3). Caution is advised during concomitant administration of fosaprepitant and active substances that are metabolised primarily through CYP3A4 and with a narrow therapeutic range, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, and quinidine (see section 4.4).

Corticosteroids
Dexamethasone: The oral dexamethasone dose on Days 1 and 2 should be reduced by approximately 50 % when co-administered with fosaprepitant 150 mg on Day 1 to achieve exposures of dexamethasone similar to those obtained when given without fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant 150 mg administered as a single intravenous dose on Day 1 increased the $AUC_{0\text{-}24hr}$ of dexamethasone, a CYP3A4 substrate, by 100 % on Day 1 86 % on Day 2 and 18 % on Day 3 when dexamethasone was co-administered as a single 8 mg oral dose on Days 1, 2, and 3.

Chemotherapeutic medicinal products
Interaction studies with fosaprepitant 150 mg and chemotherapeutic medicinal products have not been conducted; however, based on studies with oral aprepitant and docetaxel and vinorelbine, IVEMEND 150 mg is not expected to have a clinically relevant interaction with intravenously administered docetaxel and vinorelbine. An interaction with orally administered chemotherapeutic medicinal products metabolised primarily or partly by CYP3A4 (e.g. etoposide, vinorelbine) cannot be excluded. Caution is advised and additional monitoring may be appropriate in patients receiving medicinal products metabolized primarily or partly by CYP3A4 (see section 4.4). Post-marketing events of neurotoxicity, a potential adverse reaction of ifosfamide, have been reported after aprepitant and ifosfamide coadministration.

Immunosuppressants
Following a single 150 mg fosaprepitant dose, a transient moderate increase for two days possibly followed by a mild decrease in exposure of immunosuppressants metabolised by CYP3A4 (e.g. cyclosporine, tacrolimus, everolimus and sirolimus) is expected. Given the short duration of increased exposure, dose reduction of the immunosuppressant based on Therapeutic Dose Monitoring is not recommended on the day of and the day after administration of IVEMEND.

Midazolam
Fosaprepitant 150 mg administered as a single intravenous dose on Day 1 increased the $AUC_{0-\infty}$ of midazolam by 77 % on Day 1 and had no effect on Day 4 when midazolam was co-administered as a single oral dose of 2 mg on Days 1 and 4. Fosaprepitant 150 mg is a weak CYP3A4 inhibitor as a single dose on Day 1 with no evidence of inhibition or induction of CYP3A4 observed on Day 4.

The potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolised via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) should be considered when co-administering these medicinal products with IVEMEND.

Diltiazem
Interaction studies with fosaprepitant 150 mg and diltiazem have not been conducted; however, the following study with 100 mg of fosaprepitant should be considered when using IVEMEND 150 mg with diltiazem. In patients with mild to moderate hypertension, infusion of 100 mg of fosaprepitant over 15 minutes with diltiazem 120 mg 3 times daily, resulted in a 1.4-fold increase in diltiazem AUC and a small but clinically meaningful decrease in blood pressure, but did not result in a clinically meaningful change in heart rate, or PR interval.

Induction
The fosaprepitant 150 mg single dose did not induce CYP3A4 on Days 1 and 4 in the midazolam interaction study. It is anticipated that IVEMEND would cause less or no greater induction of CYP2C9, CYP3A4, and glucuronidation than that caused by the administration of the 3-day oral aprepitant regimen, for which a transient induction with its maximum effect 6-8 days after first aprepitant dose has been observed. The 3-day oral aprepitant regimen resulted in an about 30-35 % reduction in AUC of CYP2C9 substrates and up to a 64 % decrease in ethinyl estradiol trough concentrations. Data are lacking regarding effects on CYP2C8 and CYP2C19. Caution is advised when warfarin, acenocoumarol, tolbutamide, phenytoin or other active substances that are known to be metabolised by CYP2C9 are administered with IVEMEND.

Warfarin
In patients on chronic warfarin therapy, the prothrombin time (INR) should be monitored closely during treatment with and for 14 days following the use of IVEMEND for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (see section 4.4).

Hormonal contraceptives
The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days after administration of fosaprepitant. Alternative non-hormonal back-up methods of contraception should be used during treatment with fosaprepitant and for 2 months following the use of fosaprepitant.

5-HT_3 antagonists
Interaction studies with fosaprepitant 150 mg and 5-HT_3 antagonists have not been conducted; however, in clinical interaction studies, the oral aprepitant regimen did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of ondansetron, granisetron, or hydrodolasetron (the active metabolite of dolasetron). Therefore, there is no evidence of interaction with the use of IVEMEND 150 mg and 5-HT_3 antagonists.

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of aprepitant resulting from administration of fosaprepitant 150 mg
Concomitant administration of fosaprepitant with active substances that inhibit CYP3A4 activity (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, and protease inhibitors) should be approached cautiously, as the combination is expected to result in several-fold increased plasma concentrations of aprepitant (see section 4.4). Ketoconazole increased the terminal half-life of oral aprepitant about 3-fold.

Concomitant administration of fosaprepitant with active substances that strongly induce CYP3A4 activity (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) should be avoided as the combination could result in reductions of the plasma concentrations of aprepitant that may result in decreased efficacy. Concomitant administration of fosaprepitant with herbal preparations containing St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) is not recommended. Rifampicin decreased the mean terminal half-life of oral aprepitant by 68 %.

Diltiazem
Interaction studies with fosaprepitant 150 mg and diltiazem have not been conducted; however, the following study with 100 mg of fosaprepitant should be considered when using IVEMEND 150 mg with diltiazem. Infusion of 100 mg fosaprepitant over 15 minutes with diltiazem 120 mg 3 times daily, resulted in a 1.5-fold increase of aprepitant AUC. This effect was not considered clinically important.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females
The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days after administration of fosaprepitant. Alternative non-hormonal back-up methods of contraception should be used during treatment with fosaprepitant and for 2 months following the last dose of fosaprepitant (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy
For fosaprepitant and aprepitant no clinical data on exposed pregnancies are available. The potential for reproductive toxicities of fosaprepitant and aprepitant have not been fully characterised, since exposure levels above the therapeutic exposure in humans could not be attained in animal studies. These studies did not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The potential effects on reproduction of alterations in neurokinin regulation are unknown. IVEMEND should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding
Aprepitant is excreted in the milk of lactating rats after intravenous administration of fosaprepitant as well as after oral administration of aprepitant. It is not known whether aprepitant is excreted in human milk. Therefore, breast-feeding is not recommended during treatment with IVEMEND.

Fertility
The potential for effects of fosaprepitant and aprepitant on fertility has not been fully characterised because exposure levels above the therapeutic exposure in humans could not be attained in animal studies. These fertility studies did not indicate direct or indirect harmful effects with respect to mating performance, fertility, embryonic/foetal development, or sperm count and motility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

IVEMEND may have minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness and fatigue may occur following administration of IVEMEND (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Since fosaprepitant is converted to aprepitant, those adverse reactions associated with aprepitant are expected to occur with fosaprepitant. Prior to approval of fosaprepitant 150 mg, the safety profiles of fosaprepitant and aprepitant were evaluated in approximately 1,100 individuals and 6,500 individuals, respectively. In clinical studies, various formulations of fosaprepitant have been administered to a total of 2,183 individuals including 371 healthy subjects and 1,579 patients with chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV).

Oral aprepitant

The most common adverse reactions reported at a greater incidence in patients treated with the aprepitant regimen than with standard therapy in patients receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) were: hiccups (4.6 % versus 2.9 %), alanine aminotransferase (ALT) increased (2.8 % versus 1.1 %), dyspepsia (2.6 % versus 2.0 %), constipation (2.4 % versus 2.0 %), headache (2.0 % versus 1.8 %), and decreased appetite (2.0 % versus 0.5 %). The most common adverse reaction reported at a greater incidence in patients treated with the aprepitant regimen than with standard therapy in patients receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) was fatigue (1.4 % versus 0.9 %).

Tabulated list of adverse reactions - aprepitant

The following adverse reactions were observed in a pooled analysis of the HEC and MEC studies at a greater incidence with oral aprepitant than with standard therapy or in postmarketing use:

Frequencies are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infection and infestations	candidiasis, staphylococcal infection	rare
Blood and lymphatic system disorders	febrile neutropenia, anaemia	uncommon
Immune system disorders	hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions	not known
Metabolism and nutrition disorders	decreased appetite	common
	polydipsia	rare
Psychiatric disorders	anxiety	uncommon
	disorientation, euphoric mood	rare
Nervous system disorders	headache	common
	dizziness, somnolence	uncommon
	cognitive disorder, lethargy, dysgeusia	rare
Eye disorders	conjunctivitis	rare
Ear and labyrinth disorders	tinnitus	rare
Cardiac disorders	palpitations	uncommon
	bradycardia, cardiovascular disorder	rare
Vascular disorders	hot flush	uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	hiccups	common
	oropharyngeal pain, sneezing, cough, postnasal drip, throat irritation	rare
Gastrointestinal disorders	constipation, dyspepsia	common

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	eructation, nausea*, vomiting*, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, dry mouth, flatulence	uncommon
	duodenal ulcer perforation, stomatitis, abdominal distension, faeces hard, neutropenic colitis	rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash, acne	uncommon
	photosensitivity reaction, hyperhidrosis, seborrhoea, skin lesion, rash pruritic, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	rare
	pruritus, urticaria	not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	muscular weakness, muscle spasms	rare
Renal and urinary disorders	dysuria	uncommon
	pollakiuria	rare
General disorders and administration site conditions	fatigue	common
	asthaenia, malaise	uncommon
	oedema, chest discomfort, gait disturbance	rare
Investigations	ALT increased	common
	AST increased, blood alkaline phosphatase increased	uncommon
	red blood cells urine positive, blood sodium decreased, weight decreased, neutrophil count decreased, glucose urine present, urine output increased	rare

*Nausea and vomiting were efficacy parameters in the first 5-days of post-chemotherapy treatment and were reported as adverse reactions only thereafter.

Description of selected adverse reactions
The adverse reactions profiles in the Multiple-Cycle extension of HEC and MEC studies for up to 6 additional cycles of chemotherapy were generally similar to those observed in Cycle 1.

In an additional active-controlled clinical study in 1,169 patients receiving aprepitant and HEC, the adverse reactions profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with aprepitant.

Additional adverse reactions were observed in patients treated with aprepitant for postoperative nausea and vomiting (PONV) and a greater incidence than with ondansetron: abdominal pain upper, bowel sounds abnormal, constipation*, dysarthria, dyspnoea, hypoaesthesia, insomnia, miosis, nausea, sensory disturbance, stomach discomfort, sub-ileus*, visual acuity reduced, wheezing.
*Reported in patients taking a higher dose of aprepitant.

Fosaprepitant
In an active-controlled clinical study in patients receiving HEC, safety was evaluated for 1,143 patients receiving the 1-day regimen of IVEMEND 150 mg compared to 1,169 patients receiving the 3-day regimen of aprepitant. The safety profile was generally similar to that seen in the aprepitant table above.

Tabulated list of adverse reactions - fosaprepitant
The following are adverse reactions reported in patients receiving fosaprepitant in clinical studies or postmarketing that have not been reported with aprepitant as described above:

Frequencies are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Vascular disorders	flushing, thrombophlebitis (predominantly, infusion-site thrombophlebitis)	uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	erythema	uncommon
General disorders and administration site conditions	infusion site erythema, infusion site pain, infusion site pruritus	uncommon
	infusion site induration	rare
	immediate hypersensitivity reactions including flushing, erythema, dyspnoea	not known
Investigations	blood pressure increased	uncommon

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, fosaprepitant should be discontinued and general supportive treatment and monitoring should be provided. Because of the antiemetic activity of aprepitant, emesis induced by a medicinal product may not be effective.

Aprepitant cannot be removed by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiemetics and antinauseants, ATC code: A04AD12.

Fosaprepitant is the prodrug of aprepitant and when administered intravenously is converted rapidly to aprepitant (see section 5.2). The contribution of fosaprepitant to the overall antiemetic effect has not fully been characterised, but a transient contribution during the initial phase cannot be ruled out. Aprepitant is a selective high-affinity antagonist at human substance P neurokinin 1 (NK_1) receptors. The pharmacological effect of fosaprepitant is attributed to aprepitant

3-day regimen of aprepitant
In 2 randomised, double-blind studies encompassing a total of 1,094 patients receiving chemotherapy that included cisplatin ≥70 mg/m^2, aprepitant in combination with an ondansetron/dexamethasone regimen (see section 4.2) was compared with a standard regimen (placebo plus ondansetron 32 mg intravenously administered on Day 1 plus dexamethasone 20 mg orally on Day 1 and 8 mg orally twice daily on Days 2 to 4). Although a 32 mg intravenous dose of ondansetron was used in clinical trials, this is no longer the recommended dose. See the product information for the selected 5-HT_3 antagonist for appropriate dosing information.

Efficacy was based on evaluation of the following composite measure: complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) primarily during Cycle 1. 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.

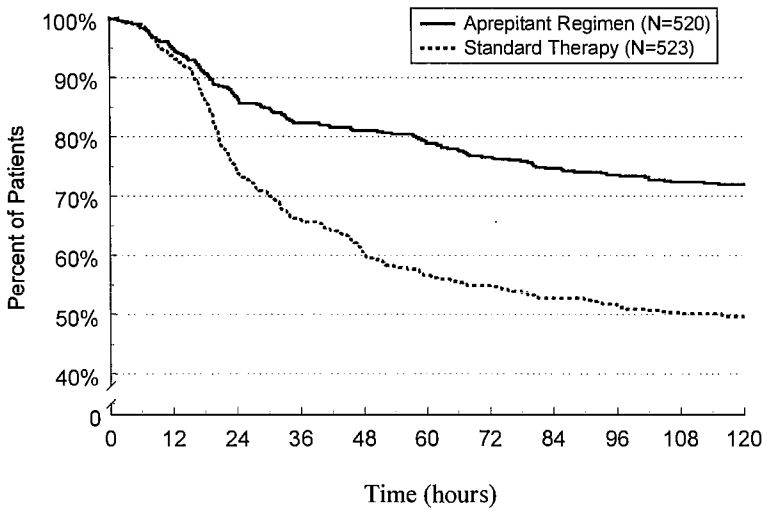
Table 1
Percent of patients receiving Highly Emetogenic Chemotherapy responding by treatment group and phase — Cycle 1

COMPOSITE MEASURES	Aprepitant regimen (N= 521)† %	Standard therapy (N= 524)† %	Differences* %	(95 % CI)
Complete response (no emesis and no rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	67.7	47.8	19.9	(14.0, 25.8)
0-24 hours	86.0	73.2	12.7	(7.9, 17.6)
25-120 hours	71.5	51.2	20.3	(14.5, 26.1)
INDIVIDUAL MEASURES				
No emesis (no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	71.9	49.7	22.2	(16.4, 28.0)
0-24 hours	86.8	74.0	12.7	(8.0, 17.5)
25-120 hours	76.2	53.5	22.6	(17.0, 28.2)
No significant nausea (maximum VAS <25 mm on a scale of 0-100 mm)				
Overall (0-120 hours)	72.1	64.9	7.2	(1.6, 12.8)
25-120 hours	74.0	66.9	7.1	(1.5, 12.6)

* The confidence intervals were calculated with no adjustment for gender and concomitant chemotherapy, which were included in the primary analysis of odds ratios and logistic models.
† One patient in the Aprepitant regimen only had data in the acute phase and was excluded from the overall and delayed phase analyses; one patient in the Standard regimen only had data in the delayed phase and was excluded from the overall and acute phase analyses.

The estimated time to first emesis in the combined analysis is depicted by the Kaplan-Meier plot in Figure 1.

Figure 1
Percent of patients receiving Highly Emetogenic Chemotherapy who remain emesis free over time – Cycle 1



Statistically significant differences in efficacy were also observed in each of the 2 individual studies.

In the same 2 clinical studies, 851 patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 5 additional cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles.

In a randomised, double-blind study in a total of 866 patients (864 females, 2 males) receiving chemotherapy that included cyclophosphamide 750-1,500 mg/m^2; or cyclophosphamide 500-1,500 mg/m^2 and doxorubicin (≤60 mg/m^2) or epirubicin (≤100 mg/m^2), aprepitant in combination with an ondansetron/dexamethasone regimen (see section 4.2) 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).

Efficacy was based on evaluation of the composite measure: complete response (defined as no emetic episodes and no use of rescue therapy) primarily during Cycle 1.

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

Table 2
Percent of patients responding by treatment group and phase —Cycle 1
Moderately Emetogenic Chemotherapy

COMPOSITE MEASURES	Aprepitant regimen (N= 433)† %	Standard therapy (N= 424) %	Differences* %	(95 % CI)
Complete response (no emesis and no rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	50.8	42.5	8.3	(1.6, 15.0)
0-24 hours	75.7	69.0	6.7	(0.7, 12.7)
25-120 hours	55.4	49.1	6.3	(-0.4, 13.0)
INDIVIDUAL MEASURES				
No emesis (no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	75.7	58.7	17.0	(10.8, 23.2)
0-24 hours	87.5	77.3	10.2	(5.1, 15.3)
25-120 hours	80.8	69.1	11.7	(5.9, 17.5)
No significant nausea (maximum VAS <25 mm on a scale of 0-100 mm)				
Overall (0-120 hours)	60.9	55.7	5.3	(-1.3, 11.9)
0-24 hours	79.5	78.3	1.3	(-4.2, 6.8)
25-120 hours	65.3	61.5	3.9	(-2.6, 10.3)

* The confidence intervals were calculated with no adjustment for age category (<55 years, ≥55 years) and investigator group, which were included in the primary analysis of odds ratios and logistic models.
† One patient in the Aprepitant regimen only had data in the acute phase and was excluded from the overall and delayed phase analyses.

In the same clinical study, 744 patients continued into the Multiple-Cycle extension for up to 3 additional cycles of chemotherapy. The efficacy of the aprepitant regimen was maintained during all cycles.

In a second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, clinical study, the aprepitant regimen was compared with standard therapy in 848 patients (652 females, 196 males) receiving a chemotherapy regimen that included any IV dose of oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamide IV (<1,500 mg/m^2); or cytarabine IV (>1 g/m^2). Patients receiving the aprepitant regimen were receiving chemotherapy for a variety of tumour types including 52 % with breast cancer, 21 % with gastrointestinal cancers including colorectal cancer, 13 % with lung cancer and 6 % with gynaecological cancers. The aprepitant regimen in combination with an ondansetron/dexamethasone regimen (see section 4.2) was

compared with standard therapy (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).

Efficacy was based on the evaluation of the following primary and key secondary endpoints: No vomiting in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy), evaluation of safety and tolerability of the aprepitant regimen for CINV, and complete response (defined as no vomiting and no use of rescue therapy) in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy). Additionally, no significant nausea in the overall period (0 to 120 hours post-chemotherapy) was evaluated as an exploratory endpoint, and in the acute and delayed phases as a post-hoc analysis.

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

Table 3
Percent of patients responding by treatment group and phase for Study 2 – Cycle 1
Moderately Emetogenic Chemotherapy

	Aprepitant regimen (N= 425) %	Standard therapy (N= 406) %	Differences* %	(95 % CI)
Complete response (no emesis and no rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	68.7	56.3	12.4	(5.9, 18.9)
0-24 hours	89.2	80.3	8.9	(4.0, 13.8)
25-120 hours	70.8	60.9	9.9	(3.5, 16.3)
No emesis (no emetic episodes regardless of use of rescue therapy)				
Overall (0-120 hours)	76.2	62.1	14.1	(7.9, 20.3)
0-24 hours	92.0	83.7	8.3	(3.9, 12.7)
25-120 hours	77.9	66.8	11.1	(5.1, 17.1)
No significant nausea (maximum VAS <25 mm on a scale of 0-100 mm)				
Overall (0-120 hours)	73.6	66.4	7.2	(1.0, 13.4)
0-24 hours	90.9	86.3	4.6	(0.2, 9.0)
25-120 hours	74.9	69.5	5.4	(-0.7, 11.5)

*The confidence intervals were calculated with no adjustment for gender and region, which were included in the primary analysis using logistic models.
The benefit of aprepitant combination therapy in the full study population was mainly driven by the results observed in patients with poor control with the standard regimen such as in women, even though the results were numerically better regardless of age, tumour type or gender. Complete response to the aprepitant regimen and standard therapy, respectively, was reached in 209/324 (65 %) and 161/320 (50 %) in women and 83/101 (82 %) and 68/87 (78 %) of men.

1-day regimen of IVEMEND 150 mg
In a randomized, parallel, double-blind, active-controlled study, IVEMEND 150 mg (N=1,147) was compared with a 3-day aprepitant regimen (N=1,175) in patients receiving a HEC regimen that included cisplatin (≥70 mg/m^2). The fosaprepitant regimen consisted of fosaprepitant 150 mg on Day 1 in combination with ondansetron 32 mg IV on Day 1 and dexamethasone 12 mg on Day 1, 8 mg on Day 2, and 8 mg twice daily on Days 3 and 4. The aprepitant regimen consisted of aprepitant 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 daily on Days 2 through 4. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo, and dexamethasone placebo (in the evenings on Days 3 and 4) were used to maintain blinding (see section 4.2). Although a 32 mg intravenous dose of ondansetron was used in clinical trials, this is no longer the recommended dose. See the product information for the selected 5-HT$_3$ antagonist for appropriate dosing information.

Efficacy was based on evaluation of the following composite measures: complete response in both the overall and delayed phases and no vomiting in the overall phase. IVEMEND 150 mg was shown to be

non-inferior to that of the 3-day regimen of aprepitant. A summary of the primary and secondary endpoints is shown in Table 4.

Table 4
Percent of patients receiving Highly Emetogenic Chemotherapy responding by treatment group and phase — Cycle 1

ENDPOINTS*	Fosaprepitant regimen (N =1,106) ** %	Aprepitant regimen (N =1,134) ** %	Difference† (95 % CI)
Complete response‡			
Overall§	71.9	72.3	-0.4 (-4.1, 3.3)
Delayed phase§§	74.3	74.2	0.1 (-3.5, 3.7)
No vomiting			
Overall§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*Primary endpoint is bolded.
**N: Number of patients included in the primary analysis of complete response.
†Difference and confidence interval (CI) were calculated using the method proposed by Miettinen and Nurminen and adjusted for Gender.
‡Complete response = no vomiting and no use of rescue therapy.
§Overall = 0 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.
§§Delayed phase = 25 to 120 hours post-initiation of cisplatin chemotherapy.

Paediatric population
Studies evaluating the use of fosaprepitant in paediatric patients are on-going (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Fosaprepitant, a prodrug of aprepitant, when administered intravenously is rapidly converted to aprepitant. Plasma concentrations of fosaprepitant are below quantifiable levels within 30 minutes of the completion of infusion.

Aprepitant after fosaprepitant administration
Following a single intravenous 150-mg dose of fosaprepitant administered as a 20-minute infusion to healthy volunteers, the mean $AUC_{0-\infty}$ of aprepitant was 35.0 µg•hr/ml and the mean maximal aprepitant concentration was 4.01 µg/ml.

