

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本麻酔科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アプレピタント
	販売名	イメンドカプセル 125mg、イメンドカプセル 80mg、イメンドカプセルセット
	会社名	小野薬品工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	術後の悪心、嘔吐
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	麻酔導入前 3 時間以内にアプレピタントとして 40mg を 1 回経口投与する
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 100 万 人 <推定方法> 厚生労働省 医療施設 (静態・動態) 調査・病院報告の概況 (2011	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>年) 手術等の実施状況より、全身麻酔患者数：年間約 245 万人。そのうち、術後の悪心、嘔吐の発現率として 40%¹⁾と見積もった。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>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）</p> <p>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 125mg を、2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>術後の悪心、嘔吐は全身麻酔より覚醒した後にしばしばみられる不快な症状であり、その発現は患者にとって苦痛と不快感を与え、医学的側面においても様々な問題を抱えている²⁾³⁾。担癌患者を対象とした本邦での前向き実態調査の結果、術後の悪心、嘔吐の発現率は 40%程度¹⁾と推測されており、術後疼痛よりも術後の悪心、嘔吐の方を苦痛と感じる患者も多い⁴⁾⁵⁾。術後の悪心、嘔吐の発生は生死にかかわるような重篤な副作用ではないため、比較的軽視されるが、患者によっては術後痛より苦痛となる場合もある⁶⁾⁷⁾。また、術後の悪心、嘔吐に伴う体動により術後創部痛の増強や、早期離床を妨げるなど、患者が被る不利益は大きい⁷⁾⁸⁾。</p> <p>国内で、術後の麻酔科外来を受診した患者に行ったアンケートにより、麻酔後合併症の有無と麻酔満足度との関係を検討した報告がある。それによると、全身麻酔による術後の悪心、嘔吐は 27.4%に発生し、不満率は 5.8%であり、全身麻酔の不満因子の 1 つであることが確認された⁹⁾。</p>

麻酔後合併症の発生と不満評価との関係⁹⁾

麻酔後合併症	発生率 (%)	不満率 (%)	単変量解析	
			オッズ比	P値
術後ICU管理	8.0	3.7	0.93	0.7239
術前記憶欠如	26.1	2.7	0.92	0.6591
抜管記憶	6.1	11.2	3.96	<0.0001***
術中覚醒	0.2	69.2	61.19	<0.0001***
術後精神障害	13.5	5.0	1.52	0.0239
歯牙損傷	1.8	6.7	2.06	0.0402
咽頭痛	38.8	4.5	1.50	0.0049
嘔声	37.9	4.6	1.70	<0.0001
術後嘔心・嘔吐	27.4	5.8	2.07	<0.0001**
術後痛	40.6	5.1	1.73	<0.0001
硬麻・脊麻関連				
穿刺時痛	21.5	9.2	2.32	<0.0001
強い	5.9	16.3	4.42	<0.0001***
弱い	15.6	6.6	1.61	0.0339
硬膜穿刺後頭痛	2.4	22.6	6.09	<0.0001**
術後下肢神経症状	2.5	12.2	2.63	0.0082*

*** : 麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.0001

** : 麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.001

* : 麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.01

海外でも、Myles らは、麻酔に対する不満因子として、術中覚醒(58.3%)、術後痛(10.0%)、術後の悪心、嘔吐(7.3%)が大きな因子であると報告しており¹⁰⁾、術後の悪心、嘔吐は、国内、海外を問わず、麻酔に対する不満の主な原因の一つとなっている。このように、術後の悪心、嘔吐は、手術後の患者の日常生活に大きな影響を与えるものと考え、「U」を選択した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

欧米と同様に本邦においても術後の悪心、嘔吐を呈する患者は多く、海外のガイドラインにおいても術後の悪心、嘔吐予防の重要性が指摘されている。国内にて術後の悪心、嘔吐の予防に効能・効果を有するセロトニン受容体拮抗薬やニューロキニン-1 (NK1) 受容体拮抗薬はなく、術後の悪心・嘔吐リスクの高い患者に対する有効な薬剤がない。国内外の術後の悪心・嘔吐の発現状況及びそのリスク因子は類似^{1) 3) 11)}しており、海外で有効性及び安全性が確認された本剤¹²⁾は本邦においても期待できると考える。

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国 ¹³⁾	販売名 (企業名)	EMEND [®] (Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of MERCK & CO., INC., Whitehouse Station.)
	効能・効果	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐の予防 EMEND 経口懸濁剤は他の制吐薬との併用により、生後 6 カ月以上の患者に適応される。 ・高用量シスプラチンを含む高度催吐性癌化学療法 (HEC) 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 ・中等度催吐性癌化学療法 (MEC、用法・用量参照) の初回コース及び反復コースにおける悪心・嘔吐の予防 EMEND カプセルは他の制吐薬との併用により、12 歳以上の患者に適応される。 ・高用量シスプラチンを含む高度催吐性癌化学療法 (HEC) 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 ・中等度催吐性癌化学療法 (MEC、用法・用量参照) の初回コース及び反復コースにおける悪心、嘔吐の予防

