

*2009年12月改訂(第2版)
2009年10月初版作成

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

日本標準商品分類番号 872391

処方せん医薬品^{注)}

イメンド[®]カプセル 125mg

処方せん医薬品^{注)}

イメンド[®]カプセル 80mg

処方せん医薬品^{注)}

イメンド[®]カプセルセット

《EMEND[®]》

アプレピタントカプセル

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示(4年)

	イメンドカプセル 125mg	イメンドカプセル 80mg	イメンドカプセル セット
承認番号	22100AMX02252	22100AMX02251	22100AMX02253
* 薬価収載	2009年12月	2009年12月	2009年12月
* 販売開始	2009年12月	2009年12月	2009年12月
国際誕生	2003年3月	2003年3月	2003年3月

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

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

〔組成・性状〕

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

〔効能・効果〕

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

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。(「臨床成績」の項参照)

〔用法・用量〕

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

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とすること。また、5日間を越えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)
- (2) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。(「臨床成績」の項参照)なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (3) 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与

重度の肝障害患者〔主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全(Child-Pughスコア>9)患者での使用経験はない。(「薬物動態」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。(「相互作用」の項参照)
- (2) 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法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. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒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。

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル等)	本剤と強力なCYP3A4阻害剤(例:ケトコナゾール)との併用は慎重に行うこと。「薬物動態」の項参照)	本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
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ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。「薬物動態」の項参照)	機序は解明されていないが、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

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

〈海外臨床試験〉

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

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群、頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍 (頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応 (頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

※：頻度不明は海外での報告による。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、ラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおいて乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

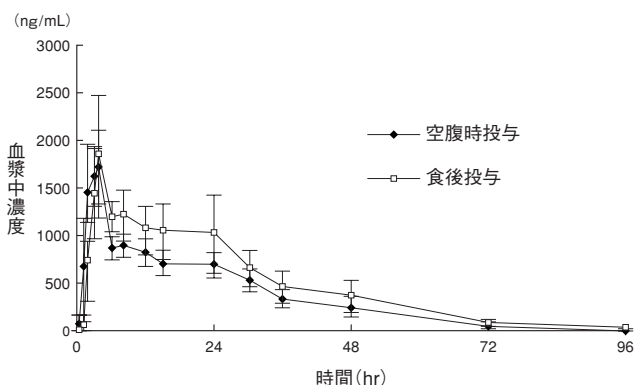
ラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加が認められたとの報告がある。
 また、マウスの2年間投与がん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加が認められたとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

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

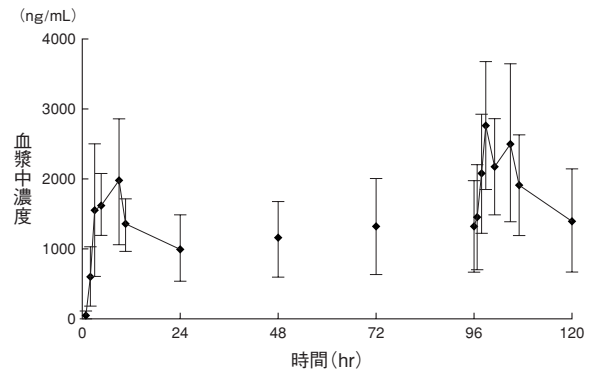


投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4	1729 ± 375	35.4 ± 7.5	10.2 ± 2.0
食後	4	1829 ± 647	45.6 ± 14.3	11.4 ± 1.5

平均値 ± 標準偏差、Tmaxのみ中央値

(2) 反復投与

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



(3) 高齢者（参考：外国人でのデータ）

健康な高齢者（65歳以上）16例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(4) 腎障害患者（参考：外国人でのデータ）

健康成人16例及び腎障害患者16例（重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例）に本剤240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析は本剤のAUCに影響を及ぼさなかった。³⁾

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

(5) 肝障害患者（参考：外国人でのデータ）

健康成人20例及び肝障害患者20例（軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例）に本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

2. 吸収（参考：外国人でのデータ）

健康成人に本剤80mg及び125mgを空腹時に単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは、それぞれ67%及び59%であった。⁴⁾