Distribution
Aprepitant is highly protein bound, with a mean of 97 %. The geometric mean volume of distribution at steady state (Vd_{ss}) of aprepitant estimated from a single 150 mg intravenous dose of fosaprepitant is approximately 82 l in humans.

Biotransformation
Fosaprepitant was rapidly converted to aprepitant in *in vitro* incubations with liver preparations from humans. Furthermore, fosaprepitant underwent rapid and nearly complete conversion to aprepitant in S9 preparations from other human tissues including kidney, lung and ileum. Thus, it appears that the conversion of fosaprepitant to aprepitant can occur in multiple tissues. In humans, fosaprepitant administered intravenously was rapidly converted to aprepitant within 30 minutes following the end of infusion.

Aprepitant undergoes extensive metabolism. In healthy young adults, aprepitant accounts for approximately 19 % of the radioactivity in plasma over 72 hours following a single intravenous administration 100 mg dose of [^{14}C]- fosaprepitant, a prodrug for aprepitant, indicating a substantial

presence of metabolites in the plasma. Twelve metabolites of aprepitant have been identified in human plasma. The metabolism of aprepitant occurs largely via oxidation at the morpholine ring and its side chains and the resultant metabolites were only weakly active. *In vitro* studies using human liver microsomes indicate that aprepitant is metabolised primarily by CYP3A4 and potentially with minor contribution by CYP1A2 and CYP2C19.

All metabolites observed in urine, faeces and plasma following an intravenous 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant dose were also observed following an oral dose of [^{14}C]-aprepitant. Upon conversion of 245.3 mg of fosaprepitant dimeglumine (equivalent to 150 mg fosaprepitant) to aprepitant, 23.9 mg of phosphoric acid and 95.3 mg of meglumine are liberated.

Elimination

Aprepitant is not excreted unchanged in urine. Metabolites are excreted in urine and via biliary excretion in faeces. Following a single intravenously administered 100 mg dose of [^{14}C]- fosaprepitant to healthy subjects, 57 % of the radioactivity was recovered in urine and 45 % in faeces.

The pharmacokinetics of aprepitant is non-linear across the clinical dose range. The terminal half-life of aprepitant following a 150 mg intravenous dose of fosaprepitant was approximately 11 hours. The geometric mean plasma clearance of aprepitant following a 150 mg intravenous dose of fosaprepitant was approximately 73 ml/min.

Pharmacokinetics in special populations

Fosaprepitant pharmacokinetics has not been evaluated in special populations. No clinically relevant differences in aprepitant pharmacokinetics is expected due to age and gender.

Hepatic impairment: Fosaprepitant is metabolized in various extrahepatic tissues; therefore hepatic impairment is not expected to alter the conversion of fosaprepitant to aprepitant. Mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) does not affect the pharmacokinetics of aprepitant to a clinically relevant extent. No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. Conclusions regarding the influence of moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) on aprepitant pharmacokinetics cannot be drawn from available data. There are no clinical or pharmacokinetic data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal impairment: A single 240 mg dose of oral aprepitant was administered to patients with severe renal impairment (CrCl< 30 ml/min) and to patients with end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis.

In patients with severe renal impairment, the $AUC_{0-\infty}$ 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 haemodialysis, the $AUC_{0-\infty}$ 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 aprepitant was not significantly affected in patients with renal impairment compared with healthy subjects. Haemodialysis 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 dose adjustment is necessary for patients with renal impairment or for patients with ESRD undergoing haemodialysis.

Relationship between concentration and effect

Positron emission tomography (PET) imaging studies, using a highly specific NK_1-receptor tracer, in healthy young men administered a single intravenous dose of 150 mg fosaprepitant (N=8) demonstrated brain NK_1 receptor occupancy of ≥100 % at $T_{max,}$ and 24 hours, ≥97 % at 48 hours, and between 41 % and 75 % at 120 hours, following dosing. Occupancy of brain NK_1 receptors, in this study, correlate well with aprepitant plasma concentrations.

5.3 Pre-clinical safety data

Pre-clinical data obtained with intravenous administration of fosaprepitant and oral administration of aprepitant reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose toxicity, genotoxicity (including *in vitro* tests), and toxicity to reproduction. In laboratory animals, fosaprepitant in non-commercial formulations caused vascular toxicity and hemolysis at concentrations below 1 mg/ml and higher, dependent on the formulation. In human washed blood cells also evidence of hemolysis was found with non-commercial formulations at fosaprepitant concentrations of 2.3 mg/ml and higher, although tests in human whole blood were negative. No hemolysis was found with the commercial formulation up to a fosaprepitant concentration of 1 mg/ml in human whole blood and washed human erythrocytes.

Carcinogenic potential in rodents was only investigated with orally administered aprepitant. However, it should be noted that the value of the toxicity studies carried out with rodents, rabbit and monkey, including the reproduction toxicity studies, are limited since systemic exposures to fosaprepitant and aprepitant were only similar or even lower than therapeutic exposure in humans. In the performed safety pharmacology and repeated dose toxicity studies with dogs, fosaprepitant C_{max} and aprepitant AUC values were up to 3 times and 40 times, respectively, higher than clinical values.

In rabbits, IVEMEND caused initial transient local acute inflammation following paravenous, subcutaneous and intramuscular administration. At the end of the follow-up period (post-dose day 8), up to slight local subacute inflammation was noted following paravenous and intramuscular administration and additional up to moderate focal muscle degeneration/necrosis with muscle regeneration following intramuscular administration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium edetate (E386)
Polysorbate 80 (E433)
Lactose anhydrous
Sodium hydroxide (E524) (for pH adjustment) and/or
Hydrochloric acid diluted (E507) (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

IVEMEND is incompatible with any solutions containing divalent cations (e.g., Ca^{2+}, Mg^{2+}), including Hartman's and lactated Ringer's solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf-life

2 years.

After reconstitution and dilution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml Type I clear glass vial with a chlorobutyl or bromobutyl rubber stopper and an aluminum seal with a grey plastic flip off cap.

Pack sizes: 1 or 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

IVEMEND must be reconstituted and then diluted prior to administration.

Preparation of IVEMEND 150 mg for intravenous administration:

1. Inject 5 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into the vial. Assure that sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection is added to the vial along the vial wall in order to prevent foaming. Swirl the vial gently. Avoid shaking and jetting sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into the vial.

2. Prepare an infusion bag filled with **145 ml** of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection (for example, by removing 105 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection from a 250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection infusion bag).

3. Withdraw the entire volume from the vial and transfer it into an infusion bag containing 145 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection to **yield a total volume of 150 ml.** Gently invert the bag 2-3 times.

The medicinal product must not be reconstituted or mixed with solutions for which physical and chemical compatibility has not been established (see section 6.2).

The appearance of the reconstituted solution is the same as the appearance of the diluent.

The reconstituted and diluted medicinal product should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration.

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/07/437/003
EU/1/07/437/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 January 2008
Date of latest renewal: 11 January 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion
Fosaprepitant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains fosaprepitant dimeglumine equivalent to 150 mg fosaprepitant, which corresponds to 130.5 mg of aprepitant. After reconstitution and dilution 1 ml of solution contains 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium edetate, polysorbate 80, lactose anhydrous, NaOH and/or HCl diluted (for pH adjustment).
See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder for solution for infusion
1 vial
10 vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Single use only.
Use of oral aprepitant not required
Read the package leaflet before use.
Intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

After reconstitution and dilution: 24 hours at 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/437/003 1 x 1 vial
EU/1/07/437/004 1 x 10 vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IVEMEND 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion
Fosaprepitant
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion
fosaprepitant

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What IVEMEND is and what it is used for
2. What you need to know before you use IVEMEND
3. How to use IVEMEND
4. Possible side effects
5. How to store IVEMEND
6. Contents of the pack and other information

1. What IVEMEND is and what it is used for

IVEMEND contains the active substance fosaprepitant which is converted to aprepitant in your body. It belongs to a group of medicines called "neurokinin 1 (NK_1) receptor antagonists". The brain has a specific area that controls nausea and vomiting. IVEMEND works by blocking signals to that area, thereby reducing nausea and vomiting. IVEMEND is used in adults **in combination with other medicines** to prevent nausea and vomiting caused by chemotherapy (cancer treatment) containing cisplatin (a strong trigger of nausea and vomiting) and with chemotherapy that is a moderate trigger of nausea and vomiting (such as cyclophosphamide, doxorubicin or epirubicin).

2. What you need to know before you use IVEMEND

Do not use IVEMEND:
- if you are allergic to fosaprepitant, aprepitant, or to polysorbate 80 or any of the other ingredients (listed in section 6).
- with medicines containing pimozide (used to treat psychiatric illnesses), terfenadine and astemizole (used for hay fever and other allergic conditions), cisapride (used for treating digestive problems). Tell your doctor if you are taking these medicines since your treatment must be modified before you start using IVEMEND.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before using IVEMEND.

Before treatment with IVEMEND, tell your doctor if you have liver disease because your liver is important in breaking down the medicine in your body. Your doctor may therefore have to monitor the condition of your liver.

Children and adolescents
IVEMEND is not for use in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and IVEMEND
IVEMEND can affect other medicines both during and after treatment with IVEMEND. There are some medicines that should not be taken with IVEMEND (such as pimozide, terfenadine, astemizole, and cisapride) or that require a dose adjustment (see also 'Do not use IVEMEND').

The effects of IVEMEND or other medicines might be influenced if you take IVEMEND together with other medicines including those listed below. Please talk to your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- birth control medicines which can include birth control pills, skin patches, implants, and certain Intrauterine devices (IUDs) that release hormones may not work adequately when taken together with IVEMEND. Another or additional non-hormonal form of birth control should be used during treatment with IVEMEND and for up to 2 months after using IVEMEND,
- cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus (immunosuppressants),
- alfentanil, fentanyl (used to treat pain),
- quinidine (used to treat an irregular heart beat),
- irinotecan, etoposide, vinorelbine, ifosfamide (medicines used to treat cancer),
- medicines containing ergot alkaloid derivatives such as ergotamine and diergotamine (used for treating migraines),
- warfarin, acenocoumarol (blood thinners; blood tests may be required),
- rifampicin, clarithromycin, telithromycin (antibiotics used to treat infections),
- phenytoin (a medicine used to treat seizures),
- carbamazepine (used to treat depression and epilepsy),
- midazolam, triazolam, phenobarbital (medicines used to produce calmness or help you sleep),
- St. John's Wort (an herbal preparation used to treat depression),
- protease inhibitors (used to treat HIV infections),
- ketoconazole (except shampoo), itraconazole, voriconazole, posaconazole (antifungals),
- nefazodone (used to treat depression),
- diltiazem (a medicine used to treat high blood pressure),
- corticosteroids (such as dexamethasone),
- anti-anxiety medicines (such as alprazolam), and
- tolbutamide (a medicine used to treat diabetes)

Tell your doctor about any other medicines or herbal medicines you are taking, have recently taken, or might take.

Pregnancy and breast-feeding
You should not use IVEMEND during pregnancy unless clearly necessary. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before receiving this medicine.

For information regarding birth control, see 'Other medicines and IVEMEND'.

It is not known whether IVEMEND is excreted in human milk; therefore, breast-feeding is not recommended during treatment with IVEMEND. It is important that you tell your doctor if you are breast-feeding or are planning to breast-feed before receiving IVEMEND.

Driving and using machines
It should be taken into account that some people get dizzy and get sleepy after using IVEMEND. If you get dizzy or get sleepy, you should avoid driving or using machines after using IVEMEND (see 'Possible side effects').

IVEMEND contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

3. How to use IVEMEND

The recommended dose of IVEMEND is 150 mg fosaprepitant on Day 1 (day of chemotherapy).

The powder is reconstituted and diluted before use. The solution for infusion is given to you by a health care professional, such as a doctor or nurse, via an intravenous infusion (a drip) approximately 30 minutes before you start your chemotherapy treatment. Your doctor will ask you to take other medicines including a corticosteroid (such as dexamethasone) and a '$5HT_3$ antagonist' (such as ondansetron) for preventing nausea and vomiting. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking IVEMEND and see a doctor immediately if you notice any of the following side effects, which may be serious, and for which you may need urgent medical treatment:
- Hives, rash, itching, difficulty breathing or swallowing (frequency not known, cannot be estimated from the available data); these are signs of an allergic reaction.

Other side effects that have been reported are listed below.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) are:
- constipation, indigestion,
- headache,
- tiredness,
- loss of appetite,
- hiccups,
- increased amount of liver enzymes in your blood.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people) are:
- dizziness, sleepiness,
- acne, rash,
- anxiousness,
- burping, nausea, vomiting, heartburn, stomach pain, dry mouth, passing wind,
- increased painful or burning urination,
- weakness, generally feeling unwell,
- reddening of the face/skin, hot flush,
- fast or irregular heartbeats, blood pressure increased,
- fever with increased risk of infection, lowering of red blood cells,
- infusion site pain, infusion-site redness, infusion-site itching, infusion site vein inflammation.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people) are:
- difficulty thinking, lack of energy, taste disturbance,
- sensitivity of the skin to sun, excessive sweating, oily skin, sores on skin, itching rash, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (rare severe skin reaction),
- euphoria (feeling of extreme happiness), disorientation,
- bacterial infection, fungal infection,
- severe constipation, stomach ulcer, inflammation of the small intestine and colon, sores in mouth, bloating,
- frequent urination, passing more urine than normal, presence of sugar or blood in urine,
- chest discomfort, swelling, change in the manner of walking,

- cough, mucus in back of throat, throat irritation, sneezing, sore throat,
- eye discharge and itching,
- ringing in the ear,
- muscle spasms, muscle weakness,
- excessive thirst,
- slow heartbeat, heart and blood vessel disease,
- lowering of white blood cells, low sodium levels in the blood, weight loss,
- hardening of site of infusion.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IVEMEND

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The first 2 numbers indicate the month; the next 4 numbers indicate the year.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

The reconstituted and diluted solution is stable for 24 hours at 25°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or house hold waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What IVEMEND contains
- The active substance is fosaprepitant. Each vial contains fosaprepitant dimeglumine equivalent to 150 mg fosaprepitant. After reconstitution and dilution 1 ml of solution contains 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).
- The other ingredients are: disodium edetate (E386), polysorbate 80 (E433), lactose anhydrous, sodium hydroxide (E524) (for pH adjustment) and/or hydrochloric acid diluted (E507) (for pH adjustment).

What IVEMEND looks like and contents of the pack
IVEMEND is a white to off-white powder for solution for infusion.

The powder is contained in a clear glass vial with a rubber stopper and an aluminum seal with a grey plastic flip off cap.

Each vial contains 150 mg of fosaprepitant. Pack sizes: 1 or 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

Manufacturer
Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Instructions of how to reconstitute and dilute IVEMEND 150 mg

1. Inject 5 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into the vial. Assure that sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection is added to the vial along the vial wall in order to prevent foaming. Swirl the vial gently. Avoid shaking and jetting sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into the vial.

2. Prepare an infusion bag filled with **145 ml** of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection (for example, by removing 105 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection from a 250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection infusion bag).

3. Withdraw the entire volume from the vial and transfer it into an infusion bag containing 145 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection to **yield a total volume of 150 ml**. Gently invert the bag 2-3 times (see 'How to use IVEMEND').

The reconstituted and diluted final solution is stable for 24 hours at 25°C.

Parenteral medicines should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration whenever solution and container permit.

The appearance of the reconstituted solution is the same as the appearance of the diluent.

Annex IV

Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR for Ivemend, the scientific conclusions of PRAC are as follows:

During the process of evaluating a signal of encephalopathy, it was noted that more than 50% of the encephalopathy cases were due to a potential drug-drug interaction between aprepitant and ifosfamide. Due to this new signal, the MAH has initiated a cumulative review of cases in which ifosfamide was co-administered with aprepitant. The available scientific information suggests that drug-drug interactions may lead to altered ifosfamide metabolism through enzyme induction or competition. Aprepitant is a substrate, a weak-to-moderate (dose-dependent) inhibitor, and a mild/modest inducer of CYP3A4. As a moderate inhibitor of CYP3A4 at a dose of 125 mg/80 mg, aprepitant may increase plasma concentrations of concomitantly administered oral medications that are metabolized through CYP3A4. Accordingly, the MAH has opened a new signal evaluation for drug-drug interaction.

The post-marketing data and available data suggest a possible drug-drug interaction between ifosfamide and aprepitant that may contribute to the observed neurotoxicity.

Based on the presented data including review of literature, the Drug Interaction Section of the product will be revised to include information regarding a possible drug-drug interaction between aprepitant and ifosfamide.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation

On the basis of the scientific conclusions for Ivemend, the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product containing the active substance fosaprepitant is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CHMP recommends that the terms of the Marketing Authorisation should be varied.

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

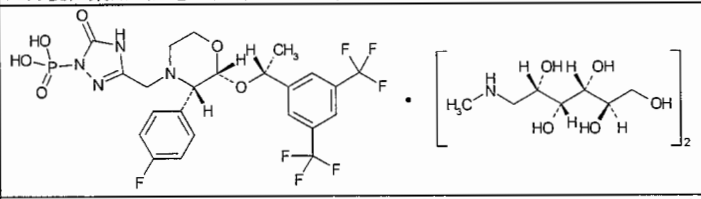
ホスアプレピタント及び現在，国内で小児を対象に使用されている抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐を効能・効果とした主な同種同効品として，アプレピタント，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン，オンダンセトロン，インジセトロン，ラモセトロン，アザセトロン，パロノセトロン），デキサメタゾンを表 1.7-1～表 1.7-9 に示す．このうち，小児適応を有するのは，アプレピタント，グラニセトロン及びオンダンセトロンである．

表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ホスアプレピタント）……3
表 1.7-2　同種同効品一覧表（アプレピタント）……7
表 1.7-3　同種同効品一覧表（グラニセトロン）……11
表 1.7-4　同種同効品一覧表（オンダンセトロン）……15
表 1.7-5　同種同効品一覧表（インジセトロン）……19
表 1.7-6　同種同効品一覧表（ラモセトロン）……21
表 1.7-7　同種同効品一覧表（アザセトロン）……24
表 1.7-8　同種同効品一覧表（パロノセトロン）……27
表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）……29

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ホスアプレピタント）

一般的名称	注射用ホスアプレピタントメグルミン
販売名	プロイメンド点滴静注用 150 mg
会社名	小野薬品工業株式会社（製造販売元）
承認年月日	2011 年 9 月 26 日
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	注射用ホスアプレピタントメグルミン：注射剤（バイアル）・1 バイアル中ホスアプレピタントとして 150 mg（1 バイアル中の含量 157.5 mg　本品は注射液吸引時の損失を考慮して，過量充填されている．）
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 ・成人及び 12 歳以上の小児 他の制吐剤との併用において，通常，成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する． ・生後 6 か月以上 12 歳未満の小児 他の制吐剤との併用において，通常，生後 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして体重 1 kg あたり 3.0 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．ただし，ホスアプレピタントとして成人及び 12 歳以上の小児の通常の用量である 150 mg を超えないこと． 用法・用量に関連する使用上の注意 （1）本剤は，原則としてコルチコステロイド及び 5-HT_3 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-HT_3 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，本剤又は活性本体アプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること．（「相互作用」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） （2）本剤は，投与速度の増加及び投与濃度の上昇により，注射部位障害が発現しやすくなるため，本剤 1 バイアル（ホスアプレピタントとして 150 mg）を 5 mL の生理食塩液で溶解し，下記のとおり点滴静注すること．（「適用上の注意」の項参照） **・成人及び 12 歳以上の小児** 最終容量が 100～250 mL（最終濃度として 0.6～1.5 mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて点滴静注する． **・生後 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児** 体重 1 kg あたり 3.0 mg に相当する量を最終濃度が 0.6～1.5 mg/mL となるように生理食塩液で希釈し，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前に 60 分間かけて点滴静注する．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）本剤の成分又はアプレピタントに対し過敏症の既往歴のある患者 （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（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝障害患者［本剤の活性本体アプレピタントは主として肝で代謝されるため，血中濃度が過度に上昇するおそれがある．また，重度肝機能不全（Child-Pugh スコア＞9）患者での使用経験はない．（「薬物動態」の項参照）］ 2．重要な基本的注意 （1）本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 に対する用量依存的阻害作用を有し，抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため，十分注意して投与すること．（「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）

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ホスアプレピタント）（続き 1）

使用上の注意（続き）

(3) 潮紅，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等のショック，アナフィラキシーを起こすことがあるため，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 の基質であり，軽度から中程度の CYP3A4 阻害（用量依存的）及び誘導作用を有し，CYP2C9 の誘導作用も有する．（「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 1 mg，3 mg，細粒 1%	左記薬剤の血中濃度上昇により，QT 延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある．	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的な CYP3A4 阻害作用によって，左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり，重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある．

(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）	本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 の基質であるため，CYP3A4 活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する場合がある．
ジルチアゼム	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）	本剤の活性本体アプレピタント及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される．
CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン等）	本剤の作用が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）	本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 の基質であるため，これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある．
CYP3A4 で代謝される薬剤（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン，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）	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的な CYP3A4 阻害作用によって，これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある．
CYP2C9 で代謝される薬剤（ワルファリン，トルブタミド，フェニトイン等）	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）	本剤の活性本体アプレピタントの CYP2C9 誘導作用により，これらの薬剤の代謝が促進される場合がある．
ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）	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，本剤の活性本体アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている．

4. 副作用

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において，174 例中 46 例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは便秘 16 例（9.2%），ALT(GPT)上昇 12 例（6.9%），しゃっくり 10 例（5.7%），注入部位疼痛・滴下投与部位痛 9 例（5.2%），AST(GOT)上昇 8 例（4.6%），γ - GTP 上昇 6 例（3.4%），尿蛋白 5 例（2.9%）及び注入部位紅斑 4 例（2.3%）等であった．（承認時）

〈小児〉

生後 6 ヵ月以上 18 歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において，27 例中 4 例(14.8%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは上腹部痛 1 例（3.7%），リンパ球数減少 1 例（3.7%），尿中ブドウ糖陽性 1 例（3.7%），頭痛 1 例（3.7%），しゃっくり 1 例（3.7%）であった．（用法・用量追加時）

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ホスアプレピタント）（続き 2）

使用上の注意（続き）

(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，瘙痒感，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) ショック，アナフィラキシー

ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明※）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，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

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

※：頻度不明はアプレピタントでの報告，本剤の自発報告又は海外の臨床試験での報告による．

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，健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度（AUC，Cmax）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告（「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回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，本剤の活性本体アプレピタントはラット，ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている．〕

(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．〔ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは乳汁中に移行することが報告されている．〕

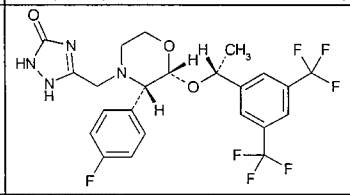
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ホスアプレピタント）（続き 3）