			<p>術後の悪心、嘔吐の予防</p> <p><u>EMEND は術後の悪心、嘔吐の予防に適応される（用法・用量参照）。</u></p> <p>使用制限</p> <p>EMEND は既に発現している悪心、嘔吐の治療薬としての試験は実施されていない。 長期継続投与は推奨されない（「使用上の注意」を参照）。</p>																																																							
	<p>用法・用量</p>		<p>抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐の予防 成人及び 12 歳以上の小児患者</p> <p>成人、12 歳以上若しくはカプセル剤の投与可能な患者に対する高度若しくは中等度のがん化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に対する EMEND カプセル、コルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬の推奨用量は、Table 1 と Table 2 にそれぞれ示した。</p> <p>Table 1: Recommended Dosing for the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with HEC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Population</th> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Day 3</th> <th>Day 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND capsules*</td> <td>Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td>125 mg orally</td> <td>80 mg orally</td> <td>80 mg orally</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td>Adults</td> <td>12 mg orally</td> <td>8 mg orally</td> <td>8 mg orally</td> <td>8 mg orally</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td colspan="4">If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†</td> </tr> <tr> <td>5-HT₃ antagonist</td> <td>Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td>See selected 5-HT₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage</td> <td>none</td> <td>none</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Administer EMEND capsules 1 hour prior to chemotherapy treatment on Days 1, 2, and 3. If no chemotherapy is given on Days 2 and 3, administer EMEND capsules in the morning. † Administer dexamethasone 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 through 4. A 50% dosage reduction of dexamethasone is recommended to account for a drug interaction with EMEND [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>Table 2: Recommended Dosing for the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with MEC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Population</th> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Day 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND capsules*</td> <td>Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td>125 mg orally</td> <td>80 mg orally</td> <td>80 mg orally</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td>Adults</td> <td>12 mg orally</td> <td>none</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td colspan="3">If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†</td> </tr> <tr> <td>5-HT₃ antagonist</td> <td>Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older</td> <td>See the selected 5-HT₃ antagonist prescribing information for recommended dosage</td> <td>none</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Administer EMEND capsules 1 hour prior to chemotherapy treatment on Days 1, 2, and 3. If no chemotherapy is given on Days 2 and 3, administer EMEND capsules in the morning. † Administer dexamethasone 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. A 50% dosage reduction of dexamethasone is recommended to account for a drug interaction with EMEND [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>生後 6 カ月以上 12 歳未満の小児若しくはカプセル剤の投与が不能な成人 高度若しくは中等度のがん化学療法に伴う</p>		Population	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	EMEND capsules*	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none	Dexamethasone	Adults	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally		Pediatric Patients 12 Years and Older	If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†				5-HT ₃ antagonist	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	See selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage	none	none	none		Population	Day 1	Day 2	Day 3	EMEND capsules*	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	Dexamethasone	Adults	12 mg orally	none	none		Pediatric Patients 12 Years and Older	If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†			5-HT ₃ antagonist	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	See the selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for recommended dosage	none	none
	Population	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4																																																					
EMEND capsules*	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally	none																																																					
Dexamethasone	Adults	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally	8 mg orally																																																					
	Pediatric Patients 12 Years and Older	If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†																																																								
5-HT ₃ antagonist	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	See selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage	none	none	none																																																					
	Population	Day 1	Day 2	Day 3																																																						
EMEND capsules*	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	125 mg orally	80 mg orally	80 mg orally																																																						
Dexamethasone	Adults	12 mg orally	none	none																																																						
	Pediatric Patients 12 Years and Older	If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered, administer 50% of the recommended corticosteroid dose on Days 1 through 4 [see Clinical Studies (14.3)]†																																																								
5-HT ₃ antagonist	Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older	See the selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for recommended dosage	none	none																																																						