3. 分布

(1) 蛋白結合率

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

(2) P-糖蛋白質

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

4. 代謝（参考：外国人でのデータ）

本剤は広範な代謝を受ける。健康成人男性に[¹⁴C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約23%が未変化体であり、ヒト血漿中には活性が弱い7種類の代謝物が同定されている。本剤はモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、本剤は主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。⁵⁾
 また、本剤はCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

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

5. 排泄 (参考：外国人でのデータ)

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

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

6. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目に本剤125mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

(2) リファンピシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目に本剤375mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

(3) ミダゾラム (参考：外国人でのデータ)

健康成人男性8例に対して、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。⁶⁾

また、健康成人12例に対して、本剤125mgを経口投与し、ミダゾラム2mgを静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは単独投与時に比べて1.47倍に上昇した。⁷⁾

健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった。⁸⁾

(4) ジルチアゼム (参考：外国人でのデータ)

軽度から中等度の高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、アプレピタントの錠剤300mg(本剤230mgと同程度のAUCが得られる)を経口投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて2.00倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.66倍に上昇した。

(5) デキサメタゾン

・母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人の悪性腫瘍患者440例から得られた一人あたり約2点の血漿中濃度データ(計847点)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロン[®]の投与に加え、本剤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、本剤非併用時に比べて0.53倍に低下した。⁹⁾

・参考：外国人でのデータ

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

(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、本剤を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。¹⁰⁾

(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、本剤を1日目に375mg、2～5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロンのAUCは本剤非併用時に比べて1.15倍であった。¹¹⁾

(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、本剤を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。¹¹⁾

(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、本剤を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。¹²⁾

(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、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、トルブタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルブタミドの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。⁸⁾

(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(本剤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(本剤170mgと同程度のAUCが得られる)を1日1回10日間とパロキセチン(20mgを1日1回14日間)を併用投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUCはパロキセチン単独投与時に比べて0.74倍に低下した。

(12) ジゴキシシン (参考：外国人でのデータ)

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

(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、本剤を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、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m²を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった。¹⁴⁾

(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、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビノレルビンのAUC及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時に比べて、1日目に1.01倍及び1.16倍、8日目に1.00倍及び1.18倍であった。¹⁵⁾

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁶⁾

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

* : p<0.05

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

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

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

2. 海外臨床試験

海外で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与の各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。^{17~20)}

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

* : p<0.05

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) : 抗悪性腫瘍剤として、シクロフォスファミド、シクロフォスファミド+ドキシソルピシン、もしくはシクロフォスファミド+エビルピシンが投与される患者を対象とした。

注3) : 本剤の投与は1日目125mg/日、2~5日目80mg/日の5日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注4) : 本剤の投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注5) : オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

〔薬効薬理〕

作用機序・薬理作用

本剤は選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

(1) ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗作用 (in vitro)

1) NK₁受容体に対する親和性

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK₁受容体に対する¹²⁵I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC₅₀値は0.1nmol/L、K_d値は86pmol/L (Hill係数=1.1)であった。²¹⁾

2) 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

サブスタンスP-O-メチルエステル (NK₁受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのK_a値は0.09±0.02nmol/L (n=3)であった。一方、(Nle¹⁰)-ニューロキニンA [4-10] (NK₂受容体作動薬) 誘発による気管収縮、及びセンクタイト (NK₃受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、1μmol/Lの濃度において作用を示さなかった。²¹⁾

(2) シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

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

2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応 (誘発24時間まで) 並びに遅発性嘔吐反応 (誘発24時間以後72時間まで) を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、本剤は初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。²²⁾

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

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

(3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

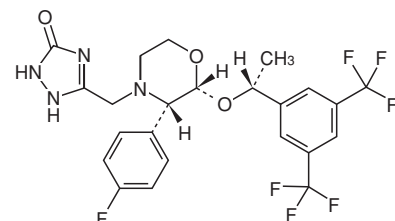
フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中樞性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg単回経口投与で抑制した。²³⁾

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名 : アプレピタント (Aprepitant)

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

構造式 :



分子式 : C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量 : 534.43

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

〔包装〕

イメンドカプセル125mg：6カプセル（PTP）

イメンドカプセル80mg：6カプセル（PTP）

イメンドカプセルセット：

（125mgカプセル×1、80mgカプセル×2）/シート

〔主要文献〕

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

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

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

EMD-IC