使用上の注意 （続き）	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児又は生後 6 ヵ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない（生後 6 ヵ月未満の乳児等に対する使用経験がない）．（「臨床成績」の項参照） 8. 適用上の注意 (1) 投与経路： 本剤は静脈内投与にのみ使用し，筋肉内投与又は皮下投与しないこと． (2) 調 製 時： 1) 本剤 1 バイアル（ホスアプレピタントとして 150 mg）を 5 mL の生理食塩液で溶解すること．溶解時は，泡立つため 2～3 回静かに転倒混和すること． 2) 本剤は非臨床試験（*in vitro*）において 1.5 mg/mL を超える濃度で溶血が報告されているので，最終濃度として 0.6～1.5 mg/mL となるよう生理食塩液で調製すること．調製した輸液は 2～3 回静かに転倒混和すること． 3) 乳酸リンゲル液等，2 価陽イオン（Ca^{2+}，Mg^{2+}等）を含む溶液との配合変化を起こすことが確認されているので，混合しないこと． 9. その他の注意 (1) 本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの 2 年間投与がん原性試験において，雌雄ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加，雄ラットの 125 mg/kgl 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/kg 1 日 2 回投与群及び雌ラットの 5 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雌ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある． マウスの 2 年間投与がん原性試験において，雌マウスの 500 mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雄マウスの 1,000 mg/kg/日群以上及び雌マウスの 500 mg/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． (2) 新生児の雌雄イヌに 4 週間反復静脈内投与したところ，4 mg/kg 投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，体重増加抑制，6 mg/kg 投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化，体重増加抑制が認められたが，組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある． また，本剤の活性本体アプレピタントを新生児の雌雄ラットに 7 週間反復経口投与したところ，10 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で包皮分離の遅延及び膣開口の早期化が認められたが，これら動物の生殖行動，受胎能力，妊娠機能，生殖器の病理学的検査において変化はなく，生殖能への影響はなかったとの報告がある．
添付文書の 作成年月日	（申請中）
備考	－

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-2　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 125 mg イメンド®カプセル 80 mg 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	2009 年 10 月 16 日 2012 年 6 月 22 日（小児）
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	イメンドカプセル 125 mg：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 80 mg：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 カプセル及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，成人及び 12 歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125 mg を，2 日目以降は 80 mg 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，成人では 5 日間を超えて，12 歳以上の小児では 3 日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない．（「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-HT_3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-HT_3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) 本剤の成分又はホスアプレピタントメグルミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (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（次の患者には慎重に投与すること） 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） (3) 潮紅，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等のショック，アナフィラキシーを起こすことがあるため，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アプレピタント）（続き 1）

使用上の注意（続き）

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 1 mg，3 mg，細粒 1%	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．

(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 カ月間は，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

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された臨床試験において，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）

〈小児〉

12 歳以上 18 歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において，22 例中 7 例（31.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは血小板数減少 4 例（18.2%），白血球数減少 4 例（18.2%），好中球数減少 4 例（18.2%），リンパ球数減少 4 例（18.2%）等であった．（用法・用量追加時）

(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，瘙痒感，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．

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アプレピタント）（続き 2）

使用上の注意（続き）

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）ショック，アナフィラキシー
ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明※）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，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

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

※：頻度不明は自発報告又は海外の臨床試験での報告による．

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回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 12 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（12 歳未満の小児等に対する使用経験がない）．（「臨床成績」の項参照）

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．）

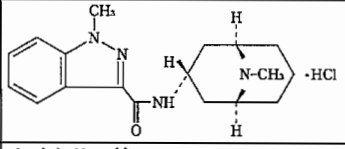
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アプレピタント）（続き 3）

使用上の注意（続き）	9. その他の注意 (1) ラットの 2 年間投与がん原性試験において，雌雄ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加，雄ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加，雄ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群及び雌ラットの 5 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雌ラットの 125 mg/kg 1 日 2 回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある． また，マウスの 2 年間投与がん原性試験において，雌マウスの 500 mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雄マウスの 1,000 mg/kg/日群以上及び雌マウスの 500 mg/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． (2) 新生児の雌雄ラットに 7 週間反復経口投与したところ，10 mg/kg1 日 2 回投与群以上で包皮分離の遅延及び膣開口の早期化が認められたが，これら動物の生殖行動，受胎能力，妊娠機能，生殖器の病理学的検査において変化はなく，生殖能への影響はなかったとの報告がある． また，本剤の水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントを新生児の雌雄イヌに 4 週間反復静脈内投与したところ，4 mg/kg 投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，体重増加抑制，6 mg/kg 投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化，体重増加抑制が認められたが，組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある．
添付文書の作成年月日	2015 年 8 月改訂（第 7 版）
備考	—

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-3　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：カイトリル錠 1 mg，カイトリル錠 2 mg，カイトリル細粒 0.4% グラニセトロン塩酸塩注射液：カイトリル注 1 mg，カイトリル注 3 mg，カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/50 mL，カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/100 mL
販売名	カイトリル®錠 1 mg　カイトリル®錠 2 mg　カイトリル®細粒 0.4% カイトリル®注 1 mg　カイトリル®注 3 mg　カイトリル®点滴静注バッグ 3 mg/50 mL　カイトリル®点滴静注バッグ 3 mg/100 mL
会社名	中外製薬株式会社（製造販売元）
承認年月日	カイトリル錠 1 mg：1995 年 6 月 30 日 カイトリル錠 2 mg：1997 年 12 月 18 日 カイトリル細粒 0.4%：2006 年 1 月 30 日（旧販売名「カイトリル細粒」として：1995 年 6 月 30 日） カイトリル注 1 mg：2005 年 2 月 24 日（旧販売名「カイトリル注射液」として：2000 年 7 月 3 日） カイトリル注 3 mg：2005 年 2 月 24 日（旧販売名「カイトリル注射液」として：1992 年 1 月 21 日） カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/50 mL：2010 年 1 月 15 日 カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/100 mL：2009 年 12 月 15 日（旧販売名「カイトリル点滴静注用 3 mg バッグ」として：2005 年 11 月 17 日）
再審査年月日 再評価年月日	カイトリル錠 1 mg，カイトリル錠 2 mg，カイトリル細粒 0.4%：2004 年 3 月 23 日 カイトリル注 1 mg，カイトリル注 3 mg： 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）；2003 年 11 月 26 日，2006 年 3 月 3 日（小児への用法・用量追加）， 造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（TBI）に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）；2006 年 3 月 3 日 カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/50 mL，カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/100 mL：— —
規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	カイトリル錠 1 mg： 三角形のフィルムコーティング錠・1 錠中グラニセトロン塩酸塩 1.12 mg（グラニセトロンとして 1 mg） カイトリル錠 2 mg： 三角形のフィルムコーティング錠・1 錠中グラニセトロン塩酸塩 2.23 mg（グラニセトロンとして 2 mg） カイトリル細粒 0.4%： 細粒剤・グラニセトロン塩酸塩 2.23 mg（0.5 g 分包中）（グラニセトロンとして 2 mg） カイトリル注 1 mg： 注射剤・1 アンプル（1 mL）中グラニセトロン塩酸塩 1.12 mg（グラニセトロンとして 1 mg） カイトリル注 3 mg： 注射剤・1 アンプル（3 mL）中グラニセトロン塩酸塩 3.35 mg（グラニセトロンとして 3 mg） カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/50 mL： 注射剤（バッグ）・1 バッグ 50 mL 中グラニセトロン塩酸塩 3.35 mg（グラニセトロンとして 3 mg） カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/100 mL： 注射剤（バッグ）・1 バッグ 100 mL 中グラニセトロン塩酸塩 3.35 mg（グラニセトロンとして 3 mg）
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）投与及び放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐） 効能・効果に関連する使用上の注意 1. 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）に対して使用する場合は，強い悪心，嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与に限り使用すること． 2. 本剤を放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）に対して使用する場合は，強い悪心，嘔吐が生じる全身照射や上腹部照射等に限り使用すること． 用法・用量 錠剤，細粒： 通常，成人にはグラニセトロンとして 1 回 2 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-3　同種同効品一覧表（グラニセトロン）（続き 1）

<table>
<tr><td>効能・効果／
用法・用量
（続き）</td><td>注射剤：
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）
成人：通常，成人にはグラニセトロンとして 40μg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する．なお，年齢，症状により適宜増減するが，症状が改善されない場合には，40μg/kg を 1 回追加投与できる．
小児：通常，小児にはグラニセトロンとして 40μg/kg を 1 日 1 回点滴静注する．なお，年齢，症状により適宜増減するが，症状が改善されない場合には，40μg/kg を 1 回追加投与できる．
放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）
通常，成人にはグラニセトロンとして 1 回 40μg/kg を点滴静注する．なお，年齢，症状により適宜増減する．ただし，1 日 2 回投与までとする．
用法・用量に関連する使用上の注意
錠剤，細粒：
1. 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）に対して使用する場合は，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に投与し，癌化学療法の各クールにおける本剤の投与期間は 6 日間を目安とする．
2. 本剤を放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）に対して使用する場合は，放射線照射の 1 時間前に投与する．
注射剤：
1. 本剤を静注する場合は，緩徐に投与すること．
2. 放射線照射に伴う消化器症状に対して使用する場合は，放射線照射前に点滴静注する．なお，造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（TBI：Total Body Irradiation）に伴う消化器症状に対して使用する場合は，投与期間は 4 日間を目安とする．
3. バッグ品は，静脈内に点滴注射する．</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
細粒剤（アスパルテームに関する注意）：
フェニルケトン尿症の患者［細粒剤はアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する．］
バッグ品（生理食塩液に関する注意）：
(1) 心臓，循環器系機能障害のある患者［循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある．］
(2) 腎障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある．］
2. 重要な基本的注意
錠剤，細粒：
(1) 本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，本剤投与後観察を十分に行うこと．
(2) 抗悪性腫瘍剤投与後，本剤の効果が不十分で悪心，嘔吐が発現した場合には，他の制吐療法（注射剤の投与等）を考慮すること．
注射剤：
本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，本剤投与後観察を十分に行うこと．
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<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>
<tr><td>セロトニン作用薬
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）
MAO 阻害剤　等</td><td>セロトニン症候群（不安，焦燥，興奮，錯乱，発熱，発汗，頻脈，振戦，ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある．</td><td>セロトニン作用が増強するおそれがある．</td></tr>
</table>
4. 副作用
錠剤，細粒：
承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 4,556 例中 158 例（3.47%）に副作用が認められた．主な副作用は ALT（GPT）上昇 18 件（0.40%），AST（GOT）上昇 13 件（0.29%），肝機能障害 13 件（0.29%），便秘 11 件（0.24%），LDH 上昇 9 件（0.20%）等であった．（再審査終了時）
放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）では副作用発現頻度が明確となる試験等を国内では実施していない．
(1) 重大な副作用
ショック，アナフィラキシー（以上頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（瘙痒感，発赤，胸部苦悶感，呼吸困難，血圧低下等）があらわれるとの報告があるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（グラニセトロン）（続き 2）

使用上の注意（続き）

(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

	2%未満[注 1)]
過　敏　症	発疹
精神神経系	頭痛
消　化　器	便秘
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常
そ　の　他	発熱

注 1）発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく．

注射剤：
承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 11,852 例中 323 例（2.73%）に副作用が認められた．主な副作用は ALT（GPT）上昇 43 件（0.36%），肝機能障害 31 件（0.26%），AST（GOT）上昇 28 件（0.24%），頭痛 26 件（0.22%），発熱 24 件（0.20%）等であった．（再審査終了時）
放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）では副作用発現頻度が明確となる試験等を国内では実施していない．
(1) 重大な副作用
ショック，アナフィラキシー（以上頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（瘙痒感，発赤，胸部苦悶感，呼吸困難，血圧低下等）があらわれるとの報告があるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

	0.1～2%未満[注 1)]	0.1%未満[注 1)]
過　敏　症	発疹	発赤
精神神経系	頭痛	めまい，不眠
循　環　器		頻脈
消　化　器		便秘，下痢，腹痛，胃もたれ感
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常	
そ　の　他	発熱	全身倦怠感，顔面潮紅

注 1）発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく．

5．高齢者への投与
錠剤，細粒：
一般に，高齢者には副作用の発現に注意し，慎重に投与すること．なお，国内で実施された第 II 相及び第Ⅲ相臨床試験において，65 才以上の高齢者での副作用発現は 112 例中 3 例（発熱 1 例，頭痛 2 例）であった．
注射剤：
高齢者には副作用の発現に注意し，慎重に投与すること．
6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，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．
(2) ラットにおいて乳汁への移行がみられたとの報告があるので，授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること．
7．小児等への投与
錠剤，細粒：
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．
注射剤：
(1) 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）
低出生体重児，新生児，乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．
(2) 放射線照射に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．
8．適用上の注意
錠剤，細粒：
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．］

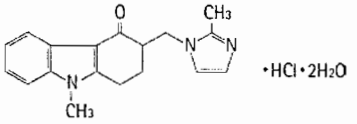
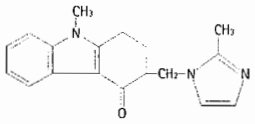
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-3　同種同効品一覧表（グラニセトロン）（続き 3）

使用上の注意（続き）	アンプル品及びバッグ品共通（調整時）： フロセミド注の原液及びジアゼパム注との配合は沈殿が生じる場合があるので，避けること． アンプル品（調製時）： アンプルカット時には，異物の混入を避けるため，エタノール綿等で清拭することが望ましい． バッグ品（投与時）： 患者の体重による適正な用量を遵守すること． 9．その他の注意 がん原性 マウス及びラットに 1，5，50 mg/kg を 2 年間経口投与し対照群と比較した．マウスでは 50 mg/kg 群の雄で肝細胞がん，50 mg/kg 群の雌で肝細胞腺腫の増加がみられた．また，ラットでは 5 mg/kg 以上群の雄及び 50 mg/kg 群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた．しかし，1 mg/kg 群（臨床用量の 25 倍に相当する）では，マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった．
添付文書の作成年月日	錠剤，細粒：2014 年 8 月改訂（第 18 版） 注射剤：2014 年 8 月改訂（第 22 版）
備考	注射剤：小児国内臨床試験（ONO-7847-03）標準治療薬

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-4　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：ゾフラン錠 2，ゾフラン錠 4 オンダンセトロン塩酸塩水和物シロップ：ゾフラン小児用シロップ 0.05% オンダンセトロン口腔内速溶錠：ゾフランザイディス 4 オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液：ゾフラン注 2，ゾフラン注 4
販売名	ゾフラン®錠 2　ゾフラン®錠 4　ゾフラン®小児用シロップ 0.05%　ゾフラン®ザイディス 4　ゾフラン®注 2　ゾフラン®注 4
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社（製造販売元）
承認年月日	ゾフラン錠 2，ゾフラン錠 4：1994 年 1 月 19 日 ゾフラン小児用シロップ 0.05%：2007 年 8 月 27 日（旧販売名「ゾフランシロップ」として）：1999 年 6 月 ゾフランザイディス 4：1999 年 12 月 24 日 ゾフラン注 2：1996 年 1 月 31 日 ゾフラン注 4：1994 年 1 月 19 日
再審査年月日 再評価年月日	ゾフラン錠 2，ゾフラン錠 4，ゾフラン注 2，ゾフラン注 4，ゾフランザイディス 4：2003 年 11 月 ゾフラン小児用シロップ 0.05%：2007 年 3 月 —
規制区分	劇薬，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）
化学構造式	ゾフラン錠 2　ゾフラン錠 4　ゾフラン小児用シロップ 0.05%　　ゾフランザイディス 4 ゾフラン注 2　ゾフラン注 4  
剤形・含量	ゾフラン錠 2： 　フィルムコート錠・1 錠中オンダンセトロン塩酸塩水和物 2.5 mg（オンダンセトロンとして 2 mg） ゾフラン錠 4： 　フィルムコート錠・1 錠中オンダンセトロン塩酸塩水和物 5 mg（オンダンセトロンとして 4 mg） ゾフラン小児用シロップ 0.05%： 　シロップ・1 mL 中オンダンセトロン塩酸塩水和物 0.624 mg（オンダンセトロンとして 0.5 mg） ゾフランザイディス 4： 　口腔内速溶錠・1 錠中オンダンセトロン 4 mg ゾフラン注 2： 　注射剤・1 アンプル 1 mL 中オンダンセトロン塩酸塩水和物 2.5 mg（オンダンセトロンとして 2 mg） ゾフラン注 4： 　注射剤・1 アンプル 2 mL 中オンダンセトロン塩酸塩水和物 5 mg（オンダンセトロンとして 4 mg）
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） 用法・用量 錠剤：通常，成人にはオンダンセトロンとして 1 回 4 mg，1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．また，効果不十分な場合には，同用量の注射液を投与できる． シロップ：通常，小児にはオンダンセトロンとして 1 回 2.5 mg/m^2（シロップとして 5 mL/m^2），1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減するが，最大 1 回 4 mg（シロップとして 8 mL）とする．また，効果不十分な場合には，同用量の注射液（2.5 mg/m^2）を投与できる． 口腔内速溶錠：通常，成人にはオンダンセトロンを 1 回 4 mg，1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増量する．また，効果不十分な場合には，同用量の注射液を投与できる．本剤は，通常，錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する． 注射剤： 成人：通常，成人にはオンダンセトロンとして 1 回 4 mg，1 日 1 回緩徐に静脈内投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．また，効果不十分な場合には，同用量を追加投与できる． 小児：通常，小児にはオンダンセトロンとして 1 回 2.5 mg/m^2，1 日 1 回緩徐に静脈内投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．また，効果不十分な場合には，同用量を追加投与できる．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 錠剤，シロップ，注射剤： （1）薬物過敏症の既往歴のある患者 （2）重篤な肝障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝されるので，血中濃度が上昇するおそれがある］

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-4　同種同効品一覧表（オンダンセトロン）（続き 1）

使用上の注意（続き）

口腔内速溶錠：
(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(2) 重篤な肝障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝されるので，血中濃度が上昇するおそれがある］
(3) フェニルケトン尿症の患者［本剤はアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する］

2. 重要な基本的注意

錠剤，注射剤：
(1) 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．
(2) 消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，投与後観察を十分に行うこと．

シロップ：
(1) 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．
(2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので，投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること．
(3) 消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，投与後観察を十分に行うこと．

口腔内速溶錠：
(1) 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．
(2) 消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，投与後観察を十分に行うこと．
(3) 本剤は口腔内で崩壊するが，口腔の粘膜から吸収されることはないため，唾液または水で飲み込むこと．

3. 相互作用

本剤は，肝チトクローム P-450（CYP3A4，CYP2D6 及び CYP1A2）で代謝される．

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 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある．	併用薬剤の CYP3A4 誘導作用により，本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある．
トラマドール	本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある．	本剤との併用によりトラマドールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある．

4. 副作用

錠剤：
承認時までの調査症例 379 例中，32 例（8.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，頭痛，頭重感 11 例（2.9%），便秘 6 例（1.6%），AST（GOT），ALT（GPT）上昇 4 例（1.1%）であった（承認時）．
使用成績調査 3360 例中，95 例（2.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，AST（GOT），ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常 54 例（1.6%）であった（再審査終了時）．

シロップ：
承認時までの調査症例 181 例中，副作用発現例は 3 例（1.7%）で，頭痛 1 例（0.6%），皮膚瘙痒 1 例（0.6%）等である．また，臨床検査値異常は，AST（GOT）上昇 1 例（0.6%），ALT（GPT）上昇 1 例（0.6%），Al-P 上昇 1 例（0.7%），総ビリルビン値上昇 1 例（0.6%）等であった（承認時）．
使用成績調査 169 例中，11 例（6.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，AST（GOT），総ビリルビン値上昇等を含む肝機能検査値異常 9 例（5.3%）であった．また，市販後臨床試験 90 例中，6 例（6.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，肝機能障害 4 例（4.4%）であった（再審査終了時）．

口腔内速溶錠：
承認時までの調査症例 542 例中，48 例（8.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，頭痛，頭重感 19 例（3.5%），AST（GOT），ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常 10 例（1.8%），便秘 6 例（1.1%）であった（錠剤及びザイディス承認時）．
ザイディスにおいては使用成績調査を行っていないが，ゾフラン錠の使用成績調査 3360 例中，95 例（2.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，AST（GOT），ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常 54 例（1.6%）であった（ゾフラン錠再審査終了時）．

注射剤：
承認時までの調査症例 918 例中，62 例（6.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，発熱 14 例（1.5%），頭痛，頭重感 12 例（1.3%），AST（GOT），ALT（GPT）上昇 12 例（1.3%）であった（承認時）．

表 1.7-4　同種同効品一覧表（オンダンセトロン）（続き 2）

使用上の注意（続き）

使用成績調査 3702 例中，111 例（3.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，AST（GOT），ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常 58 例（1.6%）であった（再審査終了時）．

（1）重大な副作用

1）ショック（頻度不明[注 1)]），アナフィラキシー様症状（頻度不明[注 1)]）を起こすことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと．

2）てんかん様発作（頻度不明[注 1)]）があらわれることがあるので，異常が認めら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

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

錠剤，口腔内速溶錠：

	1%以上	1%未満	頻度不明[注 1)]
過敏症[注 2)]		瘙痒，発疹	
精神神経系		ふるえ感，眠気，頭痛，頭重感	
消　化　器		下痢，便秘	
循　環　器			胸痛，徐脈，不整脈，低血圧
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT），LDH，γ-GTP，総ビリルビン値等の上昇		
そ　の　他		発熱，全身倦怠感，顔面紅潮，しゃっくり	熱感，不随意運動[注 3)]，一過性の視覚障害（霧視，一過性盲等）

シロップ：

	1%以上	1%未満	頻度不明[注 1)]
過敏症[注 2)]		瘙痒，発疹	
精神神経系		頭重感，頭痛	ふるえ感，眠気
消　化　器			下痢，便秘
循　環　器			胸痛，徐脈，不整脈，低血圧
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT），LDH，γ-GTP，総ビリルビン値等の上昇		
そ　の　他		発熱	熱感，不随意運動[注 3)]，全身倦怠感，顔面紅潮，しゃっくり，一過性の視覚障害（霧視，一過性盲等）

注射剤：

	1%以上	1%未満	頻度不明[注 1)]
過敏症[注 2)]		発疹	瘙痒
精神神経系		ふるえ感，眠気，頭痛，頭重感	
消　化　器		下痢，便秘	
循　環　器		動悸	胸痛，徐脈，不整脈，低血圧
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT），LDH，γ-GTP，総ビリルビン値等の上昇		
注 射 部 位		血管痛	発疹，蕁麻疹，瘙痒，紅斑等の局所症状，静脈炎
そ　の　他		全身倦怠感，発汗，しゃっくり，顔面紅潮，発熱	熱感，不随意運動[注 3)]，一過性の視覚障害（霧視，一過性盲等）

注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした．

注 2）このような場合には投与を中止すること．

注 3）眼球回転発作，ジストニー反応等錐体外路様症状の報告例がある．

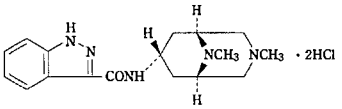
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-4　同種同効品一覧表（オンダンセトロン）（続き 3）