			<p>悪心、嘔吐の予防に対する EMEND 懸濁剤及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬±コルチコステロイドの推奨用量は、Table 3 に示した。イメンド懸濁剤の用量は、1 日目の 125 mg、2 日目及び 3 日目の 80mg を上限に体重に基づく。生後 6 カ月未満の患者への投与は推奨しない。</p> <p>Table 3: Recommended Dosing in Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years of Age or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Day 3</th> <th>Day 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND for oral suspension*</td> <td>Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules 3 mg/kg orally Maximum dose 125 mg</td> <td>2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg</td> <td>2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td>Adults Unable to Swallow Capsules See Table 1 or 2</td> <td>See Table 1 or 2</td> <td>See Table 1 or 2</td> <td>See Table 1 or 2</td> </tr> <tr> <td>5-HT₃ antagonist</td> <td>Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules See selected 5-HT₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage</td> <td>none</td> <td>none</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*After preparation, the final concentration of EMEND for oral suspension is 25 mg/mL [see Dosage and Administration (2.3)]. Administer EMEND for oral suspension 1 hour prior to chemotherapy treatment on Days 1, 2, and 3. If no chemotherapy is given on Days 2 and 3, administer EMEND for oral suspension in the morning. †Administer dexamethasone 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. A 50% dosage reduction of dexamethasone is recommended to account for a drug interaction with EMEND [see Clinical Pharmacology (12.3)].</small></p> <p>術後の悪心、嘔吐の予防 <u>EMEND の推奨用量として、麻酔導入前 3 時間以内に 40 mg を経口投与する。</u> EMEND は食後でも空腹時でも投与することができる。</p>	Population	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	EMEND for oral suspension*	Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules 3 mg/kg orally Maximum dose 125 mg	2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg	2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg	none	Dexamethasone	Adults Unable to Swallow Capsules See Table 1 or 2	See Table 1 or 2	See Table 1 or 2	See Table 1 or 2	5-HT ₃ antagonist	Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules See selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage	none	none	none
Population	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4																			
EMEND for oral suspension*	Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules 3 mg/kg orally Maximum dose 125 mg	2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg	2 mg/kg orally Maximum dose 80 mg	none																			
Dexamethasone	Adults Unable to Swallow Capsules See Table 1 or 2	See Table 1 or 2	See Table 1 or 2	See Table 1 or 2																			
5-HT ₃ antagonist	Pediatric Patients 6 Months to Less than 12 Years or Pediatric and Adult Patients Unable to Swallow Capsules See selected 5-HT ₃ antagonist prescribing information for the recommended dosage	none	none	none																			
	備考																						
	英国 14)15)	販売名 (企業名) 効能・効果	EMEND [®] (Merck Sharp & Dohme Corp) 成人における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防 EMEND 165mg は併用療法の一部として投与される。 6 カ月以上 12 歳までの乳幼児、小児における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防 EMEND 125/80mg は併用療法の一部として投与される。																				

			<p>成人及び 12 歳以上の小児における高度及び中等度催吐性が化学療法に伴う悪心、嘔吐の予防</p> <p>EMEND 経口懸濁剤は併用療法の一部として投与される。</p> <p><u>EMEND 40mg は成人における術後の悪心・嘔吐の予防に適応される。</u></p>
		<p>用法・用量</p>	<p>EMEND 165mg</p> <p>EMEND 165mg は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、化学療法の薬 1 時間前に 1 日目のみ投与される。以下のレジメンは催吐性が化学療法における悪心嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>EMEND 125/80mg</p> <p>成人</p> <p>EMEND は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3 日間投与される。臨床推奨用量は、1 日目に 1 回 125mg、2 日目と 3 日目の朝に 1 回 80mg を経口投与する。以下のレジメンは催吐性が化学療法における悪心嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>青少年 (12 歳から 17 歳)</p> <p>EMEND は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3 日間投与される。臨床推奨用量は 1 日目に 1 回 125 mg、2 日目と 3 日目の朝に 1 回 80mg を経口投与する。</p> <p>2 日目と 3 日目、EMEND は朝投与する。もし、2 日目と 3 日目に化学療法が行われない場合、EMEND は朝に投与すべきである。選択された 5HT₃ 受容体拮抗薬の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC) を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドを EMEND と併用投与する場合</p>

			<p>は、通常に使用するコルチコステロイドの用量に対して50%の用量を投与する。125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。6カ月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。</p> <p>経口懸濁剤 小児 乳幼児及び小児（6カ月以上12歳未満、及び6kg未満をのぞく）</p> <p>EMENDは、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3日間投与される。EMEND経口懸濁剤の臨床推奨用量は、以下の図に示される体重換算をもとにする。EMENDは、がん化学療法の1、2及び3日目の約1時間前に経口投与する。選択された5HT₃受容体拮抗薬の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC)を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドをEMENDと併用投与する場合は、通常に使用するコルチコステロイドの用量に対して50%の用量を投与する。125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。6カ月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。125mg経口懸濁剤の12歳以上における安全性及び有効性は証明されていない。12歳から17歳の青少年には、アプレピタント125mg及び80mgを含むカプセル剤が存在する。6カ月未満及び6kg未満に対するEMEND 経口懸濁剤の有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p><u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <u>術後の悪心嘔吐（PONV）の予防に対する予防的投与の必要性に関しては臨床診療ガイ</u></p>
--	--	--	--

			<p><u>ドラインを参照すべきである。</u></p> <p><u>アプレピタントの推奨用量として、麻酔導入前3時間以内に40mgを経口投与する。</u></p>
		備考	欧州の中央審査方式で一括承認
独国 16)17)	販売名(企業名)	EMEND® (Merck Sharp & Dohme Corp)	
	効能・効果	<p>成人における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防</p> <p>EMEND 165mg は併用療法の一部として投与される。</p> <p>6カ月以上12歳までの乳幼児、小児における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防</p> <p>EMEND 125/80mg は併用療法の一部として投与される。</p> <p>成人及び12歳以上の小児における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防</p> <p>EMEND powder for oral suspension は併用療法の一部として投与される。</p> <p><u>EMEND 40mg は成人における術後の悪心、嘔吐の予防に適応される。</u></p>	
	用法・用量	<p>EMEND 165mg</p> <p>EMEND 165mg は、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、化学療法の薬1時間前に1日目のみ投与される。以下のレジメンは催吐性がん化学療法における悪心、嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>EMEND 125/80mg</p> <p>成人</p> <p>EMEND は、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3日間投与される。臨床推奨用量は、1日目に1回125mg、2日目と3日目の朝に1回80mg</p>	

			<p>を経口投与する。以下のレジメンは催吐性がん化学療法における悪心、嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>青少年 (12歳から17歳)</p> <p>EMENDは、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3日間投与される。臨床推奨用量は1日目に1回125mg、2日目と3日目の朝に1回80mgを経口投与する。</p> <p>2日目と3日目、EMENDは朝投与する。もし、2日目と3日目に化学療法が行われない場合、EMENDは朝に投与すべきである。選択された5HT₃受容体拮抗薬の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC)を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドをEMENDと併用投与する場合は、通常使用するコルチコステロイドの用量に対して50%の用量を投与する。</p> <p>125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。</p> <p>6カ月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。</p> <p>経口懸濁剤</p> <p>小児</p> <p>乳幼児及び小児 (6カ月以上12歳未満、及び6kg未満をのぞく)</p> <p>EMENDは、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3日間投与される。EMEND powder for oral suspensionの臨床推奨用量は、以下の図に示される体重換算をもとにする。EMENDは、がん化学療法の1、2及び3日目の約1時間前に経口投与する。選択された5HT₃受容体拮抗薬</p>
--	--	--	--

		<p>の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC)を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドをEMENDと併用投与する場合は、通常使用するコルチコステロイドの用量に対して50%の用量を投与する。125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。6か月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。125mg経口懸濁剤の12歳以上における安全性及び有効性は証明されていない。12歳から17歳の青少年には、アプレピタント125 mg及び80mgを含むカプセル剤が存在する。6か月未満及び6kg未満に対するEMEND powder for oral suspensionの有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p><u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <u>術後の悪心、嘔吐 (PONV) の予防に対する予防的投与の必要性に関しては臨床診療ガイドラインを参照すべきである。</u> <u>アプレピタントの推奨用量として、麻酔導入前3時間以内に40mgを経口投与する。</u></p>
	備考	欧州の中央審査方式で一括承認
仏国 ¹⁸⁾	販売名 (企業名)	EMEND [®] (Merck Sharp & Dohme Corp)
	効能・効果	<p>成人における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防 EMEND 165mg は併用療法の一部として投与される。</p> <p>6か月以上12歳までの乳幼児、小児における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐の予防 EMEND 125/80mg は併用療法の一部として投与される。</p> <p>成人及び12歳以上の小児における高度及び中等度催吐性がん化学療法に伴う悪心嘔吐</p>

			<p>の予防</p> <p>EMEND 経口懸濁剤は併用療法の一部として投与される。</p> <p><u>EMEND 40mg は成人における術後の悪心、嘔吐の予防に適応される。</u></p>
	用法・用量		<p>EMEND 165mg</p> <p>EMEND 165mg は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、化学療法の薬 1 時間前に 1 日目のみ投与される。以下のレジメンは催吐性がん化学療法における悪心、嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>EMEND 125/80mg</p> <p>成人</p> <p>EMEND は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3 日間投与される。臨床推奨用量は、1 日目に 1 回 125mg、2 日目と 3 日目の朝に 1 回 80 mg を経口投与する。以下のレジメンは催吐性がん化学療法における悪心、嘔吐の予防として成人に推奨される。(表略)</p> <p>青少年 (12 歳から 17 歳)</p> <p>EMEND は、コルチコステロイド及び 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3 日間投与される。臨床推奨用量は 1 日目に 1 回 125mg、2 日目と 3 日目の朝に 1 回 80mg を経口投与する。</p> <p>2 日目と 3 日目、EMEND は朝投与する。もし、2 日目と 3 日目に化学療法が行われない場合、EMEND は朝に投与すべきである。選択された 5HT₃ 受容体拮抗薬の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC) を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドを EMEND と併用投与する場合は、通常使用するコルチコステロイドの用量に対して 50% の用量を投与する。</p>