使用上の注意 （続き）	5. 高齢者への投与 錠剤，注射剤： 高齢者の患者において，血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが，安全性，有効性に 65 歳以下の患者と差がないことから，高齢者で用法・用量の調整は必要ないとの報告がある．なお，高齢者では生理機能が低下していることがあるので副作用が発現した場合には，副作用の程度と有効性を勘案し減量するなど適切な処置を行うこと． 口腔内速溶錠： 高齢者において，血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが，安全性を勘案して，用法・用量の調整は必要がないとの報告がある．但し，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． 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回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］． (2) 授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること［動物実験（ラット）において乳汁への移行が報告されている］． 7. 小児等への投与 錠剤：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）． シロップ：低出生体重児，新生児（使用経験がない）及び乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない． 口腔内速溶錠：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない） 注射剤：低出生体重児，新生児，乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）． 8. 適用上の注意 錠剤： (1) 投与時期：抗悪性腫瘍剤を投与する場合，その 1～2 時間前に投与する． (2) 投与期間：癌化学療法の各クールにおいて，本剤の投与期間は 3～5 日間を目安とする． (3) 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）． シロップ： (1) 投与時期：抗悪性腫瘍剤を投与する場合，その 1～2 時間前に投与する． (2) 投与期間：癌化学療法の各クールにおいて，本剤の投与期間は 3～5 日間を目安とする． 口腔内速溶錠： (1) 本剤は舌の上で瞬時に崩壊するので，唾液のみ（水なし）で服用可能である． (2) 投与時期：抗悪性腫瘍剤を投与する場合，その 1～2 時間前に投与する． (3) 投与期間：癌化学療法の各クールにおいて，本剤の投与期間は 3～5 日間を目安とする． (4) 薬剤交付時：以下の点について指導すること． ①本剤はブリスターシートから取り出して服用すること（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）． ②本剤は吸湿性を有するため，使用直前にブリスターシートから取り出すこと． ③ブリスターシートからの取り出しは，裏の紙を剥がした後，爪をたてずに指の腹で押し出すこと． 注射剤： (1) 急速静注：急速に静注した場合，めまいを起こすことがあるので，緩徐に静脈内投与すること． (2) アンプルカット時：本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので，カット部をエタノール綿等で清拭した後，ヤスリを用いず，アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること．
添付文書の 作成年月日	錠剤：2009 年 11 月改訂（第 10 版） シロップ：2009 年 11 月改訂（第 8 版） 口腔内速溶錠：2009 年 11 月改訂（第 7 版） 注射剤：2009 年 11 月改訂（第 10 版）
備考	—

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-5　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	株式会社ヤクルト本社（発売元） 杏林製薬株式会社（製造販売元）
承認年月日	2004 年 1 月 29 日
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	フィルムコーティング錠・1 錠中インジセトロン塩酸塩 8 mg
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） 用法・用量 通常，成人にはインジセトロン塩酸塩として 1 回 8 mg 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) 本剤の投与にあたっては，抗悪性腫瘍剤投与の 30 分～2 時間前に投与する． (2) 癌化学療法の各クールにおいて，本剤は抗悪性腫瘍剤を投与する当日に投与し，抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合には，その投与期間中（通常 3～5 日間）に投与する． (3) 抗悪性腫瘍剤投与終了後，翌日以降にみられる悪心，嘔吐に対する本剤の有効性は確立していないので，抗悪性腫瘍剤投与終了日の翌日以降は本剤の投与を継続しないように注意すること．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 重篤な肝障害のある患者［肝機能異常があらわれるおそれがあるので慎重に投与する．］ 2．重要な基本的注意 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． 3．相互作用 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
アポモルヒネ	海外において，5-HT_3受容体拮抗剤との併用により，重度の血圧低下，失神/意識消失，徐脈，けいれん発作が発現したとの報告がある．	機序は明らかではないが，アポモルヒネの副作用が増強されるおそれがある．

4．副作用
承認時までの調査において，総症例 436 例のうち，安全性評価が行われた 436 例中 119 例（27.3%），235 件の副作用が認められ，主な副作用は体温上昇 5.5%（24/436 例），頭痛 3.9%（17/436 例）及び下痢 2.3%（10/436 例）等であった．臨床検査値の変動は AST（GOT）上昇 4.1%（18/436 例），ビリルビン値上昇 3.7%（16/433 例）及び ALT（GPT）上昇 3.0%（13/436 例）等であった．（承認時）
国内で実施された使用成績調査において，安全性評価が行われた 1,111 例中 53 例（4.8%），96 件の副作用が認められ，主な副作用は AST（GOT）上昇 1.2%（13 件），ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇各 1.1%（12 件）等であった．（再審査終了時）
(1) 重大な副作用（類薬）
類薬で下記の重大な副作用が報告されている．
ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシー（気分不良，胸内苦悶感，呼吸困難，喘鳴，ほてり，潮紅，チアノーゼ，血圧低下等）を起こすことがある．
てんかん様発作：他の 5-HT_3受容体拮抗型制吐剤で，外国において，てんかん様発作があらわれたとの報告がある．

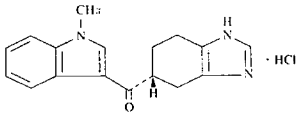
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-5　同種同効品一覧表（インジセトロン）（続き 1）

<table>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>(2) その他の副作用
次表の副作用があらわれることがある．
<table>
<tr><th rowspan="2">種　　類</th><th colspan="2">副作用発現頻度</th></tr>
<tr><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>消 化 器</td><td></td><td>下痢，しゃっくり，腹痛，便秘</td></tr>
<tr><td>血　　液</td><td></td><td>赤血球減少，血色素減少，ヘマトクリット値減少，白血球減少，白血球増加，好中球増加，好酸球減少，好酸球増加，リンパ球減少，単球減少，単球増加，血小板減少，血小板増加</td></tr>
<tr><td>肝　　臓</td><td></td><td>ビリルビン値上昇，コレステロール上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP 上昇，ALP 低下，γ-GTP 上昇，LDH 上昇，アミラーゼ上昇，アミラーゼ低下</td></tr>
<tr><td>腎　　臓</td><td></td><td>尿蛋白陽性，ウロビリノーゲン陽性，血尿，尿検査異常，BUN 上昇，尿酸上昇，ナトリウム低下，カリウム上昇，クロール低下</td></tr>
<tr><td>そ の 他</td><td>体温上昇</td><td>総蛋白減少，アルブミン減少，発疹，関節痛，排尿困難，悪寒，発熱，倦怠感，ほてり</td></tr>
</table>
5．高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下していることがあるので，副作用が発現した場合には，副作用の程度と有効性を勘案し投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦または妊娠している可能性がある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］
(2) 授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること．［動物実験（ラット）において乳汁への移行が報告されている．］
7．小児等への投与
小児等に対する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
(1) 本剤は，経口剤であるので，抗悪性腫瘍剤の投与前に投与すること．
(2) 抗悪性腫瘍剤投与後，本剤の効果が不十分で悪心，嘔吐が発現した場合には，他の制吐療法を考慮すること．</td></tr>
<tr><td>添付文書の
作成年月日</td><td>2015 年 3 月改訂（第 11 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>―</td></tr>
</table>

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-6　同種同効品一覧表（ラモセトロン）

一般的名称	ラモセトロン塩酸塩口腔内崩壊錠：ナゼア OD 錠 0.1 mg ラモセトロン塩酸塩注射液：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	アステラス製薬株式会社（製造販売元）
承認年月日	ナゼア OD 錠 0.1 mg：1998 年 6 月 30 日 ナゼア注射液 0.3 mg：1996 年 7 月 10 日
再審査年月日 再評価年月日	ナゼア OD 錠 0.1 mg，ナゼア注射液 0.3 mg：2007 年 6 月 29 日 —
規制区分	劇薬，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）
化学構造式	
剤形・含量	ナゼア OD 錠 0.1 mg：口腔内崩壊錠・1 錠中ラモセトロン塩酸塩 0.1 mg ナゼア注射液 0.3 mg：注射剤・1 アンプル（2 mL）中ラモセトロン塩酸塩 0.3 mg
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） 用法・用量 口腔内崩壊錠： 通常，成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.1 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する． 注射剤： 通常，成人にはラモセトロン塩酸塩として 0.3 mg を 1 日 1 回静脈内投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．また，効果不十分な場合には，同用量を追加投与できる．ただし，1 日量として 0.6 mg を超えないこととする． 用法・用量に関連する使用上の注意 口腔内崩壊錠： (1) 本剤は，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に投与する． (2) 癌化学療法の各クールにおいて，本剤の投与期間は 5 日間以内とする．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1．重要な基本的注意 口腔内崩壊錠： (1) 本剤は口腔内で崩壊するが，口腔の粘膜から吸収されることはないため，唾液又は水で飲み込ませること． (2) 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． (3) 主として，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）を投与する際に，その悪心，嘔吐を未然に防ぐために使用し，注射剤は悪心，嘔吐が発現している患者への制吐療法として使用すること． (4) 抗悪性腫瘍剤投与後，本剤の効果が不十分で悪心，嘔吐が発現した場合には，他の制吐療法（注射剤の投与等）を考慮すること． 注射剤： 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． 2．相互作用 本剤は，主として肝臓の薬物代謝酵素 CYP1A2 及び CYP2D6 により代謝される．（「薬物動態」の項参照） 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 フルボキサミン ／ 本剤の血中濃度が上昇し，副作用が増強されるおそれがある． ／ フルボキサミンの CYP1A2 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある． 3．副作用 口腔内崩壊錠： 承認時までの臨床試験では，278 例中 17 例（6.1%）に，市販後の使用成績調査では，3,121 例中 214 例（6.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた．（再審査結果通知：2007 年 6 月） 注射剤： 承認時までの臨床試験では，352 例中 18 例（5.1%）に，市販後の使用成績調査及び市販後臨床試験では，3,464 例中 260 例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている．（再審査結果通知：2007 年 6 月）

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-6　同種同効品一覧表（ラモセトロン）（続き 1）

使用上の注意（続き）

以下の副作用は，上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである．

(1) 重大な副作用

ショック，アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック，アナフィラキシー様症状（気分不良，胸内苦悶感，呼吸困難，喘鳴，顔面潮紅，発赤，そう痒感，チアノーゼ，血圧低下等）を起こすことがあるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) 重大な副作用（類薬）

てんかん様発作：他の 5-HT_3受容体拮抗型制吐剤で，外国において，てんかん様発作があらわれたとの報告がある．

(3) その他の副作用

口腔内崩壊錠：

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
過敏症[注)]			皮疹
精神神経系		頭痛・頭重	眠気
消化器			便秘
腎臓		BUN 上昇	
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，LDH 上昇，ビリルビン上昇）		
その他		発熱	

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること．

注射剤：

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]		皮疹	そう痒感	発赤
精神神経系		頭痛，頭重		
消化器		下痢，便秘		
腎臓		BUN 上昇，血中クレアチニン上昇		
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，ビリルビン上昇等）			
その他		体熱感，しゃっくり，頭部のほてり	舌のしびれ感	

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること．

4. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．副作用が発現した場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．［一般に高齢者では生理機能が低下している．］

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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回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されていない．］

(2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること．［ラットにおいて乳汁中への移行が報告されている．］

6. 小児等への投与

口腔内崩壊錠：

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［使用経験がない．］

注射剤：

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］

7. 適用上の注意

口腔内崩壊錠：

(1) 薬剤交付時

1) 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，更には穿孔を起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．］

2) 本剤は PTP 包装より取り出す際，縁の欠け又は傷つく可能性があるが，品質には問題はない．欠けが生じた場合は全量服薬させること．PTP 包装からの取り出しは，爪を立てずに指の腹で押し出すことが望ましい．

(2) 服用時

本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし，崩壊後唾液のみで服用可能である．

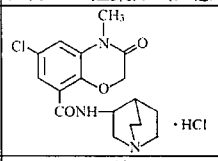
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-6　同種同効品一覧表（ラモセトロン）（続き 2）

使用上の注意 （続き）	注射剤： （1）調整時 現在までに下記に示す注射液との配合変化を起こすことが確認されているので，混合しないこと． Dーマンニトール注射液，ルネトロン注射液，ラシックス注 なお，ラシックス注については，フロセミド 20 mg を含むラシックス注に生理食塩液 200 mL を加え本剤 1 アンプルと混合する場合には差し支えない． （2）アンプルカット時 本品は，ワンポイントカットアンプルであるが，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい．
添付文書の 作成年月日	口腔内崩壊錠：2014 年 7 月改訂（第 14 版） 注射剤：2015 年 10 月改訂（第 14 版）
備考	—

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

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：セロトーン錠 10 mg アザセトロン塩酸塩注射液：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	鳥居薬品株式会社（販売元） 日本たばこ産業株式会社（製造販売元）
承認年月日	セロトーン錠 10 mg：1999 年 6 月 16 日 セロトーン静注液 10 mg：2007 年 9 月 10 日（旧販売名「セロトーン注」として：1994 年 1 月 19 日） 用法・用量の変更（追加投与）：1998 年 3 月 9 日
再審査年月日 再評価年月日	セロトーン錠 10 mg：2008 年 10 月 23 日　セロトーン静注液 10 mg（旧販売名「セロトーン注」として）：2003 年 11 月 26 日 —
規制区分	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）
化学構造式	
剤形・含量	セロトーン錠 10 mg：フィルムコーティング錠・1 錠中アザセトロン塩酸塩 10 mg セロトーン静注液 10 mg：注射剤・1 管 2 mL 中アザセトロン塩酸塩 10 mg
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） 用法・用量 錠剤： 通常，成人にはアザセトロン塩酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 回 15 mg を超えないこととする． 注射剤： 通常，成人にはアザセトロン塩酸塩 10 mg を 1 日 1 回静脈内投与する．また，効果不十分な場合には，同用量を追加投与できる．ただし，1 日量として 20 mg を超えないこととする． 用法・用量に関連する使用上の注意 錠剤： 1　抗悪性腫瘍剤を投与する場合，その 30 分～2 時間前に投与する． 2　癌化学療法の各クールにおいて，本剤は抗悪性腫瘍剤を投与する当日に投与し，抗悪性腫瘍剤を連日投与する場合は，その投与期間中（通常 3～5 日間）に投与する． 3　抗悪性腫瘍剤投与終了後，翌日以降にみられる悪心，嘔吐に対する本剤の有効性は確立していないので，抗悪性腫瘍剤投与終了日の翌日以降は本剤の投与を継続しないように注意すること． 注射剤： 本剤を効果不十分例に追加投与する場合には，初回投与 2 時間以上経過後に行うとともに，頭痛，頭重等の副作用の発現に注意すること．なお，副作用が発現した場合で，追加投与が必要と判断された場合は，慎重に投与するとともに，次回使用時には減量を考慮すること．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1．重要な基本的注意 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． 2．副作用 錠剤： 承認時の臨床試験（治験）及び製造販売後の使用成績調査において，安全性の評価対象となった総症例数 3,005 症例中，173 例（5.8%），273 件に副作用が報告されている．主な副作用は頭痛 18 件（0.6%），発熱 14 件（0.5%），便秘 11 件（0.4%），下痢 10 件（0.3%）等であった．また主な臨床検査値の異常については ALT（GPT）上昇 39 件（1.3%），AST（GOT）上昇 37 件（1.2%）等であった．［承認時及び再審査申請時の集計］． 注射剤： セロトーン注の承認時の臨床試験（治験），製造販売後の使用成績調査，製造販売後臨床試験において，安全性の評価対象となった総症例数 3,994 症例中，165 例（4.1%），278 件に副作用が報告されている．主な副作用は頭痛 30 件（0.8%），発熱 12 件（0.3%），頭重 12 件（0.3%）及び倦怠感 11 件（0.3%）等であった．また，主な臨床検査値の異常については ALT（GPT）上昇 58 件（1.5%），AST（GOT）上昇 52 件（1.3%），総ビリルビン値上昇 13 件（0.3%）及びγ-GTP 上昇 10 件（0.3%）等であった．［セロトーン注の承認時及び再審査終了時の集計］

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-7　同種同効品一覧表（アザセトロン）（続き 1）

使用上の注意（続き）

（1）重大な副作用

錠剤：

ショック（頻度不明），アナフィラキシーショック（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーショック（気分不良，胸内苦悶感，呼吸困難，喘鳴，顔面潮紅，発赤，浮腫，チアノーゼ，血圧低下等）を起こすことがあるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

注射剤：

ショック（頻度不明[注)]），アナフィラキシーショック（頻度不明[注)]）：ショック，アナフィラキシーショック（気分不良，胸内苦悶感，呼吸困難，喘鳴，顔面潮紅，発赤，浮腫，チアノーゼ，血圧低下等）を起こすことがあるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

（2）その他の副作用

錠剤：

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛，頭重	
消　化　器	下痢，便秘	腹部膨満感，下血
血　　液	白血球数増加	
肝　　臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，LDH 上昇，総ビリルビン値上昇	
腎　　臓	BUN 上昇	蛋白尿
皮　　膚		発疹
そ　の　他	発熱，顔面潮紅，総蛋白減少	アルブミン減少

注射剤：

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
精神神経系	頭痛，頭重	焦躁感，めまい	不穏
消　化　器	下痢	腹痛，口渇，便秘	
循　環　器		顔面蒼白，冷感，動悸，頻脈	
肝　　臓	AST（GOT），ALT（GPT），総ビリルビン値，γ-GTP，Al-P，LDH の上昇		
腎　　臓	BUN の上昇		
皮　　膚	発疹	全身発赤	全身瘙痒感
そ　の　他	発熱，倦怠感，顔面潮紅	悪寒，両足痙攣，しゃっくり	血管痛

注）自発報告により頻度不明

3．高齢者への投与

錠剤：

本剤は主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し，頭痛，頭重等の副作用が発現するおそれがあるので，患者の状態を観察しながら投与すること．副作用が発現した場合には減量すること．

注射剤：

本剤は主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し，頭痛，頭重等の副作用が発現するおそれがあるので，患者の状態を観察しながら投与すること．副作用が発現した場合には追加投与は行わず，次回使用時には減量（例えば 5 mg）すること．

4．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

錠剤：

（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回ると判断される場合にのみ投与すること．〔動物実験（ラット）で，大量経口投与により F_1 胎児胎盤重量の低下（100 mg/kg：臨床用量の 500 倍）及び F_1 胎児の体重増加抑制，F_1 胎児死亡率の増加（300 mg/kg：臨床用量の 1500 倍）が報告されている．また，静脈内投与において F_1 雄出生児の腎臓重量の増加（100 mg/kg）が報告されている．〕

（2）授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること．〔動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている．〕

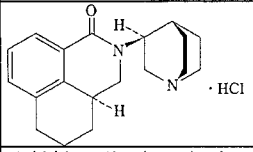
1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-7　同種同効品一覧表（アザセトロン）（続き 2）

使用上の注意 （続き）	注射剤： (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回ると判断される場合にのみ投与すること．〔動物実験（ラット）で，大量投与（臨床用量の 500 倍）により F_1 胎児胎盤重量の低下及び F_1 雄出生児の腎臓重量の増加が報告されている．〕 (2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること．〔動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている．〕 5．小児等への投与 錠剤： 小児に対する安全性は確立していない〔使用経験がない〕． 注射剤： 小児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない〕． 6．適用上の注意 錠剤： 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．〕 注射剤： (1) 保存時の注意 光分解を受けやすいので，開封後直ちに使用するとともに，しゃ光に留意すること． (2) 注射時の注意 本剤の容器はワンポイントカットアンプルであるが，異物の混入を避けるため，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること． (3) 配合時の注意 1) アルカリ性注射剤（フロセミド注，メトトレキサート注，フルオロウラシル注，ピレタニド注）又はエトポシド注との配合により，白濁又は結晶析出を生じることがあるので，本剤を生理食塩液に混和後，配合すること． 2) エトポシド注又はフロモキセフナトリウム注と配合した場合には，本剤の含量低下の可能性があるので，配合後 6 時間以内に使用すること． 3) ジアゼパム注との配合により，白濁，沈殿が認められたので，配合は避けること． (4) 追加投与時の注意 追加投与後，本剤の効果が不十分で悪心，嘔吐が発現した場合には，他の制吐療法等を考慮すること． 7．その他 錠剤： (1) 本剤は，経口剤であるので，抗悪性腫瘍剤の投与前に投与すること． (2) 抗悪性腫瘍剤投与後，本剤の効果が不十分で悪心，嘔吐が発現した場合には，他の制吐療法（注射剤の投与等）を考慮すること．
添付文書の 作成年月日	錠剤：2011 年 12 月改訂（第 11 版） 注射剤：2011 年 12 月改訂（第 12 版）
備考	—

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-8　同種同効品一覧表（パロノセトロン）

一般的名称	パロノセトロン塩酸塩注射剤：アロキシ静注 0.75 mg，アロキシ点滴静注バッグ 0.75 mg
販売名	アロキシ®静注 0.75 mg，アロキシ®点滴静注バッグ 0.75 mg
会社名	大鵬薬品工業株式会社（製造販売元）
承認年月日	アロキシ静注：2010 年 1 月 20 日 アロキシ点滴静注バッグ：2012 年 8 月 16 日
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	注射剤・1 瓶（5 mL）中パロノセトロン塩酸塩 0.84 mg（パロノセトロンとして 0.75 mg） バッグ・1 袋（50 mL）中パロノセトロン塩酸塩 0.84 mg（パロノセトロンとして 0.75 mg）
効能・効果／ 用法・用量	効能又は効果 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）（遅発期を含む） 効能又は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）． 用法及び用量 通常，成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する． 用法及び用量に関連する使用上の注意 1. 本剤は，30 秒以上かけて緩徐に投与し，抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること． 2. 本剤の消失半減期は約 40 時間であり，短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）．1 週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため，短期間での反復投与は避けること． 3. バッグ製剤は静脈内に点滴注射すること．
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） バッグ製剤（生理食塩液に関する注意）： 1）心臓，循環器系機能障害のある患者［循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある．］ 2）腎障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある．］ 2. 重要な基本的注意 本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので，消化管通過障害の症状のある患者は，本剤投与後観察を十分に行うこと． 3. 副作用 国内で実施された臨床試験（治験）において，安全性の評価対象となった総症例数 1343 症例中，460 例（34.3%）に副作用が報告されている．主な副作用は便秘 222 例（16.5%），頭痛 52 例（3.9%），血管痛 42 例（3.1%）等であった．また，主な臨床検査値の異常については，ALT（GPT）上昇 73 例（5.4%），QT 延長 58 例（4.3%），AST（GOT）上昇 49 例（3.6%），血中ビリルビン増加 31 例（2.3%）及びγ-GTP 上昇 28 例（2.1%）等であった（承認時）． （1）重大な副作用 ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（瘙痒感，発赤，胸部苦悶感，呼吸困難，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-8　同種同効品一覧表（パロノセトロン）（続き 1）