			<p>125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。</p> <p>6カ月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。</p> <p>経口懸濁剤 小児 乳幼児及び小児（6カ月以上12歳未満、及び6kg未満をのぞく） EMENDは、コルチコステロイド及び5HT₃受容体拮抗薬を含む制吐療法の一部として、3日間投与される。EMEND経口懸濁剤の臨床推奨用量は、以下の図に示される体重換算をもとにする。EMENDは、がん化学療法の1、2及び3日目の約1時間前に経口投与する。選択された5HT₃受容体拮抗薬の適切な用量情報は、Summary of Product Characteristics (SmPC)を参照すること。デキサメタゾンなど、コルチコステロイドをEMENDと併用投与する場合は、通常に使用するコルチコステロイドの用量に対して50%の用量を投与する。</p> <p>125/80mgの12歳未満の小児における安全性及び有効性は証明されていない。データは存在しない。</p> <p>6カ月以上12歳未満の幼児、小児に対する適切な用量は、経口懸濁剤の(SmPC)を参照すること。125mg経口懸濁剤の12歳以上における安全性及び有効性は証明されていない。</p> <p>12歳から17歳の青少年には、アプレピタント125mg及び80mgを含むカプセル剤が存在する。6カ月未満及び6kg未満に対するEMEND</p>
--	--	--	---

		<p>経口懸濁剤の有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p><u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <u>術後の悪心、嘔吐（PONV）の予防に対する</u> <u>予防的投与の必要性に関しては臨床診療ガイドラインを参照すべきである。</u> <u>アプレピタントの推奨用量として、麻酔導入前3時間以内に40mgを経口投与する。</u></p>
	備考	欧州の中央審査方式で一括承認
加国	販売名（企業名）	承認なし。
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州 19)	販売名（企業名）	EMEND [®] (Merck Sharp & Dohme Corp)
	効能・効果	<p>EMEND は他の制吐薬との併用により、以下の初回コース及び反復コースにおける急性および遅発性の悪心、嘔吐の予防患者に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高度催吐性がん化学療法 ・中等度催吐性がん化学療法 <p>また、<u>EMEND は術後の悪心、嘔吐の予防に</u> <u>適応される。</u></p>
	用法・用量	<p>抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の予防（CINV）</p> <p>EMEND はコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗薬を含む制吐治療の一剤として単回投与若しくは3日間投与する。</p> <p>単回投与レジメン</p> <p>EMEND の推奨用量として、がん化学療法の開始1時間前に165mgを経口投与する。</p> <p>3日間投与レジメン</p> <p>EMEND の推奨用量として、がん化学療法の開始1時間前に125mgを経口投与し（1日目）、2日目および3日目の朝に80mgを1日1回経口投与する。（図略）</p> <p><u>術後の悪心、嘔吐の予防</u></p>

			EMEND の推奨用量として、麻酔導入前 3 時間以内に 40mg を経口投与する。	
		備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	Guideline for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	術後の悪心・嘔吐
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>A (PONV の既往歴) 及び B の因子 (女性であること、手術後のオピオイドの使用経験があること、乗り物酔いの既往歴があること、催吐性が認められる手術を受けたことがあること、及び非喫煙者であること、以上 5 つ) に該当した数により、以下の治療を行う。(ガイドラインでは図形式であるが、文章として記載する)</p> <p>① A に一度でも既往があること、もしくは B の因子が二つ認められるもの。</p> <p>下記の六種のうち、何れか一種の治療を行う。</p> <p>i セロトニン受容体拮抗薬</p> <p>ii ドロペリドール</p> <p>iii デキサメサゾン</p> <p>iv スコポラミン</p> <p>v プロメタジン</p> <p>vi 針治療</p> <p>② A に一度でも既往があること及び B の因子が一つ以上あるもの、もしくは B の因子が三つ以上認められるもの。</p> <p>下記の三種のうち、何れか一種の治療を行う。</p> <p>i セロトニン受容体拮抗薬+デキサメサゾン</p>