使用上の注意（続き）

(2) その他の副作用
次の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
（国内臨床試験）

分類＼頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満
精神神経系		頭痛	めまい，不眠症
代謝			糖尿，食欲不振，高血糖，高カリウム血症
心臓・循環器		QT 延長	上室性期外収縮，高血圧，低血圧
消化器	便秘		下痢，口内乾燥，上腹部痛，腹部膨満，腹痛
肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常
皮膚		発疹	
呼吸器		しゃっくり	
耳			耳鳴
臨床検査		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇	LDH 上昇，ALP 上昇
その他		血管痛	倦怠感，疲労，注射部位反応（疼痛，紅斑），潮紅，静脈炎，発熱，悪寒

（海外臨床試験）

分類＼頻度	1%未満
精神神経系	不安，多幸感，傾眠，過眠症，末梢感覚性ニューロパシー，異常感覚
代謝	低カリウム血症，電解質変動，低カルシウム血症，食欲減退
心臓・循環器	頻脈，徐脈，心筋虚血，洞性頻脈，洞性不整脈，静脈退色，静脈拡張
消化器	消化不良
腎臓・泌尿器	尿閉
皮膚	アレルギー性皮膚炎
耳	乗り物酔い
眼	眼刺激，弱視
その他	関節痛，インフルエンザ様症状，熱感，無力症

注）国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載

4．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ため，慎重に投与すること．
5．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回ると判断される場合にのみ投与すること．［動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている．］
(2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている．］
6．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安全性は確立していない．
7．適用上の注意
保存時
1）バイアル製剤：
紙箱から取り出して長期間保存した場合は，光によりわずかに分解することがあるため，紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光を考慮すること．
2）バッグ製剤：
外袋から取り出して長期間保存した場合は，光によりわずかに分解することがあるため，外袋から取り出した後は速やかに使用すること．

添付文書の作成年月日	2014 年 7 月改訂（第 5 版）
備考	—

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）

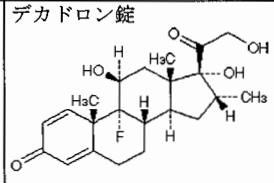
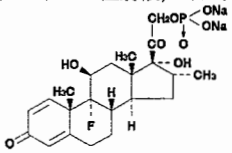
一般的名称	デキサメタゾン錠：デカドロン錠 0.5 mg，デカドロン錠 4 mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液：デカドロン注射液 1.65 mg，デカドロン注射液 3.3 mg，デカドロン注射液 6.6 mg，オルガドロン注射液 1.9 mg，オルガドロン注射液 3.8 mg，オルガドロン注射液 19 mg
販売名	デカドロン錠 0.5 mg，デカドロン錠 4 mg，デカドロン®注射液 1.65 mg，デカドロン®注射液 3.3 mg，デカドロン®注射液 6.6 mg，オルガドロン®注射液 1.9 mg，オルガドロン®注射液 3.8 mg，オルガドロン®注射液 19 mg
会社名	デカドロン錠 0.5 mg，デカドロン錠 4 mg：日医工株式会社（製造販売元） デカドロン注射液 1.65 mg，デカドロン注射液 3.3 mg，デカドロン注射液 6.6 mg，オルガドロン注射液 1.9 mg，オルガドロン注射液 3.8 mg，オルガドロン注射液 19 mg：MSD 株式会社（製造販売元）
承認年月日	デカドロン錠 0.5 mg：2008 年 3 月 7 日（旧販売名「デカドロン錠（0.5 mg）」として：1974 年 5 月 24 日），デカドロン錠 4 mg：2014 年 2 月 14 日 2005 年 9 月 15 日，「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心，嘔吐）」の効能・効果および用法・用量を追加 デカドロン注射液 1.65 mg，デカドロン注射液 3.3 mg，デカドロン注射液 6.6 mg：2009 年 6 月 29 日（旧販売名「デカドロン注射液 0.5 mL，デカドロン注射液 1 mL，デカドロン注射液 2 mL」として：1961 年 1 月 25 日），オルガドロン注射液 1.9 mg：2009 年 6 月 29 日，オルガドロン注射液 3.8 mg：2009 年 6 月 29 日，オルガドロン注射液 19 mg：2009 年 6 月 29 日（旧販売名「オルガドロン注射液」として：1962 年 9 月 17 日） 2005 年 2 月 14 日，「多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」の効能・効果および用法・用量を追加 2005 年 9 月 15 日，「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」の効能・効果および用法・用量を追加
再審査年月日 再評価年月日	— デカドロン錠 0.5 mg（旧販売名「デカドロン錠（0.5 mg）」として），デカドロン注射液 1.65 mg，デカドロン注射液 3.3 mg，デカドロン注射液 6.6 mg（旧販売名「デカドロン注射液 0.5 mL，デカドロン注射液 1 mL，デカドロン注射液 2 mL」として）：1990 年 12 月 19 日 デカドロン錠 4 mg：— オルガドロン注射液 1.9 mg，オルガドロン注射液 3.8 mg，オルガドロン注射液 19 mg：1990 年 12 月 19 日
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	デカドロン錠  デカドロン注射液，オルガドロン注射液 
剤形・含量	デカドロン錠 0.5 mg：1 錠中日本薬局方デキサメタゾン 0.5 mg デカドロン錠 4 mg：1 錠中日本薬局方デキサメタゾン 4 mg デカドロン注射液 1.65 mg：アンプル 0.5 mL，デキサメタゾンとして 1.65 mg（デキサメタゾンリン酸エステルとして 2 mg） デカドロン注射液 3.3 mg：アンプル 1 mL，デキサメタゾンとして 3.3 mg（デキサメタゾンリン酸エステルとして 4 mg） デカドロン注射液 6.6 mg：バイアル 2 mL，デキサメタゾンとして 6.6 mg（デキサメタゾンリン酸エステルとして 8 mg） オルガドロン注射液 1.9 mg：アンプル 0.5 mL，デキサメタゾンとして 1.9 mg（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして 2.5 mg） オルガドロン注射液 3.8 mg：アンプル 1 mL，デキサメタゾンとして 3.8 mg（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして 5 mg） オルガドロン注射液 19 mg：バイアル 5 mL，デキサメタゾンとして 19 mg（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして 25 mg）
効能・効果／用法・用量	効能・効果 内分泌疾患 慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性）［経口，筋肉内］ 急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内］ 副腎性器症候群［経口，▲筋肉内］ 亜急性甲状腺炎［経口，▲筋肉内］ 甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症［経口，▲筋肉内］ 特発性低血糖症［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 1）

効能・効果／用法・用量（続き）	ACTH 単独欠損症［経口］ 下垂体抑制試験［経口］ リウマチ性疾患，結合織炎及び関節炎 関節リウマチ［経口，筋肉内，関節腔内］ 若年性関節リウマチ（スチル病を含む）［経口，筋肉内，関節腔内］ リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，筋肉内］ リウマチ性多発筋痛　［経口，筋肉内］ 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）［経口，筋肉内］ 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎［関節腔内］ 関節周囲炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内，滑液嚢内］ 腱炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内］ 腱鞘炎（非感染性のものに限る）［腱鞘内］ 腱周囲炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内，滑液嚢内］ 滑液包炎（非感染性のものに限る）［滑液嚢内］ 変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）［関節腔内］ 非感染性慢性関節炎［関節腔内］ 痛風性関節炎［関節腔内］ 膠原病 エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，筋肉内］ 全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，筋肉内］ 多発性筋炎（皮膚筋炎）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，筋肉内］ 強皮症［経口，▲筋肉内］ 腎疾患 ネフローゼ及びネフローゼ症候群［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 心疾患 うっ血性心不全［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ アレルギー性疾患 気管支喘息［経口］ 気管支喘息（但し，筋肉内注射以外の投与法では不適当な場合に限る）［静脈内，点滴静脈内，筋肉内，ネブライザー］ 喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）［経口，▲筋肉内，ネブライザー］ 喘息発作重積状態［静脈内，点滴静脈内］ 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 血清病［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ アナフィラキシーショック［静脈内，点滴静脈内］ 血液疾患 紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 再生不良性貧血［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 上記疾患のうち髄膜白血病［脊髄腔内］ 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 顆粒球減少症（本態性，続発性）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 凝固因子の障害による出血性素因［静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 消化器疾患 潰瘍性大腸炎［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 限局性腸炎［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内，注腸］ 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 肝疾患 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）［経口，静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 胆汁うっ滞型急性肝炎［経口］ 慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（但し，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）［経口］ 肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの）［経口，▲筋肉内］ 肺疾患 サルコイドーシス（但し，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）［経口］ びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）［経口，▲静脈内，点滴静脈内，ネブライザー］ 重症感染症 重症感染症（化学療法と併用する）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 2）

効能・効果／用法・用量（続き）	結核性疾患 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）［経口］ 結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）［経口，脊髄腔内］ 結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）［経口，胸腔内］ 結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）［経口］ 結核性心のう炎（抗結核剤と併用する）［経口］ 神経疾患 脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（但し，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内，脊髄腔内］ 末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内，脊髄腔内］ 筋強直症［経口］ 重症筋無力症［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内，脊髄腔内］ 多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内，脊髄腔内］ 小舞踏病［経口，▲筋肉内］ 顔面神経麻痺［経口，▲筋肉内］ 脊髄蜘網膜炎［経口，▲筋肉内］ 悪性腫瘍 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症，菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内，脊髄腔内］ 好酸性肉芽腫［経口，静脈内，点滴静脈内，▲筋肉内］ 乳癌の再発転移［経口，▲筋肉内］ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫［点滴静脈内］ 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）［経口，静脈内，点滴静脈内］ 外科疾患 副腎摘除［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内］ 副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲［経口，▲筋肉内］ 侵襲後肺水腫［経口，静脈内，ネブライザー］ 臓器・組織移植［経口，▲筋肉内］ 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）［経口，▲筋肉内］ 原因不明の発熱［経口］ 外科的ショック及び外科的ショック様状態［静脈内］ 脳浮腫［静脈内］ 輸血による副作用［静脈内］ 気管支痙攣（術中）［静脈内］ 手術後の腹膜癒着防止［腹腔内］ 整形外科疾患 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎［関節腔内］ 関節周囲炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内，滑液嚢内］ 腱炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内］ 腱鞘炎（非感染性のものに限る）［腱鞘内］ 腱周囲炎（非感染性のものに限る）［軟組織内，腱鞘内，滑液嚢内］ 滑液胞炎（非感染性のものに限る）［滑液嚢内］ 変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）［関節腔内］ 非感染性慢性関節炎［関節腔内］ 痛風性関節炎［関節腔内］ 椎間板ヘルニアにおける神経根炎（根性坐骨神経痛を含む）［硬膜外］ 脊髄浮腫［静脈内，硬膜外］ 産婦人科疾患 卵管整形術後の癒着防止［経口，▲筋肉内，卵管腔内］ 泌尿器科疾患 前立腺癌（他の療法が無効な場合）［経口，▲筋肉内］ 陰茎硬結［経口，▲筋肉内，局所皮内］ 皮膚科疾患 ★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し，重症例以外は極力投与しないこと）（局注は浸潤，苔癬化の著しい場合のみとする）［経口，▲筋肉内，局所皮内］ ★痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（但し，重症例に限る．また，固定蕁麻疹は局注が望ましい）［経口，▲筋肉内，局所皮内］ 蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 3）

効能・効果／用法・用量（続き）	★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 上記疾患のうち★尋常性乾癬［局所皮内］ ★掌蹠膿疱症（重症例に限る）［経口，▲筋肉内］ ★扁平苔癬（重症例に限る）［経口，▲筋肉内，局所皮内］ 成年性浮腫性硬化症［経口，▲筋肉内］ 紅斑症（★多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（但し，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）［経口，▲筋肉内］ アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る）［経口］ ウェーバークリスチャン病［経口］ 粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ レイノー病［経口］ ★円形脱毛症（悪性型に限る）［経口，局所皮内］ 天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡）［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む）［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ 先天性表皮水疱症［経口］ 帯状疱疹（重症例に限る）［経口，▲筋肉内］ ★紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）［経口，▲点滴静脈内，▲筋肉内］ ★早期ケロイド及びケロイド防止［局所皮内］ 顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）［経口］ アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）［経口］ 潰瘍性慢性膿皮症［経口］ 新生児スクレレーマ［経口，▲筋肉内］ 眼科疾患 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺）［経口，▲静脈内，▲筋肉内，結膜下，球後，点眼］ 外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎）［経口，▲静脈内，▲筋肉内，結膜下，球後］ 眼科領域の術後炎症［経口，▲静脈内，▲筋肉内，結膜下，点眼］ 耳鼻咽喉科疾患 急性・慢性中耳炎［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内，中耳腔内］ 滲出性中耳炎・耳管狭窄症［経口，▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内，中耳腔内，耳管内］ メニエル病及びメニエル症候群［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内］ 急性感音性難聴［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内］ 血管運動（神経）性鼻炎［経口，筋肉内，ネブライザー，鼻腔内，鼻甲介内］ アレルギー性鼻炎［経口，筋肉内，ネブライザー，鼻腔内，鼻甲介内］ 花粉症（枯草熱）［経口，筋肉内，ネブライザー，鼻腔内，鼻甲介内］ 副鼻腔炎・鼻茸［筋肉内，ネブライザー，鼻腔内，副鼻腔内，鼻茸内］ 進行性壊疽性鼻炎［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内，ネブライザー，鼻腔内，副鼻腔内，喉頭・気管］ 喉頭炎・喉頭浮腫［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内，ネブライザー，喉頭・気管］ 喉頭ポリープ・結節［▲静脈内，▲点滴静脈内，▲筋肉内，ネブライザー，喉頭・気管］ 食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後［静脈内，点滴静脈内，筋肉内，ネブライザー，食道］ 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法［経口，静脈内，点滴静脈内，筋肉内，軟組織内，局所皮内，ネブライザー，鼻腔内，副鼻腔内，鼻甲介内，喉頭・気管，中耳腔内，食道］ 嗅覚障害［経口］ 急性・慢性（反復性）唾液腺炎［経口］ 歯科・口腔外科疾患 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）［経口，軟組織内］ 〈注釈〉 1. ［ ］中は，適応に対する注射部位又は投与法を示す. 2. ▲印（注射部位又は投与法の左肩） 適応の▲印の附されている注射部位又は投与法に対しては，以下のような条件でのみ使用できるものを示す（その事由がなくなった場合は，速やかに他の投与法にきりかえること）. 1）［▲静脈内］及び［▲点滴静脈内］の場合 経口投与不能時，緊急時及び筋肉内注射不適時

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 4）

効能・効果／用法・用量（続き）

2) ［▲筋肉内］の場合経口
　投与不能時
3. ★印（適応の左肩）
　★印の附されている適応に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いることとされたものを示す．

用法・用量
錠剤：
(1) デキサメタゾンとして，通常成人 1 日 0.5～8 mg（本剤 1～16 錠）を 1～4 回に分割経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．
(2) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常，成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20 mg（本剤 8～40 錠）を 1～2 回に分割経口投与する．ただし，1 日最大 20 mg までとする．

注射剤（デカドロン注射液）：
(1) 通常，成人に対する用法・用量は下表の通りである．なお，年齢，症状により適宜増減する．

投与法（注射部位）	投与量・投与回数（デキサメタゾンとして）		（参考）（本剤の 1 回量：デキサメタゾン 3.3 mg/mL として）
静脈内注射	1 回 1.65～6.6 mg，3～6 時間毎		0.5～2 mL
点滴静脈内注射	1 回 1.65～8.3 mg，1 日 1～2 回		0.5～2.5 mL
筋肉内注射	1 回 1.65～6.6 mg，3～6 時間毎		0.5～2 mL
関節腔内注射	1 回 0.66～4.1 mg	原則として投与間隔を 2 週間以上とすること	0.2～1.25 mL
軟組織内注射	1 回 1.65～5.0 mg		0.5～1.5 mL
腱鞘内注射	1 回 0.66～2.1 mg		0.2～0.625 mL
滑液嚢内注入	1 回 0.66～4.1 mg		0.2～1.25 mL
硬膜外注射	1 回 1.65～8.3 mg		0.5～2.5 mL
脊髄腔内注入	1 回 0.83～4.1 mg，週 1～3 回		0.25～1.25 mL
胸腔内注入	1 回 0.83～4.1 mg，週 1～3 回		0.25～1.25 mL
腹腔内注入	1 回 1.65 mg		0.5 mL
局所皮内注射	1 回 0.04～0.08 mg 宛 0.83 mg まで週 1 回		生理食塩液で 4 倍に希釈して 0.05～0.1 mL を用いる．
結膜下注射	1 回 0.33～2.1 mg，その液量は 0.2～0.5 mL		0.1～0.5 mL
球後注射	1 回 0.83～4.1 mg，その液量は 0.5～1.0 mL		0.25～1 mL
点眼	1 回 0.21～0.83 mg/mL 溶液 1～2 滴を 1 日 3～8 回		4～16 倍の生理食塩液希釈液を点眼する．
ネブライザー	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回		生理食塩液で 10 倍に希釈して 0.25～5 mL を用いる．
鼻腔内注入 副鼻腔内注入			0.025～0.5 mL
鼻甲介内注射 鼻茸内注射	1 回 0.66～4.1 mg		0.2～1.25 mL
喉頭・気管注入 中耳腔内注入 耳管内注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回		0.025～0.5 mL
食道注入	1 回 0.83～1.65 mg		0.25～0.5 mL

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 5）

効能・効果／用法・用量（続き）

(2) 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における用法・用量は下表の通りである．

投与法（注射部位）	投与量・投与回数（デキサメタゾンとして）	（参考）（本剤の 1 回量：デキサメタゾン 3.3 mg/mL として）
点滴静脈内注射	ビンクリスチン硫酸塩，ドキソルビシン塩酸塩との併用において，デキサメタゾンの投与量及び投与法は，通常 1 日量デキサメタゾンを 33 mg とし，21 日から 28 日を 1 クールとして，第 1 日目から第 4 日目，第 9 日目から第 12 日目，第 17 日目から第 20 日目に，投与する．なお，投与量及び投与日数は，年齢，患者の状態により適宜減ずる．	1 日 10 mL（ビンクリスチン硫酸塩，ドキソルビシン塩酸塩との併用において，デキサメタゾンの投与量及び投与法は，通常 1 日量デキサメタゾンを 10 mL とし，21 日から 28 日を 1 クールとして，第 1 日目から第 4 日目，第 9 日目から第 12 日目，第 17 日目から第 20 日目に，投与する．なお，投与量及び投与日数は，年齢，患者の状態により適宜減ずる．）

(3) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する用法・用量は下表の通りである．

投与法（注射部位）	投与量・投与回数（デキサメタゾンとして）	（参考）（本剤の 1 回量：デキサメタゾン 3.3 mg/mL として）
静脈内注射 点滴静脈内注射	通常，成人には 1 日 3.3～16.5 mg を，1 日 1 回又は 2 回に分割して投与する（1 日最大 16.5 mg まで）．	1～5 mL

注射剤（オルガドロン注射液）：

(1) 通常，成人に対する用法・用量は下表の通りである．なお，年齢，症状により適宜増減する．

投与方法	投与量及び投与回数（デキサメタゾンとして）
静脈内注射	1 回 1.65～6.6 mg，3～6 時間毎
点滴静脈内注射	1 回 1.65～8.3 mg，1 日 1～2 回
筋肉内注射	1 回 1.65～6.6 mg，3～6 時間毎
関節腔内注射	1 回 0.66～4.1 mg，原則として投与間隔を 2 週間以上とすること
軟組織内注射	1 回 1.65～5.0 mg，原則として投与間隔を 2 週間以上とすること
腱鞘内注射	1 回 0.66～2.1 mg，原則として投与間隔を 2 週間以上とすること
滑液嚢内注入	1 回 0.66～4.1 mg，原則として投与間隔を 2 週間以上とすること
硬膜外注射	1 回 1.65～8.3 mg，原則として投与間隔を 2 週間以上とすること
腹腔内注入	1 回 1.65 mg
局所皮内注射	1 回 0.04～0.08 mg 宛 0.83 mg まで週 1 回
卵管腔内注入	1 回 0.33～0.83 mg
注腸	1 回 0.33～5.0 mg
結膜下注射	1 回 0.33～2.1 mg，その際の液量は 0.2～0.5 mL とする
球後注射	1 回 0.83～4.1 mg，その際の液量は 0.5～1.0 mL とする
点眼	1 回 0.21～0.83 mg/mL 溶液 1～2 滴，1 日 3～8 回
ネブライザー	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
鼻腔内注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
副鼻腔内注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
鼻甲介内注射	1 回 0.66～4.1 mg
鼻茸内注射	1 回 0.66～4.1 mg
喉頭・気管注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
中耳腔内注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
耳管内注入	1 回 0.08～1.65 mg，1 日 1～3 回
食道注入	1 回 0.83～1.65 mg

局所麻酔剤との配合は局所麻酔剤の種類及び配合比率により，白濁を生ずることがあるので注意すること．

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 6）

<table>
<tr><td>効能・効果／
用法・用量
（続き）</td><td>(2) 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における用法・用量は下表の通りである．
<table><tr><th>投与方法</th><th>投与量・投与回数
（デキサメタゾンとして）</th></tr><tr><td>点滴静脈内注射</td><td>ビンクリスチン硫酸塩，ドキソルビシン塩酸塩との併用において，投与量及び投与法は，通常 1 日量デキサメタゾンを 33 mg とし，21 日から 28 日を 1 クールとして，第 1 日目から第 4 日目，第 9 日目から第 12 日目，第 17 日目から第 20 日目に投与する．
なお，投与量及び投与日数は，年齢，患者の状態により適宜減ずる．</td></tr></table>(3) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する用法・用量は下表の通りである．
<table><tr><th>投与方法</th><th>投与量・投与回数
（デキサメタゾンとして）</th></tr><tr><td>静脈内注射
点滴静脈内注射</td><td>通常，成人には 1 日 3.3～16.5 mg を，1 日 1 回又は 2 回に分割して投与する．ただし，1 日最大 16.5 mg までとする．</td></tr></table>用法・用量に関連する使用上の注意
注射剤：悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書も参照すること．</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>警告
注射剤：
本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>禁忌（次の患者又は部位には投与しないこと）
錠剤：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
注射剤：
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 感染症のある関節腔内，滑液嚢内，腱鞘内又は腱周囲〔免疫抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある．〕
(3) 動揺関節の関節腔内〔関節症状が増悪するおそれがある．〕</td></tr>
<tr><td>原則禁忌</td><td>原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）
(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者〔免疫抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある．〕
(2) 消化性潰瘍の患者〔粘膜防御能の低下等により，消化性潰瘍が増悪するおそれがある．〕
(3) 精神病の患者〔中枢神経系に影響し，精神病が増悪するおそれがある．〕
(4) 結核性疾患の患者〔免疫抑制作用により，結核性疾患が増悪するおそれがある．〕
(5) 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫抑制作用により，単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある．〕
(6) 後嚢白内障の患者〔水晶体線維に影響し，後嚢白内障が増悪するおそれがある．〕
(7) 緑内障の患者〔眼圧が上昇し，緑内障が増悪するおそれがある．〕
(8) 高血圧症の患者〔ナトリウム・水貯留作用等により，高血圧症が増悪するおそれがある．〕
(9) 電解質異常のある患者〔ナトリウム・水貯留作用により，電解質異常が増悪するおそれがある．〕
(10) 血栓症の患者〔血液凝固能が亢進し，血栓症が増悪するおそれがある．〕
(11) 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒を遅延するおそれがある．〕
(12) 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある．〕
(13) ウイルス性結膜・角膜疾患，結核性眼疾患，真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者に対する眼科的投与〔免疫抑制作用により，これらの症状が増悪するおそれがある．〕＜注射剤のみ＞
(14) コントロール不良の糖尿病の患者〔糖新生促進作用（血糖値上昇）等により，糖尿病が増悪するおそれがある．〕</td></tr>
</table>