			<p>ii セロトニン受容体拮抗薬+ドロペロドール iii セロトニン受容体拮抗薬+針治療</p> <p>③ A に一度以上既往があること及び B の因子 一つ以上認められるもの 二つ以上の制吐剤を使用し、プロポフォールによる完全静脈麻酔を行う。</p> <p>ガイドラインに記載されている各薬剤の用法・ 用量</p> <p>i セロトニン受容体拮抗薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オンダンセトロン(用法:手術後静脈内投与、 用量:4-8mg) ・ Dolasetron(用法:手術後静脈内投与、用量: 12.5 mg) 日本未承認薬 ・ グラニセトロン(用法:手術後静脈内投与、 用量:0.35-1mg) ・ トロピセトロン(用法:手術後静脈内投与、 用量:5mg) <p>ii ドロペリドール (用法:手術後静脈内投与、用量:0.625-1.25mg)</p> <p>iii デキサメサゾン (用法:麻酔導入前静脈内投与、用量:5-10mg)</p> <p>iv スコポラミン 用法:夕方毎、若しくは手術後4時間前に経皮 投与、用量:経皮パッチ)</p> <p>v プロメタジン (用法:手術後静脈内投与、用量:12.5-25mg)</p> <p>vi 針治療 (用法・用量はなし)</p> <p>vii ジメンヒドリナート (用法:手術後静脈内投与、用量:1-2mg/kg)</p> <p>viii プロクロルペラジン (用法:手術後静脈内投与、用量:5-10mg/kg)</p> <p>ix Diclectin (用法①:手術前投与、用法②:前日の晩に経 口投与2錠、用法③:術日朝1錠、術後1錠経 口投与、用量:10mg)</p> <p>x メトクロプロミド</p>
--	--	--	--

		(用法：予防的静脈内投与、用量：25or50mg) <u>x i アプレピタント</u> (用法：術前3時間前経口投与、用量 40mg)
	ガイドラインの根拠論文	Guideline for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting(No.209, July 2008) ²⁰⁾
	備考	本ガイドラインにおいて、アプレピタントの用法・用量に対する参照論文は記載されていない。
豪州	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 検索方法：PubMedにて、PONV、randomized、aprepitantを含む論文を検索
- 2) 検索時期：2018年1月15日に検索実施
- 3) 検索結果：海外文献3報。
- 4) 選定理由：欧米の承認申請に用いられた試験のため

<海外における臨床試験等>

1) Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. Br J Anaesth. 2007 Aug;99(2):202-11¹²⁾

922名の患者を対象に、麻酔導入の1~3時間前にアプレピタント40mg（カプセル剤）、125mg（カプセル剤）の経口投与又は麻酔導入直前にオンダンセトロン4mg（注射剤）を静脈内投与したときのPONV予防効果を比較した。

術後24時間以内の「嘔吐なし」の患者割合において、アプレピタント125mg及び40mg投与群は、オンダンセトロン投与群に対し優越性を示した（それぞれ84%、86%、71%）。術後24時間以内のComplete Response（嘔吐なし、かつ

救済治療なし)の患者割合において、アプレピタント 125mg および 40mg 投与群は、オンダンセトロン投与群に対し、非劣性を示すとともに優越性も示した(それぞれ 64%、63%、55%)。また、術後 48 時間以内の「嘔吐なし」の患者割合においても、アプレピタント 125mg および 40mg 投与群は、オンダンセトロン投与群に対し、優越性を示した。

2) A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007 May;104(5):1082-9²¹⁾

全身麻酔を行う開腹手術患者 805 名を対象に、無作為に手術前にアプレピタント 40mg、125mg 又はオンダンセトロン 4mg のいずれかを経口または静脈内注射し、二重盲検下で術後 48 時間までの嘔気、嘔吐及び救済療法の有無の評価を行った。

主要評価項目である術後 24 時間までの嘔吐無しかつ救済治療無しの割合は、群間(アプレピタント 40mg 群 45%、アプレピタント 125mg 群 43%、オンダンセトロン群 42%)で違いは無かった。嘔気、救済治療無の割合は群間で差は無かったが、嘔吐(0-24h)無しの割合はオンダンセトロン群(74%)と比較してアプレピタント 40mg 群(90%)及びアプレピタント 125mg 群(95%)で高かった(両側検定、 $P<0.001$)。またアプレピタントのいずれの投与群も、投与後 48 時間までの嘔吐無の割合は高かった($P<0.001$)。副作用に関して各群で有意な差は認められなかった。

3) Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr Med Res Opin.* 2007 Oct;23(10):2559-65²²⁾

全身麻酔下で手術予定の患者 1,727 名がランダム化され、ITT 解析集団として 1,599 名(アプレピタント 40mg 群 541 名、125mg 群 532 名、オンダンセトロン 4mg 群 526 名)について①問題となる吐き気なし、②吐き気なし、③嘔吐なし、④吐き気無しかつ嘔吐なし、⑤吐き気なし、嘔吐無しかつ救済治療なしの 5 つの項目の割合を評価した。

アプレピタント 40mg 群は手術後 24 時間における上記 5 つの評価項目においてオンダンセトロンと比較してより有効であった(アプレピタント 40mg 群、オンダンセトロン群の順に、①56.4%, 48.1%、②39.6%, 33.1%、③86.7%, 72.4%、④38.3%, 31.4%、⑤37.9%, 31.2%、オッズ比 $p<0.035$)。また、アプレピタント 125mg 群はオンダンセトロン 4mg 群と比較してこれらの評価項目を数値的に上回った。

<日本における臨床試験等* >

1) 検索方法: Pub Med にて、PONV、aprepitant を含む論文を検索。

2) 検索時期：2018年1月15日。

3) 検索結果：国内文献1報。

1) Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. J Med Invest. 2011 Aug;58(3-4):246-51²³⁾

60名の患者を対象に、コントロール群及びアプレピタント 80mg 投与群に割り付け、アプレピタント群は麻酔導入の1～3時間前に80mgを経口投与した。急性期(0～2時間)において、コントロール群及びアプレピタント群のPONVの発現率は63%、43%であった。遅発期(2～24時間)において、コントロール群及びアプレピタント群のPONVの発現率は27%、0%であった。アプレピタント群における疼痛治療薬(ジクロフェナック及び塩酸ペンタゾシン)の使用はコントロール群と比較して有意に低かった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Update on the Management of Postoperative Nausea and Vomiting September 2013, Volume 73, Issue 14, pp 1525-47¹¹⁾

半減期が40時間であるアプレピタントは、術後の悪心、嘔吐の予防として術前1～2時間前に投与する。予防を比較した臨床試験により、術後24時間の悪心、嘔吐の予防についてオンダンセトロン4mgとアプレピタント40mgの効果は類似しているが24～48時間はアプレピタントが特に嘔吐について効果がある。Laparoscopic gynecologic surgeryを対象とした試験結果より、アプレピタントの80mg経口投与は、40mg経口投与よりもより効果が高いことが見出されている。開頭術施行患者において、アプレピタントとデキサメタゾンの併用投与は、オンダンセトロンとデキサメタゾンの併用投与よりもより効果がある。

2) Neurokinin-1 Receptor Antagonists in Preventing Postoperative Nausea and Vomiting. Medicine _ Volume 94, Number 19, May 2015²⁴⁾

EMBASE, CINAHL, PubMed 及び the Cochrane Library databases を用いて PONV の予防的効果に対する NK1 受容体拮抗薬を評価したランダム化臨床試験(RTCs)を検索し、14報のRCTsを同定した。アプレピタント80mgのプラセボに対する術後悪心の予防効果を評価した試験は3試験(計224名)あり、メタ解析によりアプレピタント80mgはプラセボと比較して、悪心(RR)=0.60、95%信頼区間(CI)=0.47～0.75)と嘔吐(RR)=0.13、95%CI=0.04～0.37)を減少させることが明らかとなった。また、アプレピタント40mgの術後嘔吐の予防効果をオンダンセトロン4mgと比較した試験は3試験(計1,171名)、アプレピタント125mgで同様に評価した試験は2試験(計1,058名)がそれぞれ該当し、アプレピタント40mg(RR)=0.47、95%CI=0.37～0.60)及びア

プレピタント 125mg (RR=0.32, 95% CI=0.13~0.78) のいずれもオンダンセトロン 4mg に対して優越性を示した。なお、ネットワークメタ解析において、PONV の予防的効果に対するアプレピタントの用量依存性は示されなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 不明。

<日本における教科書等>

1) 記載なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) **Guideline for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting (2008)** ²⁰⁾
(加)

薬剤による予防(p.603)

アプレピタントは、PONV を適応とした最初に承認された NK-1 受容体拮抗薬である。この薬剤は中枢神経系または末梢神経系に存在する NK-1 受容体を阻害することで、嘔吐を抑制している。ある 1 つの研究によると、アプレピタント単剤での経口投与、若しくはアプレピタント経口投与とオンダンセトロン静脈内投与との組み合わせは、オンダンセトロン単剤投与よりも顕著に嘔吐を抑制していることが示されている。2 つの大規模臨床試験の複合データの報告では、アプレピタント 40mg 経口投与はオンダンセトロン 4mg 静脈内投与よりも PONV を抑制していた。Complete Response (悪心なし、嘔吐なし、救済治療の必要なし) に関しては、オンダンセトロン群が 31.2%であったのに対して、アプレピタント群では 37.9%に達していた。

Table2. Prophylactic dose and timing for the administration of antiemetics

効能・効果 術後の悪心、嘔吐

用法・用量 麻酔導入前 1-3 時間以内にアプレピタントとして 40mg を経口投与する

2) **ASPAN'S Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention and/or Management of PONV/PDND 2006) PONV** ²⁵⁾ (米)

Prophylaxis Recommendations(Algorithm 1,2) (p.236、p.237)

新薬：ニューロキニン-1 (NK-1) 拮抗薬 (クラス II b、レベル B)

予備試験によれば、この種の薬剤は少なくとも PONV の予防に役立つものとして唆される。PONV に対する有効性が他の試験により確かめられるならば、この種の薬剤は医療現場に新たな有益をもたらす場合がある。

3) Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting.