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 7）

使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症の患者〔免疫抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある．〕 (2) 糖尿病の患者〔糖新生促進作用（血糖値上昇）等により，糖尿病が増悪するおそれがある．〕 (3) 骨粗鬆症の患者〔骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより，骨粗鬆症が増悪するおそれがある．〕 (4) 腎不全の患者〔症状が増悪するおそれがある．〕 (5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期の延長がみられ，副作用が起こりやすい．〕 (6) 肝硬変の患者〔慢性肝疾患患者では，血中半減期の延長がみられ，副作用が起こりやすい．〕 (7) 脂肪肝の患者〔脂質代謝に影響し，脂肪肝が増悪するおそれがある．〕 (8) 脂肪塞栓症の患者〔脂質代謝に影響し，脂肪塞栓症が増悪するおそれがある．〕 (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初，一時症状が増悪することがある．〕 (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 錠剤： (1) 本剤の投与により，誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化性潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，次の注意が必要である． 1) 投与に際しては特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと．また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと． 2) 投与中は副作用の出現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと． 3) 連用後，投与を急に中止すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，ショック等の離脱症状があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと．離脱症状があらわれた場合には，直ちに再投与又は増量すること． (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある．本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること．異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと．なお，投与開始前にHBs抗原陰性の患者において，B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている． (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後6カ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には生ワクチンを接種しないこと． (4) 特に，本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがあるので，次の注意が必要である． 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること． 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと．感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること． 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること． (5) 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対しては，本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること．また，適応患者の選択にあたっては各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること． (6) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤の投与患者で高いとの報告がある．本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること．また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 注射剤： (1) 本剤の投与により，誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化性潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，次の注意が必要である． 1) 投与に際しては特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと．また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと． 2) 投与中は副作用の出現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと． 3) 連用後，投与を急に中止すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，ショック等の離脱症状があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと．離脱症状があらわれた場合には，直ちに再投与又は増量すること． 4) 眼科用に用いる場合には原則として2週間以上の長期投与は避けること．

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 8）

使用上の注意（続き）	(2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある．本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルス増殖の兆候や症状の発現に注意すること．異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと．なお，投与開始前にHBs抗原陰性の患者において，B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている． (3) 副腎皮質ホルモン剤の投与により，気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告があるので，薬物，食物，添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である． (4) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後6カ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には生ワクチンを接種しないこと． (5) 特に，本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがあるので，次の注意が必要である． 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること． 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと．感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること． 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること． (6) 本剤と，ビンクリスチン硫酸塩，ドキソルビシン塩酸塩の抗がん剤併用療法では，下記の事項に注意すること． 1) 本療法は，中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある．本療法を行う際には，感染症の合併に注意すること． 2) 本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち，高齢者，特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること． (7) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤の投与患者で高いとの報告がある．本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること．また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 9）

使用上の注意（続き）

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝される．また，CYP3A4 の誘導作用をもつ．

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
バルビツール酸誘導体： フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱することが報告されている．	これらの薬剤はチトクローム P450 を誘導し，本剤の代謝が促進される．
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている．	フェニトインがチトクローム P450 を誘導し，本剤の代謝が促進される．
	併用により，フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある．	機序不明
サリチル酸誘導体： アスピリン	併用時に本剤を減量すると，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し，サリチル酸中毒を起こすことが報告されている．	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する．
抗凝血剤： ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている．	本剤は血液凝固促進作用がある．
経口糖尿病用剤： アセトヘキサミド インスリン製剤	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている．	本剤は肝臓での糖新生を促進し，末梢組織での糖利用を阻害する．
血圧降下剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある．	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある．	機序不明
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く）： トリクロルメチアジド フロセミド	併用により，低カリウム血症があらわれることがある．	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある．
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により，併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある．	シクロスポリンの代謝を阻害する．
マクロライド系抗生物質： エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤： イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある．	本剤の代謝が阻害されるおそれがある．
HIV プロテアーゼ阻害剤： サキナビル リトナビル インジナビル	本剤の AUC の上昇あるいはこれらの薬剤の AUC が低下するおそれがある．	チトクローム P450 に対して競合する可能性がある．また，本剤がチトクローム P450 を誘導することより，これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある．
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され，血中濃度が低下するとの報告がある．	機序不明
サリドマイド	海外において，多発性骨髄腫における本剤との併用により，中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある．	機序不明

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 10）

使用上の注意（続き）

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）.

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので，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.

錠剤：（いずれも頻度不明）

1) 誘発感染症，感染症の増悪：誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある．また，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある．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.
2) 続発性副腎皮質機能不全，糖尿病
3) 消化性潰瘍，消化管穿孔，膵炎
4) 精神変調，うつ状態，痙攣
5) 骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパシー，脊椎圧迫骨折，長骨の病的骨折
6) 緑内障，後嚢白内障：連用により眼圧亢進，緑内障，後嚢白内障を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい.
7) 血栓塞栓症

注射剤：

1) ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：失神，意識喪失，呼吸困難，顔面蒼白，血圧低下等の症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと.
2) 誘発感染症，感染症の増悪（いずれも頻度不明）：誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある．また，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある．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) 続発性副腎皮質機能不全，糖尿病（いずれも頻度不明）
4) 消化性潰瘍，消化管穿孔，膵炎（いずれも頻度不明）
5) 精神変調，うつ状態，痙攣（いずれも頻度不明）
6) 骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパシー，脊椎圧迫骨折，長骨の病的骨折（いずれも頻度不明）
7) 緑内障，後嚢白内障（いずれも頻度不明）：連用により眼圧亢進，緑内障，後嚢白内障を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい.
8) 血栓塞栓症（頻度不明）
9) 喘息発作（頻度不明）：気管支喘息患者で副腎皮質ホルモン剤の投与により喘息発作を増悪させたとの報告があるので，十分注意すること.

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

錠剤：

種類／頻度	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進
精神神経系	多幸症，不眠，頭痛，めまい
筋・骨格	筋肉痛，関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝
体液・電解質	浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害，眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	痤瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，瘙痒，発汗異常，顔面紅斑，紅斑，創傷治癒障害，皮膚菲薄化・脆弱化，脂肪織炎
過敏症	発疹
その他	発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，しゃっくり

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 11）

使用上の注意（続き）

注射剤（デカドロン注射液）：

種類／頻度	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進
精神神経系	多幸症，不眠，頭痛，めまい
筋・骨格	筋肉痛，関節痛
投与部位	関節腔内投与： 関節の不安定化が起こることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること．これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので，投与後は患者をしばらく安静にさせること．また，疼痛・腫脹・圧痛の増悪が起こることがある． 筋肉内又は皮内投与： 局所に組織の萎縮による陥没が起こることがある．
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝
体液・電解質	浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害，眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	痤瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，瘙痒，発汗異常，顔面紅斑，紅斑，創傷治癒障害，皮膚菲薄化・脆弱化，脂肪織炎
その他	発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，しゃっくり，刺激感（ピリピリした痛み，しびれ，ひきつり感等）[注]

注）静脈内投与した際に，発現したとの報告がある．

注射剤（オルガドロン注射液）：

	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進
精神神経系	多幸症，不眠，頭痛，めまい
筋・骨格	筋肉痛，関節痛
投与部位	関節腔内投与 関節の不安定化[注1)] 疼痛・腫脹・圧痛の増悪 筋肉内又は皮内投与 組織の萎縮による陥没（局所）
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝
体液・電解質	浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害，眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，紅斑，創傷治癒障害，皮膚菲薄化・脆弱化，脂肪織炎
その他	発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，しゃっくり，刺激感（ピリピリした痛み，しびれ，ひきつり感等）[注2)]

注 1）投与を中止すること．これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので，投与後は患者をしばらく安静にさせること．

注 2）デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液を静脈内投与した際に，発現したとの報告がある．

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 12）

使用上の注意 （続き）	5. 高齢者への投与 高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること． 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 錠剤： (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回ると判断される場合にのみ投与すること．〔動物実験で催奇形作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある．〕 (参考) デキサメタゾン 0.8 mg をマウスの妊娠 8 日から 14 日までの各日にそれぞれ 1 回投与した試験，及び 0.08 mg を妊娠 9 日から 13 日の各日を投与初日としそれぞれ 4 日間連続投与した試験において，口蓋裂の発生が認められている． (2) 本剤投与中は授乳を中止させること．〔母乳中へ移行することがある．〕 注射剤： (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回ると判断される場合にのみ投与すること．〔新生児に副腎不全を起こすことがある．また，血圧上昇，心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある．動物実験で催奇形作用が報告されている．〕 (参考) 本剤（デキサメタゾンとして 1 日 0.15 mg）をマウスの妊娠 11 日から 14 日まで 4 日間にわたり筋肉内注射した試験において，口蓋裂の発生が認められている． (2) 本剤投与中は授乳を中止させること．〔母乳中へ移行することがある．〕 7. 小児等への投与 錠剤： (1) 小児等の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと． (2) 長期投与した場合，頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある． (3) 低出生体重児で，脳性麻痺，一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている． 注射剤： (1) 小児等の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと． (2) 長期投与した場合，頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある． (3) 小児等では，特に投与部位の組織の萎縮（陥没）を起こしやすいので，筋肉内又は皮内投与はなるべく避けること． (4) 低出生体重児で，脳性麻痺，一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている． 8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1) インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると，試験結果が偽陰性になるとの報告がある． (2) 副腎皮質ホルモン剤は，細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし，試験結果が偽陰性を示すことがある． 9. 適用上の注意 錠剤： 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，更には穿孔を起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．〕 注射剤（デカドロン注射液）： (1) 静脈内投与時：静脈内注射により，血管痛，静脈炎を起こすことがあるので，これを予防するため，注射部位，注射方法等について十分注意し，その注射速度はできるだけ遅くすること． (2) 筋肉内投与時：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること． 1) 筋肉内投与は，やむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと． 2) 同一部位への反復注射は行わないこと． 3) 神経走行部位を避けること． 4) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり，血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること． 5) 注射部位に疼痛，硬結をみることがある． (3) アンプルカット時：本品のアンプルはワンポイントカットアンプルであるが，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい． 注射剤（オルガドロン注射液）： (1) 静脈内注射時：静脈内注射により，血管痛，静脈炎を起こすことがあるので，これを予防するため，注射部位，注射方法等について十分注意し，その注射速度はできるだけ遅くすること． (2) 筋肉内注射時：組織・神経などへの影響を避けるため，下記の点に配慮すること． 1) 筋肉内投与は，やむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと． 2) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること． 3) 繰り返し注射する場合には，同一注射部位を避けること．なお，小児等には連用しないことが望ましい． 4) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり，血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること．

1.7　同種同効品一覧表
ホスアプレピタントメグルミン

表 1.7-9　同種同効品一覧表（デキサメタゾン）（続き 13）

使用上の注意（続き）	(3) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプル製剤である．アンプルカット時には異物混入を避けるため，カット部分をエタノール綿等で清拭してから，アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること．その際，カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること． 10. その他の注意 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある．
添付文書の作成年月日	デカドロン錠：2015 年 4 月改訂（第 6 版） デカドロン注射液：2015 年 6 月改訂（第 18 版） オルガドロン注射液：2015 年 4 月改訂（第 17 版）
備考	注射剤：小児国内臨床試験（ONO-7847-03）標準治療薬

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

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）

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績から，抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防に対するホスアプレピタント（以下，本剤）の有効性及び安全性が確認されたと判断した．したがって，生後 6 カ月以上 18 歳以下の日本人小児における本剤の効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意（案）は，日本人成人と同様の設定とした．

以下に効能・効果（案）の設定根拠を示す．

1.8.1.2.1 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれかを含むがん化学療法を受ける生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児を対象に，CINV の予防に対する本剤の安全性，有効性及び薬物動態を非盲検非対照試験で検討した．本剤の用法・用量について，12 歳以上 18 歳以下の小児は成人と同様に 1 日目に 150 mg を，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児は体重換算法を用いて 1 日目に 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）の単回静脈内投与とした．また，5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤（グラニセトロン）及びコルチコステロイド（デキサメタゾンリン酸エステル）を標準治療薬として併用した．なお，2～5 日目は，シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンのいずれか，又は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り，グラニセトロンの予防投与を許容した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における Complete Response（嘔吐なし，かつ救済治療なし）の患者割合（CR 率）を表 1.8-1 に示した．

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績より，生後 6 カ月以上 18 歳以下の全期間（中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後 0～120 時間）における CR 率は，40.7%（11/27 名）であった．また，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳

以上 18 歳以下の CR 率（全期間）は，それぞれ 80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名），40.0%（2/5 名）及び 25.0%（3/12 名）であり，いずれの年齢層でも本剤の CINV の予防効果が確認された.

表 1.8-1　ホスアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7847-03）　Complete Response の患者割合

解析対象集団：FAS

評価対象期間	年齢層	Complete Response の患者割合		95%信頼区間[a)]
全期間	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	11 / 27	(40.7)	[22.4, 61.2]
急性期	生後6カ月以上2歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	2歳以上6歳未満	4 / 5	(80.0)	[28.4, 99.5]
	6歳以上12歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	12歳以上18歳以下	9 / 12	(75.0)	[42.8, 94.5]
	全体	22 / 27	(81.5)	[61.9, 93.7]
遅発期	生後6カ月以上2歳未満	5 / 5	(100.0)	[47.8, 100.0]
	2歳以上6歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	6歳以上12歳未満	2 / 5	(40.0)	[5.3, 85.3]
	12歳以上18歳以下	3 / 12	(25.0)	[5.5, 57.2]
	全体	12 / 27	(44.4)	[25.5, 64.7]

（ ）内は割合（%）を示す.
Complete Response：嘔吐なし，かつ救済治療なし
全期間：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～120時間
急性期：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後0～24時間
遅発期：治験薬投与開始1日目の最初に投与する中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与開始後24<～120時間
a）Clopper-Pearson正確法により算出した.

1.8.1.2.2　ホスアプレピタントとアプレピタント及び標準治療との有効性の比較について

外国人成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（P017L1）において，本剤 150 mg の単回静脈内投与の全期間における CINV の予防効果は，本剤の活性本体であるアプレピタントの 3 日間投与（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）に対して非劣性であり，安全性は本剤の投与による局所の注射部位障害を除き，大きな差異はないことが示されている．また，日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）において，本剤 150 mg の単回静脈内投与は，当時の標準治療（5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤及びコルチコステロイド）に対する上乗せ効果及び

安全性が示され，これらの成績を基に日本では本剤の製造販売承認を取得している．したがって，生後 6 カ月以上の日本人小児に対する本剤の臨床推奨用量を考察するにあたり，成人で確認された本剤とアプレピタントの有効性及び安全性の類似性，更に標準治療に対する上乗せ効果を日本人小児で検討した．

1.8.1.2.3 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と小児国内外臨床試験（ONO-7436-03, P097，P134，P208）との成績の比較について

シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチンの投与を受ける患者を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）と，ほぼ同じ選択・除外基準で実施したアプレピタント小児国内臨床試験（ONO-7436-03）及び小児海外第Ⅲ相試験（P097）並びに中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与を受ける患者を対象とした小児海外第Ⅰ相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の成績の一覧を表 1.8-2 に示した．

表 1.8-2　ホスアプレピタント及びアプレピタントの小児国内外臨床試験の成績一覧

	シスプラチン，シクロホスファミド，カルボプラチン投与対象の臨床試験			
	ONO-7847-03	ONO-7436-03	P097	
被験薬	ホスアプレピタント	アプレピタント	標準治療	アプレピタント
生後6カ月以上2歳未満	4/5　(80.0)	NA	NA	NA
2歳以上6歳未満	2/5　(40.0)	NA	NA	NA
6歳以上12歳未満	2/5　(40.0)	NA	NA	NA
12歳以上	3/12　(25.0)	10/22　(45.5)	1/18　(5.6)	8/28　(28.6)
全体	11/27　(40.7)	NA	NA	NA
生後6カ月以上12歳未満	8/15　(53.3)	NA	NA	NA

	中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤投与対象の臨床試験			
	P134[1)]		P208[2)]	
被験薬	標準治療	アプレピタント	標準治療	アプレピタント
生後6カ月以上2歳未満	1/6　(16.7)	3/7　(42.9)	4/16　(25.0)	9/19　(47.4)
2歳以上6歳未満	1/6　(16.7)	2/6　(33.3)	13/43　(30.2)	22/45　(48.9)
6歳以上12歳未満	0/7　(0.0)	4/7　(57.1)	9/43　(20.9)	12/41　(29.3)
12歳以上	NA	NA	4/48　(8.3)	18/47　(38.3)
全体	NA	NA	30/150　(20.0)	61/152　(40.1)
生後6カ月以上12歳未満	2/19　(10.5)	9/20　(45.0)	26/102　(25.5)	43/105　(41.0)

（　）内は割合（%）を示す.

NA : Not Applicable

全期間におけるComplete Response(嘔吐なし, かつ救済治療なし)の患者割合を記載した.

1）以前に悪心及び／又は嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者も対象とした.

2）以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者も対象とした.

1.8.1.2.3.1 12 歳以上の日本人小児におけるホスアプレピタントの有効性と日本人及び外国人小児におけるアプレピタント及び標準治療の有効性の比較検討について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績より，12 歳以上 18 歳以下の CR 率（全期間）は 25.0%（3/12 名）であり，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の CR 率（全期間）45.5%（10/22 名）と比較して数値的に劣るものの，アプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P097）の CR 率（全期間）28.6%（8/28 名）とほぼ同程度であり，小児海外第Ⅲ相試験（P097）の標準治療群の CR 率（全期間）5.6%（1/18 名）を上回っていた．また，中等度，高度又は最高度催吐性抗悪性腫瘍剤を含むがん化学療法，若しくは以前に嘔吐により忍容でなかったがん化学療法を繰り返して受ける患者を対象としたアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）における標準治療群の CR 率（全期間）8.3%（4/48 名）を上回っていた．小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた全期間における CR 率がアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）と比較して数値的に劣った理由を検討したところ，両試験で登録された催吐性がん化学療法レジメンの差異が原因として考えられた．そのため，比較的催吐性が低いと考えられるレジメンを除外した上で CR 率（全期間）を比較検討したところ，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における本剤とアプレピタントの有効性は類似していた．

以上より，12 歳以上の日本人小児に対する本剤の CINV 予防効果は，アプレピタントと同程度であり，標準治療に対する上乗せ効果が期待できると判断した．

1.8.1.2.3.2 生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタントの有効性について

1） アプレピタントとの有効性の比較検討について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における，生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児の CR 率（全期間）はそれぞれ 53.3%（8/15 名），80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名）及び 40.0%（2/5 名）であり，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児における CR 率 45.5%（10/22 名）と比較して明らかに劣ることはなかった．

また，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児における CR 率（全期間）は，小児海外第Ⅰ相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）の生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児におけるアプレピタント群の CR 率（全期間）である 45.0%（9/20 名）及び 41.0%（43/105 名）と比較して数値的に類似していた．以上の結果より，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児における本剤 3.0 mg/kg の有効性はアプレピタントの 3 日間投与（12 歳

未満：1 日目 3.0 mg/kg，2～3 日目 2.0 mg/kg，12 歳以上：1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）と遜色はないと判断した.

2) 生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児におけるホスアプレピタントの標準治療に対する上乗せ効果について

小児海外第 I 相試験（P134）及びアプレピタントの小児海外第Ⅲ相試験（P208）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満の全期間における標準治療群の CR 率（全期間）は 10.5%（2/19 名）及び 25.5%（26/102 名）であり，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における CR 率（全期間）は非常に低い状況にあることが確認された．一方，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の生後 6 カ月以上 12 歳未満における CR 率（全期間）は 53.3%（8/15 名）であり，選択・除外基準並びに標準治療の設定に差異があるものの，小児海外第 I 相試験（P134）及び小児海外第Ⅲ相試験（P208）における標準治療群の成績と比較して明らかに上回っていた．以上の結果より，本剤 3.0 mg/kg の単回投与により，本剤の標準治療に対する上乗せ効果が期待できると判断した.

3) 小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳以下の有効性の比較について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後 6 カ月以上 12 歳未満，生後 6 カ月以上 2 歳未満，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満の CR 率（全期間）はそれぞれ 53.3%（8/15 名），80.0%（4/5 名），40.0%（2/5 名），40.0%（2/5 名）であり，12 歳以上 18 歳以下の CR 率（全期間）である 25.0%（3/12 名）と比較して劣る結果ではなかった.

以上より，生後 6 カ月以上の小児における本剤とアプレピタントの有効性は類似しており，標準治療に対する上乗せ効果が期待できること，並びに生後 6 カ月以上 12 歳未満の本剤の有効性は 12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して劣る傾向を認めないことから，本剤の生後 6 カ月以上の小児に対する有効性が確認されたと判断した.

1.8.1.2.4 安全性について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，死亡及び治験薬の投与中止に至る有害事象は認められなかった．重篤な有害事象として発熱性好中球減少症 7.4%（2/27 名）が報告された．転帰は回復であり，治験薬との因果関係は否定された．有害事象の発現率は 100.0%（27/27 名）であった．最も発現率の高かった有害事象は，リンパ球数減少の 96.3%（26/27 名）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は 14.8%（4/27 名）で

あった．副作用は上腹部痛 3.7%（1/27 名），尿中ブドウ糖陽性 3.7%（1/27 名），リンパ球数減少 3.7%（1/27 名），頭痛 3.7%（1/27 名）及びしゃっくり 3.7%（1/27 名）であった．なお，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上 18 歳以下における本剤の安全性は，アプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）の 12 歳以上 18 歳以下と同様に良好であり，両試験間で大きな差は認められなかった．更に，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における安全性は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して大きく劣るものではなかった．

以上より，本剤の日本人小児に対する有効性及び安全性は，本剤とアプレピタントの成人に対する有効性及び安全性と類似し，更に標準治療に対する上乗せ効果が期待できるものと判断した．したがって，生後 6 カ月以上の日本人小児における本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し，効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意（案）は，日本人成人と同様の設定とした．

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

・成人及び12歳以上の小児

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

・生後6カ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤は，原則としてコルチコステロイド及び5-HT_3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-HT_3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，本剤又は活性本体アプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること．（「相互作用」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

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

・成人及び12歳以上の小児

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

・生後6カ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児

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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，生後6カ月以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者を対象に，12歳以上の小児には本剤150 mgを単回静脈内投与，生後6カ月以上12歳未満の小児には本剤3.0 mg/kg（ただし，150 mgを超えないこと）を単回静脈内投与したときの安全性及び有効性が確認された．

したがって，12 歳以上の小児に対する本剤の用法・用量は「成人及び 12 歳以上の小児　他の制吐剤との併用において，通常，成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．」，生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児に対する本剤の用法・用量は「生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児　他の制吐剤との併用において，通常，生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0 mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．ただし，ホスアプレピタントとして 150 mg を超えないこと．」とした．

以下に用法・用量（案）の設定根拠を示す．

1.8.2.2.1　12 歳以上の小児に対する用法・用量（案）

1.8.2.2.1.1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における用法・用量の設定について

日本人小児を対象としたアプレピタントの小児国内臨床試験（ONO-7436-03）において，12 歳以上 18 歳以下の日本人小児にアプレピタントの臨床推奨用量（1 日目 125 mg，2～3 日目 80 mg）を経口投与したときの曝露量は，日本人成人に同用量を経口投与したときの曝露量と臨床的に意義のある違いは認めなかった［アプレピタント（小児）承認申請資料 2.5.3（既提出資料）］．したがって，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における 12 歳以上 18 歳以下の日本人小児の用法・用量は，成人の臨床推奨用法・用量と同様に本剤 150 mg を 30 分間かけて単回静脈内投与することとした．

1.8.2.2.1.2　臨床試験成績

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた 12 歳以上 18 歳以下の小児におけるホスアプレピタント投与時のアプレピタントの薬物動態は，日本人健康成人における薬物動態（ONO-7436-02）と大きな差異はなかった．また，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績から，1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠に示したように，本剤 150 mg を単回静脈内投与したときの 12 歳以上の小児に対する CINV の予防効果（有効性）及び安全性が確認された．

以上より，12 歳以上の日本人小児における本剤の用法・用量（案）は，日本人成人と同様にすることが妥当と判断し，「成人及び 12 歳以上の小児　他の制吐剤との併用において，通常，成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．」と設定した．

1.8.2.2.2　生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量（案）

1.8.2.2.2.1　小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における用法・用量の設定について

生後 6 カ月以上 17 歳以下の外国人小児にアプレピタントを経口投与したとき，及び 12 歳以上 17 歳以下の外国人小児に本剤を静脈内投与したときの薬物動態に基づき，生後 6 カ月以上 12 歳未満の外国人小児では本剤 3.0 mg/kg の静脈内投与によって，外国人成人に本剤 150 mg を静脈内投与したときと同程度のアプレピタントの曝露量が得られると推定された．このことから，外国人小児を対象とした小児海外第 I 相試験（P134）では，生後 6 カ月以上 12 歳未満の用量として，3.0 mg/kg を設定した．また，本剤及びアプレピタントの臨床推奨用量を日本人成人及び外国人成人に投与したときのアプレピタントの薬物動態に大きな民族差は認められておらず，12 歳以上の日本人小児及び外国人小児においてもアプレピタントの臨床推奨用量を投与したときのアプレピタントの薬物動態に大きな民族差は認められていない．したがって，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児の用法・用量は，小児海外第 I 相試験（P134）と同様に本剤 3.0 mg/kg を 60 分間かけて単回静脈内投与することとした．なお，本剤の投与濃度は，成人を対象とした添付文書を参考に 0.6～1.5 mg/mL で調製するとした．

1.8.2.2.2.2　臨床試験成績

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）で得られた生後 6 か月以上 12 歳未満の小児におけるアプレピタントの薬物動態を同試験で得られた 12 歳以上 18 歳以下の小児と比較した結果，Cmax 及び AUCinf に大きな差異は認めなかった．一方，生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児における投与開始後 24 時間以降の血漿中濃度は，12 歳以上 18 歳以下の小児と比較して低値を示し，血漿中からのアプレピタントの消失は生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児で速くなる傾向を認めた．ただし，小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の成績から，1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠に示したように，本剤 3.0 mg/kg（ただし，150 mg を超えないこと）を単回静脈内投与したときの生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児に対する CINV の予防効果（有効性）及び安全性が確認された．

以上より，生後 6 カ月以上 12 歳未満の日本人小児において，本剤の用法・用量（案）は，「生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児　他の制吐剤との併用において，通常，生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして 3.0 mg/kg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．ただし，ホスアプレピタントとして 150 mg を超えないこと．」と設定した．

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の（1）について

本剤は，生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）において，標準治療薬として 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤，コルチコステロイドを設定したときの有効性及び安全性及が確認されていることから，成人の記載に追記・修正する必要はないと判断した．

1.8.2.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の（2）について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）の 12 歳以上と生後 6 カ月以上 12 歳未満の用法が異なっていたことを踏まえて，共通の注意喚起と年齢ごとの注意喚起に分けて設定することにした．

用法・用量に関連する使用上の注意（案）の（2）のうち，「本剤は，投与速度の増加及び投与濃度の上昇により，注射部位障害が発現しやすくなるため，本剤 1 バイアル（ホスアプレピタントとして 150 mg）を 5 mL の生理食塩液で溶解し，下記のとおり点滴静注すること．（「適用上の注意」の項参照）」は，成人及び 12 歳以上と生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満で共通の注意事項であることから，現行の添付文書の記載に準じた記載とした．

1.8.2.3.2.1 12 歳以上の小児を対象とした（2）の注意喚起について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，現行の添付文書と同様に「最終容量が 100～250 mL（治験実施計画書の記載では，最終濃度として 0.6～1.5 mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間前に 30 分間かけて点滴静注する．」と設定して実施したときの 12 歳以上の小児に対する安全性及び有効性が確認されたことから，本件の注意喚起は成人と同様でよいと判断した．なお，生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の用法（最終濃度）との整合性をとるために，現行の添付文書に記載されている「最終容量が 100～250 mL」のあとに「（最終濃度として 0.6～1.5 mg/mL）」を追記した．

1.8.2.3.2.2 生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児を対象とした（2）の注意喚起について

小児国内臨床試験（ONO-7847-03）では，成人で安全性が確認されている本剤の投与濃度（0.6～1.5 mg/mL）の範囲内で調製し，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前から 60 分間かけて投与したときの有効性及び安全性が確認されている．したがって，生後 6 カ月以上の乳幼児及び 12 歳未満の小児には「3.0 mg/kg に相当する量を最終濃度が 0.6～1.5 mg/mL となるように生理食塩液で希釈し，抗悪性腫瘍剤の投与 1 時間 30 分前に 60 分間かけて点滴静注する．」と設定した．

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」及び平成 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，本剤の CCDS（Company Core Data Sheet）及びアプレピタントカプセルの添付文書を参考に，非臨床試験並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) 本剤の成分又はアプレピタント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）

変更なし．

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
重度の肝障害患者〔本剤の活性本体アプレピタントは主として肝で代謝されるため，血中濃度が過度に上昇するおそれがある．また，重度肝機能不全（Child-Pugh スコア＞9）患者での使用経験はない．（「薬物動態」の項参照）〕

変更なし．

2．重要な基本的注意
(1) 本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 に対する用量依存的阻害作用を有し，抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため，十分注意して投与すること．（「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）
(3) 潮紅，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等のショック，アナフィラキシーを起こすことがあるため，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）

集積された情報を総合的に検討した結果，本剤との関連性が疑われるアナフィラキシーショックが報告されていることから，「ショック，アナフィラキシー」に関する改訂を 2015 年 8 月に行った．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

3．相互作用

本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であり，軽度から中程度のCYP3A4阻害（用量依存的）及び誘導作用を有し，CYP2C9の誘導作用も有する．（「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 1 mg，3 mg，細粒 1%	左記薬剤の血中濃度上昇により，QT延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある．	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって，左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり，重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある．

変更なし．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

(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）	本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 の基質であるため，CYP3A4 活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する場合がある．
ジルチアゼム	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）	本剤の活性本体アプレピタント及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される．
CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン等）	本剤の作用が減弱するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）	本剤の活性本体アプレピタントは CYP3A4 の基質であるため，これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある．
CYP3A4 で代謝される薬剤（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン，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）	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的な CYP3A4 阻害作用によって，これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある．~~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）	本剤の活性本体アプレピタントの CYP2C9 誘導作用により，これらの薬剤の代謝が促進される場合がある．
ホルモン避妊法（エチニルエストラジオール等）	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 カ月間は，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，本剤の活性本体アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている．

設定根拠

本剤 115 mg 製剤（アプレピタント 3 日間経口投与の 1 日目切替え製剤：国内未承認）の海外販売中止に伴い，2～3 日目に経口投与するイメンドカプセルに関連する「なお，その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい．」が，CCDS（Company Core Data Sheet）から削除されたため．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

4. 副作用

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において，174 例中 46 例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは便秘 16 例（9.2%），ALT（GPT）上昇 12 例（6.9%），しゃっくり 10 例（5.7%），注入部位疼痛・滴下投与部位痛 9 例（5.2%），AST（GOT）上昇 8 例（4.6%），γ-GTP 上昇 6 例（3.4%），尿蛋白 5 例（2.9%）及び注入部位紅斑 4 例（2.3%）等であった．（承認時）

〈小児〉

生後 6 カ月以上 18 歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において，27 例中 4 例（14.8%）に副作用（臨床検査値の異常含む）が認められた．主なものは上腹部痛 1 例（3.7%），リンパ球数減少 1 例（3.7%），尿中ブドウ糖陽性 1 例（3.7%），頭痛 1 例（3.7%），しゃっくり 1 例（3.7%）であった．（用法・用量追加時）

（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，瘙痒感，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）ショック，アナフィラキシー

ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明※）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，紅斑，呼吸困難，意識消失，血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

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

※：頻度不明はアプレピタントでの報告，本剤の自発報告又は海外の臨床試験での報告による．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

設定根拠

成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7847-01）及び生後6カ月以上18歳以下の小児を対象とした小児国内臨床試験（ONO-7847-03）における副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現状況についてそれぞれ記載し，（2）その他の副作用は，成人と小児の副作用を合算して表にまとめた．なお，アプレピタントの副作用，本剤の自発報告及び国内で実施した臨床試験では認めなかったがCCDSに記載のある副作用は「頻度不明」の欄に記載した．その他，重大な副作用 3）の記載整備を行った．また，集積された情報を総合的に検討した結果，本剤との関連性が疑われるアナフィラキシーショックが報告されていることから，（1）重大な副作用　3）ショック，アナフィラキシーに関する改訂を2015年8月に行った．

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，健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度（AUC，Cmax）が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告（「薬物動態」の項参照）がある．

変更なし．

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回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，本剤の活性本体アプレピタントはラット，ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている．〕 （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．〔ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは乳汁中に移行することが報告されている．〕

変更なし．

7．小児等への投与 低出生体重児，新生児又は生後6カ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない（生後6カ月未満の乳児等に対する使用経験がない）．（「臨床成績」の項参照）

設定根拠

生後6カ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していないことから，小児などへの投与について，注意喚起するために設定した．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

8. 適用上の注意

（1）投与経路：

本剤は静脈内投与にのみ使用し，筋肉内投与又は皮下投与しないこと．

（2）調製時：

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

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

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

（1） について

変更なし．

（2） について

1）について

変更なし．

2）について

設定根拠

生後6カ月以上12歳未満の小児は体重換算法を用いて投与するため，生理食塩液の容量から最終濃度の記載に修正した．

3）について

変更なし．

1.8 添付文書（案）
ホスアプレピタントメグルミン

9. その他の注意

(1) 本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの2年間投与がん原性試験において，雌雄ラットの 125 mg/kg 1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加，雄ラットの 125 mg/kg 1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加，雄ラットの 125 mg/kg 1日2回投与群及び雌ラットの 5 mg/kg 1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雌ラットの 125 mg/kg 1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある．

マウスの2年間投与がん原性試験において，雌マウスの 500 mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加，雄マウスの 1,000 mg/kg/日群以上及び雌マウスの 500 mg/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．

(2) 新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ，4 mg/kg 投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，体重増加抑制，6 mg/kg 投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化，体重増加抑制が認められたが，組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある．

また，本剤の活性本体アプレピタントを新生児の雌雄ラットに7週間反復経口投与したところ，10 mg/kg 1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び膣開口の早期化が認められたが，これら動物の生殖行動，受胎能力，妊娠機能，生殖器の病理学的検査において変化はなく，生殖能への影響はなかったとの報告がある．

設定根拠

本剤の活性本体であるアプレピタントカプセルの添付文書を参考に設定した．[1.7]

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．

＊＊20○年○月改訂（第○版）
＊20○年○月改訂

選択的 NK_1 受容体拮抗型制吐剤

処方箋医薬品注)

プロイメンド®点滴静注用150mg

《PROEMEND®》

注射用ホスアプレピタントメグルミン

日本標準商品分類番号 872391

承認番号	22300AMX01211
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年12月
用法追加	小児：20○年○月
国際誕生	2007年 8月

貯　　法：冷所(2～8℃)保存
使用期限：外箱に表示（3年）

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
(1) 本剤の成分又はアプレピタントに対し過敏症の既往歴のある患者
(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	プロイメンド点滴静注用150mg
成分・含量注1)（1バイアル中）	ホスアプレピタントメグルミン245.3mg（ホスアプレピタントとして150mg）
添加物注2)（1バイアル中）	エデト酸ナトリウム水和物 5.7mg ポリソルベート80 78.8mg 無水乳糖 393.8mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
剤形	注射剤（バイアル）
pH	7.0～9.0 (本品1バイアルを生理食塩液150mLに溶かした液)
浸透圧比	約1.0 (本品1バイアルを生理食塩液100mLに溶かした液)
性状	白色～灰白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

注1)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量はホスアプレピタントメグルミン257.6mg（ホスアプレピタントとして157.5mg）である。
注2)：過量充填した実充填量を示している。

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT_3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-HT_3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、本剤又は活性本体アプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
(2) 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤1バイアル（ホスアプレピタントとして150mg）を5mLの生理食塩液で溶解し、下記のとおり点滴静注すること。(「適用上の注意」の項参照)

・成人及び12歳以上の小児
最終容量が100～250mL（最終濃度として0.6～1.5mg/mL）となるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に30分間かけて点滴静注する。
・生後6ヵ月以上の乳幼児及び12歳未満の小児
3.0mg/kgに相当する量を最終濃度が0.6～1.5mg/mLとなるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間30分前に60分間かけて点滴静注する。

〔使用上の注意〕
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
重度の肝障害患者〔本剤の活性本体アプレピタントは主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全(Child-Pugh スコア＞9)患者での使用経験はない。(「薬物動態」の項参照)〕

2．重要な基本的注意
(1) 本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。(「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)
(3) 潮紅、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック、アナフィラキシーを起こすことがあるため、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照)

3．相互作用
本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。(「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1%	左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。

(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)	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する場合がある。
ジルチアゼム	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)	本剤の活性本体アプレピタント及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等)	本剤の作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、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)	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。~~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)	本剤の活性本体アプレピタントのCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 (エチニルエストラジオール等)	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、本剤の活性本体アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

4．副作用

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、174例中46例(26.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは便秘16例(9.2%)、ALT(GPT)上昇12例(6.9%)、しゃっくり10例(5.7%)、注入部位疼痛・滴下投与部位痛9例(5.2%)、AST(GOT)上昇8例(4.6%)、γ-GTP上昇6例(3.4%)、尿蛋白5例(2.9%)及び注入部位紅斑4例(2.3%)等であった。(承認時)

〈小児〉

生後6ヵ月以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、27例中4例(14.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは上腹部痛1例(3.7%)、リンパ球数減少1例(3.7%)、尿中ブドウ糖陽性1例(3.7%)、頭痛1例(3.7%)、しゃっくり1例(3.7%)であった。(用法・用量追加時)

(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、瘙痒感、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) **ショック、アナフィラキシー**

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明※)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、紅斑、呼吸困難、意識消失、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照)

(2) **その他の副作用**

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5～10%未満	5%未満	頻度不明※
皮　膚		発疹	瘙痒、紅斑、皮膚病変、光線過敏症、ざ瘡、多汗症、脂性肌、蕁麻疹
精神神経系		頭痛	めまい、眠気、不眠症、不安、多幸症、異常な夢、認知障害、失見当識
循環器		潮紅	徐脈、動悸、頻脈、不整脈、ほてり、血圧上昇
消化器	便秘	下痢、腹痛、腹部不快感、口内炎	悪心、嘔吐、鼓腸、消化不良、おくび、胃炎、腸炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、食欲不振、腹部膨満
呼吸器	しゃっくり	咳嗽	咽頭炎、後鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感
肝　臓	ALT(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、頻尿、多尿、排尿困難、血尿
血　液		リンパ球数減少	貧血、好中球数減少、白血球数減少、~~リンパ球数減少、~~血小板数減少、単球数減少
筋骨格系			筋痙攣、筋痛、四肢痛
注射部	疼痛	疼痛、瘙痒感、紅斑、硬結、腫脹	血栓性静脈炎

	5～10%未満	5%未満	頻度不明※
その他		倦怠感、浮腫、味覚異常、低ナトリウム血症	胸部不快感、疲労、無力症、嗜眠、発熱、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、体重増加、体重減少、多飲症、高血糖、口渇、脱水、アルブミン減少、低カリウム血症、低クロール血症、結膜炎、ブドウ球菌感染症、カンジダ症

※：頻度不明はアプレピタントでの報告、本剤の自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

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、健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度(AUC、Cmax)が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告(「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回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、本剤の活性本体アプレピタントはラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。〕

(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。〔ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは乳汁中に移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児又は生後6ヵ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない（生後6ヵ月未満の乳児等に対する使用経験がない）。（「臨床成績」の項参照）

8．適用上の注意

(1) 投与経路：
本剤は静脈内投与にのみ使用し、筋肉内投与又は皮下投与しないこと。

(2) 調製時：

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

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

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

9．その他の注意

(1) 本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。
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。

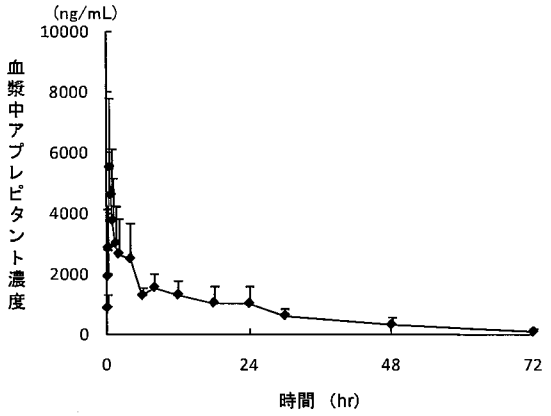
(2) 新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ、4mg/kg投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、膣粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、体重増加抑制、6mg/kg投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化、体重増加抑制が認められたが、組織構造の破壊を伴うものではなかったとの報告がある。
また、本剤の活性本体アプレピタントを新生児の雌雄ラットに7週間反復経口投与したところ、10mg/kg1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び膣開口の早期化が認められたが、これら動物の生殖行動、受胎能力、妊娠機能、生殖器の病理学的検査において変化はなく、生殖能への影響はなかったとの報告がある。

〔薬物動態〕

1．血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男女15例に本剤150mgを30分間かけて静脈内投与した時、ホスアプレピタントは活性本体であるアプレピタントに速やかに代謝され、アプレピタントのCmax、$AUC_{0-\infty}$及び消失半減期($T_{1/2}$)はそれぞれ5,440ng/mL、59,600ng·hr/mL及び14時間であった。[1)]

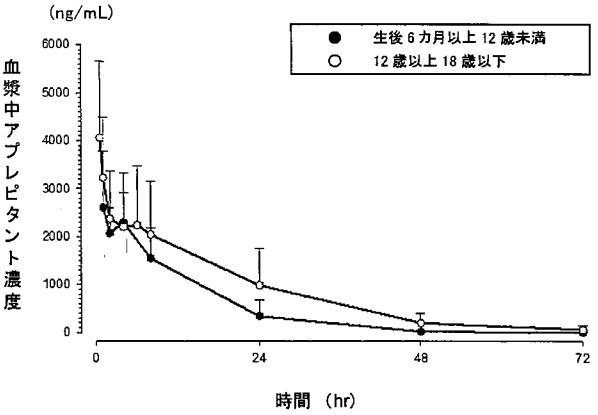


ホスアプレピタント		アプレピタント		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
3260±520	0.036±0.006	5440±2200	59600±22900	14±6

平均値±標準偏差

(2) 小児

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



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

平均値±標準偏差

(3) **高齢者**（参考：外国人でのデータ）
健康な高齢者（65歳以上）16例にアプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(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）にアプレピタント240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析はアプレピタントのAUCに影響を及ぼさなかった。[3]

(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）にアプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

2．分布

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

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

3．代謝（参考：外国人でのデータ）

ホスアプレピタントは、体内で速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。
健康成人男性に[^{14}C]ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約19%がアプレピタントであり、ヒト血漿中には12種類の代謝物が同定されている。なお、アプレピタントはモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される。
ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、アプレピタントは主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。[4]
また、アプレピタントはCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

4．排泄（参考：外国人でのデータ）

健康成人男性に[^{14}C]ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与後28日間で投与量の57.0%及び45.0%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

5．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日目にアプレピタント125mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びCmaxは単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

(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日目にアプレピタント375mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びCmaxは単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

(3) **ミダゾラム**（参考：外国人でのデータ）
健康成人10例に対して、本剤150mgを1日目に静脈内投与し、ミダゾラム2mgを1日目及び4日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に1.77倍に上昇し、4日目に1.02倍であった。[5]
~~健康成人男性8例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgをアプレピタント投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。[5]~~
~~また、健康成人12例に対して、アプレピタント125mgを経口投与し、ミダゾラム2mgを静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは単独投与時に比べて1.47倍に上昇した。[6]~~
~~健康成人12例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgをアプレピタント投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった。[7]~~

(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、ホスアプレピタント100mgを静脈内投与した時、アプレピタントのAUCは単独投与時に比べて1.45倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.40倍に上昇した。同様に、アプレピタントの錠剤300mg（アプレピタントカプセル230mgと同程度のAUCが得られる）を経口投与した時、アプレピタントの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**
・**参考：外国人でのデータ**
健康成人11例に対して、本剤150mgを1日目に静脈内投与し、デキサメタゾン8mgを1～3日目に経口投与した時、デキサメタゾンのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に2.01倍、2日目に1.86倍に上昇し、3日目に1.18倍であった。[5]
~~健康成人12例に対して、オンダンセトロンの投与に加え、アプレピタントを1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、デキサメタゾンを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はアプレピタント非併用時に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した。[8]~~
・**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の投与に加え、アプレピタント125mgを経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、アプレピタント非併用時に比べて0.53倍に低下した。[9]

(6) **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、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、メチルプレドニゾロンを1日目に125mg静脈内投与、2～3日目に40mg経口投与した時、メチルプレドニゾロンのAUCは単独投与時に比べて静脈内投与で1.34倍、経口投与で2.46倍に上昇した。[7]

(7) **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、アプレピタントを1日目に375mg、2～5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロンのAUCはアプレピタント非併用時に比べて1.15倍であった。[8]

(8) **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、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、グラニセトロン2mgを1日目に経口投与した時、グラニセトロンのAUCは単独投与時に比べて1.10倍であった。[8]

(9) **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、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、8日目に、S(-)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は0.66倍に低下し、INRは0.86倍に低下した。[9]

(10) **トルブタミド**（参考：外国人でのデータ）
健康成人12例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、トルブタミド500mgをアプレピタント投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルブタミドのAUCは4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下した。[10]

(11) **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（アプレピタントカプセル85mgと同程度のAUCが得られる）を1日1回4日間、5日目から錠剤200mg（アプレピタントカプセル170mgと同程度のAUCが得られる）を1日1回10日間とパロキセチン（20mgを1日1回14日間）を併用投与した時、アプレピタントの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。

(12) **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、アプレピタントを7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシンのAUC及びCmax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。[11]

(13) **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の投与に加え、アプレピタントを8日目に125mg、9～10日目に80mg経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10日目にエチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、併用投与時には9日目から21日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血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。

(14) **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、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m^{2}を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC及びCmaxは単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった。[12]

(15) **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の投与に加え、アプレピタントを1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m^{2}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。[13]

〔臨床成績〕

〈成人〉

1．国内臨床試験

国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。[14]

	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)]	64.2%*（111/173例）	93.6%*（162/173例）	64.7%*（112/173例）
標準治療群[注3)]	47.3%（79/167例）	80.8%（135/167例）	48.8%（81/166例）

*：$p<0.05$

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。
注2)：本剤を1日目に150mg/日(iv)投与した。
また、グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目10 mg/日(iv)、2日目4 mg/日(iv)、3日目8 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)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目20mg/日(iv)、2～3日目8 mg/日(iv)を併用投与した。

2．海外臨床試験

海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。[15]

	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)]	71.9%（795/1106例）	89.0%（963/1082例）	74.3%（822/1106例）
アプレピタント群[注3)]	72.3%（820/1134例）	88.0%（974/1107例）	74.2%（841/1133例）

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)：本剤を1日目に150mg/日(iv)投与した。
また、オンダンセトロンは1日目32mg/日(iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日(po)、2日目8mg/日(po)、3～4日目16mg/日(po)を併用投与した。
注3)：アプレピタントを1日目125mg/日(po)、2～3日目80mg/日(po)投与した。
また、オンダンセトロンは1日目32mg/日(iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日(po)、2～4日目8mg/日(po)を併用投与した。

〈小児〉

国内臨床試験

生後6ヵ月以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。[2)]

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)]（生後6ヵ月以上18歳以下）	40.7%（11/27例）	81.5%（22/27例）	44.4%（12/27例）
12歳以上18歳以下	25.0%（3/12例）	75.0%（9/12例）	25.0%（3/12例）
生後6ヵ月以上12歳未満	53.3%（8/15例）	86.7%（13/15例）	60.0%（9/15例）

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者を対象とした。
注2)：12歳以上の小児には、本剤を1日目に150mg/日(iv)投与した。
また、グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1～2日目4mg/日(iv)、3日目に8mg/日(iv)を併用投与した。
生後6ヵ月以上12歳未満の小児には、本剤を1日目に3.0mg/kg/日(iv)（ただし150mgを上限）投与した。グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1～2日目0.1mg/kg日(iv)（ただし4mgを上限）、3日目に0.2mg/kg日(iv)（ただし8mgを上限）を併用投与した。
なお、2日目以降のシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、もしくは中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40μg/kg/日(iv)の予防投

与を行ってもよいとした。

〔薬 効 薬 理〕

作用機序・薬理作用

ホスアプレピタントは、静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。[1] アプレピタントは選択的ニューロキニン1（NK_1）受容体拮抗型制吐剤である。

1．ホスアプレピタントの薬理作用

ニューロキニン1（NK_1）受容体に対する結合阻害活性（*in vitro*）

ホスアプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK_1受容体に対する^{125}I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC_{50}値は2.1nmol/Lであった。[16]

2．活性本体であるアプレピタントの薬理作用

(1) **ニューロキニン1（NK_1）受容体拮抗作用**（*in vitro*）

1) **NK_1受容体に対する親和性**

アプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK_1受容体に対する^{125}I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC_{50}値は0.1nmol/L、Kd値は86pmol/L（Hill係数=1.1）であった。[17]

2) **各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用**

アプレピタントはサブスタンスP-O-メチルエステル（NK_1受容体作動薬）誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのKa値は0.09±0.02nmol/L（n=3）であった。一方、(Nle^{10})-ニューロキニンA〔4-10〕（NK_2受容体作動薬）誘発による気管収縮、及びセンクタイド（NK_3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。[17]

(2) **シスプラチン誘発嘔吐抑制作用**

1) **シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用**

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、アプレピタントは嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では1mg/kg以上の用量で、また経口投与では3mg/kgの用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。[18]

2) **シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用**

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応（誘発24時間まで）並びに遅発性嘔吐反応（誘発24時間以後72時間まで）を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。[18]

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-HT_3受容体拮抗型制吐剤）との併用効果**

アプレピタント0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。[18]

(3) **アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用**

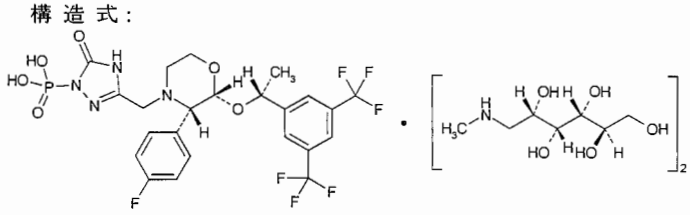
フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応を、アプレピタントは3mg/kg単回経口投与で抑制した。[19]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一 般 名：ホスアプレピタントメグルミン（Fosaprepitant Meglumine）

化 学 名：Bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol](3-{[(2*R*,3*S*)-2-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate

構 造 式：



分 子 式：$C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2C_7H_{17}NO_5$

分 子 量：1004.83

性　　状：本品は白色～灰白色の粉末であり、メタノール、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

〔包　　装〕

プロイメンド点滴静注用150mg：5バイアル

〔主 要 文 献〕

1) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相試験(社内資料)
2) 小野薬品工業：国内小児癌患者PK試験＆第Ⅲ相一般臨床試験(社内資料)
3) Bergman A.J.et al.: Clin.Pharmacokinet., **44**: 637, 2005
4) Sanchez R.I.et al.: Drug Metab.Dispos., **32**: 1287, 2004
5) Marbury T.C.et al.: J.Clin.Pharmacol., **51**: 1712, 2011
~~5) Majumdar A.K.et al.: Clin.Pharmacol.Ther., 74: 150, 2003~~
~~6) Majumdar A.K.et al.: J.Clin.Pharmacol., 47: 744, 2007~~
6) 中出　進ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., **63**: 75, 2008
7) McCrea J.B.et al.: Clin.Pharmacol.Ther., **74**: 17, 2003
8) Blum R.A.et al.: Clin.Ther., **25**: 1407, 2003
9) Depré M.et al.: Eur.J.Clin.Pharmacol., **61**: 341, 2005
10) Shadle C.R.et al.: J.Clin.Pharmacol., **44**: 215, 2004
11) Feuring M.et al.: J.Clin.Pharmacol., **43**: 912, 2003
12) Nygren P.et al.: Cancer Chemother.Pharmacol., **55**: 609, 2005
13) Loos W.J.et al.: Cancer Chemother.Pharmacol., **59**: 407, 2007
14) 齋藤　博ほか：Ann.Oncol., **24**: 1067, 2013
15) Grunberg S.et al.: J.Clin.Oncol., **29**: 1495, 2011
16) 小野薬品工業：ホスアプレピタントNK_1受容体拮抗作用(社内資料)
17) 小野薬品工業：アプレピタントNK_1受容体拮抗作用(社内資料)
18) Tattersall F.D.et al.: Neuropharmacology, **39**: 652, 2000
19) 小野薬品工業：アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(社内資料)

〔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 くすり相談室
〒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

® Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A

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 22 年 11 月 11 日付薬食審査発 1111 第 1 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：ホスアプレピタントメグルミン

英　名：Fosaprepitant Meglumine

(2) 化学名

日本名：3-[((2*R*,3*S*)-2-{(1*R*)-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]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルホスホン酸　ビス[1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール]

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

1.9.2 INN

fosaprepitant:

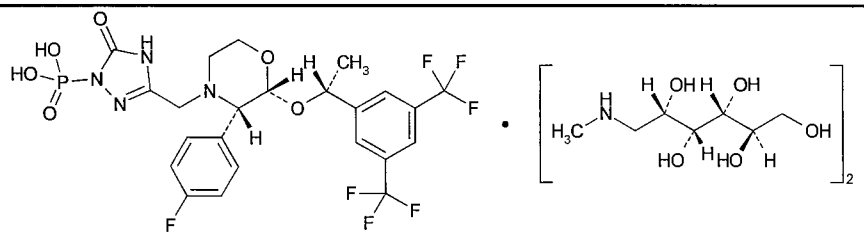
r-INN : List 56, WHO Drug Information Vol.20, No.3, p.214, 2006

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

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">Bis[l-deoxy-1-(methylamino)-D-g1ucitol](3-{[(2R,3S)-2-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate
（別名：ホスアプレピタントメグルミン）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">他の制吐剤との併用において，通常，成人にはホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">－</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：　ホスアプレピタントメグルミン
製剤：　プロイメンド点滴静注用 150 mg
（1 バイアル中ホスアプレピタントとして 150 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="10">毒性</td><td colspan="6">単回</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td colspan="2">投与量（mg/kg）</td><td>概略の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>雌</td><td colspan="2">500</td><td>＞500</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内</td><td>雌</td><td colspan="2">200，500</td><td>500</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>雌</td><td colspan="2">500</td><td>＞500</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内</td><td>雌</td><td colspan="2">200，500</td><td>500</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路／期間</td><td>性</td><td>投与量（mg/kg）</td><td>無毒性量（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>静脈内／2 週間</td><td>雌雄</td><td>2.5, 5, 7.5[a]</td><td>＜2.5</td><td>2.5 mg/kg 以上で投与部位（尾）に静脈の内膜増生，静脈の壊死あるいは血栓，皮膚の壊死，皮下の浮腫，細胞浸潤あるいは線維増生，筋線維の変性．7.5 mg/kg で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少．</td></tr>
<tr><td rowspan="2">静脈内／5 週間</td><td>雌雄</td><td>0.25，1，4[b]</td><td>4</td><td>毒性所見なし．</td></tr>
<tr><td>雌雄</td><td>2，5，10[c]</td><td>10</td><td>5 mg/kg 以上で肝臓重量の増加あるいは肝細胞肥大．</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

<table>
<tr><td rowspan="6">毒性（続き）</td><td colspan="6">反復（続き）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
／期間</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="3">イヌ</td><td>静脈内
／2 週間</td><td>雌雄</td><td>2，4，6[a]</td><td>2</td><td>4 mg/kg 以上で投与部位に静脈の閉塞性血栓症，線維増生及び壊死，皮下の滲出液及び線維増生.</td></tr>
<tr><td>静脈内
／5 週間</td><td>雌雄</td><td>0.5，2，8，32[b]</td><td>2</td><td>8 mg/kg（2.5 mg/mL）で投与部位の静脈に血栓及び血管新生，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少.</td></tr>
<tr><td>静脈内
／5 週間</td><td>雌雄</td><td>8[b]</td><td>＜8</td><td>8 mg/kg（0.625 mg/mL）で投与部位に血栓，血管周囲の細胞浸潤，線維化及び出血が認められたが，8 mg/kg（2.5 mg/mL）より軽度.</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内
／5 週間</td><td>雌雄</td><td>2，5，10[c]</td><td>10</td><td>毒性所見なし.</td></tr>
<tr><td colspan="6">a：ホスアプレピタント 200 mg，EDTA ナトリウム 4.96 mg，水酸化ナトリウム適量（pH 8.3 に調整するため）を含む凍結乾燥製剤を生理食塩液で溶解
b：原薬を生理食塩液に溶解
c：注射用水 1 mL 中に PS80 5.0 mg，乳糖 10.0 mg，マンニトール 10.0 mg，メグルミン 1.24 mg，クエン酸ナトリウム（二水和物）5.88 mg，クエン酸（無水）0.38 mg，塩化ナトリウム 9.0 mg を含む媒体に原薬を溶解</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）46 例/174 例=26.4%

自他覚症状の種類（発現例数）
便秘（16 例）
しゃっくり（10 例）
注入部位疼痛・滴下投与部位痛（9 例）
注入部位紅斑（4 例）

臨床検査値異常の種類（発現例数）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇（12 例）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（8 例）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇（6 例）
尿蛋白（5 例）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">製造　　小野薬品工業株式会社
製造販売　小野薬品工業株式会社　　製剤：製造</td></tr>
</table>

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（下線部分：今回追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>成人及び 12 歳以上の小児
他の制吐剤との併用において，通常，成人及び 12 歳以上の小児にはホスアプレピタントとして 150 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．
生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児
他の制吐剤との併用において，通常，生後 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児にはホスアプレピタントとして体重 1 kg あたり 3.0 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する．ただし，ホスアプレピタントとして成人及び 12 歳以上の小児の通常の用量である 150 mg を超えないこと．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>経口</td><td>雌</td><td>500</td><td>＞500</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>雌</td><td>200，500</td><td>500</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>経口</td><td>雌</td><td>500</td><td>＞500</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>雌</td><td>200，500</td><td>500</td></tr>
</table>
反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路／期間</th><th>性</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>無毒性量（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td rowspan="2">静脈内／2 週間</td><td>雌雄</td><td>2.5，5，7.5[a]</td><td>＜2.5</td><td>2.5 mg/kg 以上で投与部位（尾）に静脈の内膜増生，静脈の壊死あるいは血栓，皮膚の壊死，皮下の浮腫，細胞浸潤あるいは線維増生，筋線維の変性．7.5 mg/kg で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少．</td></tr>
<tr><td rowspan="2">静脈内／5 週間</td><td>雌雄</td><td>0.25，1，4[b]</td><td>4</td><td>毒性所見なし．</td></tr>
<tr><td>雌雄</td><td>2，5，10[c]</td><td>10</td><td>5 mg/kg 以上で肝臓重量の増加あるいは肝細胞肥大．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒性（続き）	反復（続き）					
	動物種	投与経路／期間	性	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
	イヌ	静脈内／2週間	雌雄	2，4，6[a]	2	4 mg/kg以上で投与部位に静脈の閉塞性血栓症，線維増生及び壊死，皮下の滲出液及び線維増生.
		静脈内／5週間	雌雄	0.5，2，8，32[b]	2	8 mg/kg（2.5 mg/mL）で投与部位の静脈に血栓及び血管新生，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少.
		静脈内／5週間	雌雄	8[b]	＜8	8 mg/kg（0.625 mg/mL）で投与部位に血栓，血管周囲の細胞浸潤，線維化及び出血が認められたが，8 mg/kg（2.5 mg/mL）より軽度.
		静脈内／4週間	雌雄（新生児）	2，4，6[c]	雄：4，雌：2	4 mg/kg以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚，子宮頸部筋層の肥厚，膣の粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫，6 mg/kgで精巣重量の低値を伴う間細胞（ライディヒ細胞）の小型化，その他，体重増加抑制が4 mg/kg以上の雌及び6 mg/kgの雄で，心臓重量の低値が6 mg/kgの雌雄で認められた.
	サル	静脈内／5週間	雌雄	2，5，10[d]	10	毒性所見なし.
	a：ホスアプレピタント200 mg，EDTAナトリウム4.96 mg，水酸化ナトリウム適量（pH 8.3に調整するため）を含む凍結乾燥製剤を生理食塩液で溶解 b：原薬を生理食塩液に溶解 c：原薬を0.125 mg/mLのEDTAナトリウムを含む生理食塩液に溶解 d：注射用水1 mL中にPS80 5.0 mg，乳糖10.0 mg，マンニトール10.0 mg，メグルミン1.24 mg，クエン酸ナトリウム（二水和物）5.88 mg，クエン酸（無水）0.38 mg，塩化ナトリウム9.0 mgを含む媒体に原薬を溶解					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ホスアプレピタントメグルミン

副作用	＜成人＞ 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）46 例/174 例=26.4% 自他覚症状の種類（発現例数） 便秘（16 例） しゃっくり（10 例） 注入部位疼痛・滴下投与部位痛（9 例） 注入部位紅斑（4 例） 臨床検査値異常の種類（発現例数） アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇（12 例） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（8 例） γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇（6 例） 尿蛋白（5 例） ＜小児＞ 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）4 例/27 例=14.8% 自他覚症状の種類（発現例数） 上腹部痛（1 例） 頭痛（1 例） しゃっくり（1 例） 臨床検査値異常の種類（発現例数） 尿中ブドウ糖陽性（1 例） リンパ球数減少（1 例）
会社	製造　　小野薬品工業株式会社 製造販売　　小野薬品工業株式会社　　製剤：製造

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

1.12.1　　添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

該当資料なし

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

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4　がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
ホスアプレピタントメグルミン

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

該当資料なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

4.2.3.5.4-1　（参考資料）

A Range-finding Intravenous Injection Tolerability Study of MK-0517 in the Juvenile Beagle Dog（TT#[redacted]-9013）

4.2.3.5.4-2　（評価資料）

A 4-week Intravenous Injection Toxicity Study of MK-0517 in the Juvenile Beagle Dog（TT#[redacted]-9017）

4.2.3.6　局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7　その他の毒性試験

該当資料なし

4.3　参考文献

該当資料なし

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
ホスアプレピタントメグルミン

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.1-1 （参考資料）

ONO-7847 第 I 相試験－単回静脈内投与試験－（ONO-7847-02）

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2-1 （参考資料）

A Multi-center, Open-label, 5-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Aprepitant and Fosaprepitant Dimeglumine in Pediatric Patients Receiving Emetogenic Chemotherapy (Protocol 134)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1-1 （参考資料）

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Efficacy and Safety of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Pediatric Patients (Protocol 208)

5.3.5.1-2　(参考資料)

ONO-7847　第Ⅲ相試験　抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・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-7847-01）

5.3.5.1-3　(参考資料)

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Single Dose of Intravenous MK-0517 for the Prevention of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting (CINV) Associated With Cisplatin Chemotherapy (Protocol 017)

5.3.5.1-4　(参考資料)

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Emetogenic Chemotherapy in Adolescent Patients (Protocol 097)

5.3.5.1-5　(参考資料)

Statistical Report

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Emetogenic Chemotherapy in Adolescent Patients (Study 097-02)

5.3.5.1-6　(参考資料)

Statistical Update Report（海外第Ⅲ相試験　P097）

5.3.5.2　非対照試験報告書

5.3.5.2-1　(評価資料)

ONO-7847　小児国内臨床試験　抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7847-03）

5.3.5.2-2　（評価資料）

「ONO-7847 小児国内臨床試験抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（治験実施計画書番号：ONO-7847-03）」における血漿中 ONO-7847 及び ONO-7436 濃度測定（試験番号：PRD12-112）

5.3.5.2-3　（参考資料）

ONO-7436　第Ⅲ相試験　抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7436-03）

5.3.5.2-4　（参考資料）

Statistical Report（国内第Ⅲ相試験　ONO-7436-03）

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1　（参考資料）

ONO-7847 小児国内臨床試験成績を踏まえた薬物動態の比較解析（試験番号：Y15CP001）

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

プロイメンド点滴静注用 150 mg

第 5 回（調査単位期間：2013 年 9 月 26 日～2014 年 3 月 25 日）

5.3.6-2

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

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

第 8 回（調査単位期間：2013 年 9 月 26 日～2014 年 3 月 25 日）

5.3.6-3

Aprepitant and Fosaprepitant Dimeglumine　Periodic Safety Update Report (PSUR)　26-Mar-2013 to 25-Mar-2014

5.3.6-4

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

プロイメンド点滴静注用 150 mg

第 6 回（調査単位期間：2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）

5.3.6-5

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

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

第 9 回（調査単位期間：2014 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 25 日）

5.3.6-6

Fosaprepitant Dimeglumine　Safety Update Report (PSUR)　26-Mar-2014 to 25-Mar-2015

5.3.6-7

Aprepitant　Safety Update Report (PSUR)　26-Mar-2014 to 25-Mar-2015

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

症例一覧表

5.3.7-2

副作用一覧表

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

1.12 添付資料一覧
ホスアプレピタントメグルミン

5.7.3-5
臨床検査値変動図

5.4 参考文献

5.4-1
Kurmasheva RT, Houghton PJ. Pediatric oncology. Curr Opin Chem Biol. 2007; 11: 424-32.

5.4-2
Roila F, Aapro M, Stewart A. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. Support Care Cancer. 1998; 6: 215-20.

5.4-3
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 NK_1 receptor. Br J Pharmacol. 1995; 115: 84-94.

5.4-4
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.

5.4-5
Andrews PL, Bhandari P. Resinferatoxin, an ultrapotent capsaicin analogue, has anti-emetic properties in the ferret. Neuropharmacology. 1993; 32: 799-806.

5.4-6
Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK_1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. Neuropharmacology. 1996; 35: 1121-9.

5.4-7
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: 785-91.

5.4-8

Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. 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: 1074-80.

5.4-9

加藤忠明. 平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書.

5.4-10

Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer. 2007; 110: 703-13.

5.4-11

一般社団法人 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン Ver 1.2.

5.4-12

Jordan K, Roila F, Molassiotis A, Maranzano E, Clark-Snow RA, Feyer P. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. Support Care Cancer. 2011; 19 Suppl 1: S37-42.

5.4-13

一般社団法人 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 第 1 版.

5.4-14

Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update. J Clin Oncol. 2011; 29: 4189-98.

5.4-15

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis Version 1.

5.4-16

Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 1073-82.

5.4-17

Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 385-94.

5.4-18

Anderson BJ, Holford NH. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. Drug Metab Pharmacokinet. 2009; 24: 25-36.

5.4-19

Rylance GW, Moreland TA, Cowan MD, Clark DD. Liver volume estimation using ultrasound scanning. Arch Dis Child. 1982; 57: 283-6.

5.4-20

厚生労働省. 平成 21 年国民健康・栄養調査報告.

5.4-21

de Wit R, Schmitz PI, Verweij J, de Boer-Dennert M, de Mulder PH, Planting AS, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of $5HT_3$ antagonist prophylaxis is not maintained. J Clin Oncol. 1996; 14: 644-51.

5.4-22

de Wit R, van den Berg H, Burghouts J, Nortier J, Slee P, Rodenburg C, et al. Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles. Br J Cancer 1998; 77: 1487-91.

1.12 添付資料一覧
ホスアプレピタントメグルミン

1.12.2 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		品質に関する文書
第4部	4.2.1	薬理試験
	4.2.2	薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.2	反復投与毒性試験
	4.2.3.3	遺伝毒性試験
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	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
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7	その他の毒性試験
	4.3	参考文献
第5部	5.3.1	生物薬剤学試験報告書
	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
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
	5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
	5.3.5.4	その他の臨床試験報告書