(米) Anesth Analg. 2014 Jan;118(1):85-113. ²⁶⁾

アプレピタントは半減期40時間のNK1受容体拮抗薬である。2つの大規模ランダム化臨床試験により、アプレピタント（40, 80mg 経口投与）は術後24時間におけるcomplete response（嘔吐かつ救済治療なし）について、オンダンセトロンと類似していた。しかしながら、アプレピタントは術後24時間と48時間における嘔吐の予防と48時間における悪心の軽減についてオンダンセトロンよりも有意な効果を示した。アプレピタントはオンダンセトロンと比較してより高い催吐性効果を示した。アプレピタント40mgの経口投与とデキサメタゾンの併用は、オンダンセトロンとデキサメタゾンの併用と比較して開頭術を施行された患者に対する術後嘔吐の予防についてより効果的である。婦人科開腹患者を対象としたアプレピタントの用量設定試験では。アプレピタント 40mg と比較してアプレピタント 80mg の経口投与が最も適切でより効果的であることが見いだされた。アプレピタントの使用に対する臨床的経験は限られており、そしてルーチン的な予防投与の役割については確立されていない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

Pub Medにて検索した結果、（1）以外の論文は検索されなかった。

UMINにて検索した結果、以下の臨床試験の実施情報を入手したが、いずれも成績は未公表であった。

1) 新規選択的ニューロキニン1受容体拮抗型制吐剤が術後嘔気嘔吐に及ぼす影響（UMIN000007613）

2) アプレピタントの術後悪心抑制作用（UMIN000003850）

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

アプレピタントについて、国内では「抗悪性腫瘍剤投与（シスプラチン等）に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期含む）」にて製造販売承認されている。一方、アプレピタントの術後の悪心、嘔吐の予防に対する効果は、海外の臨床試験成績、承認状況、ガイドライン、国内でもアプレピタントに対する効果が示唆されていることを踏まえると、海外と同様の効能・効果とするのが妥当と考える。なお、本邦にてアプレピタントが術後の悪心、嘔吐に対して予防投与されることから、アプレピタントの予防的投与を必要とする患者として、リス

ク因子の高い患者^リを対象に投与されるよう、効能・効果に関連する使用上の注意などにて注意喚起すべきと思われる。

<要望用法・用量について>

アプレピタントについて、既承認である「抗悪性腫瘍剤投与（シスプラチン等）に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期含む）」の用法・用量は国内外で差異がないことを踏まえると、海外と同じ用法・用量とするのが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

周術期における術後の悪心・嘔吐予防の薬物療法としては、抗コリン薬、フェノチアジン誘導体、抗ヒスタミン薬、ブチロフェノン誘導体、ベンズアミド体、副腎皮質ステロイド、セロトニン受容体拮抗薬などの制吐薬がある。このうち、海外の術後の悪心、嘔吐の治療ガイドラインで推奨されており、現在も広く使用されているセロトニン受容体拮抗薬は、本邦での術後の悪心、嘔吐に対する適応がない。それゆえ、ドロペリドールやメトクロプラミドが汎用されているが効果は乏しい。したがって、アプレピタントが術後の悪心、嘔吐の予防に対して適応を有した場合、術後の悪心、嘔吐の高リスク患者に対する第一選択予防薬になると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 用量設定試験

本邦では、アプレピタント 40mg カプセルが製造販売されていないため、医師主導の臨床試験では 80mg カプセルが用いられている。したがって、国内で報告及び今後報告されるアプレピタントの用量は 80 mg であり、日本人に対する 40 mg の効果は不明である。そのため、国内で承認されている標準治療（メトクロプラミド）とアプレピタント 40mg 及び 80mg 若しくは 125mg の比較試験を行うなど、日本人においてアプレピタント 40mg が海外と同様の効果があるか確認する必要がある。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Morino R, Ozaki M, Nagata O, Yokota M. Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan. J Anesth. 2013 Feb;27(1):18-24.
- 2) Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 1992;77:162-184.
- 3) Kapur PA. Editorial: The big “little problem”. Anesth Analg 1991;73:243-245.

- 4) Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-243.
- 5) Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiology Clinics* 2002 Volume 20, Issue 3, Pages 709-722.
- 6) 大中仁彦, 山本廣光. バランス麻酔における PONV 発生頻度の術中併用鎮痛薬別比較検討. *麻酔* 2004;53:161-166.
- 7) 神立延久, 柴田康之, 廣川満, 堀場清, 小松徹. フェンタニル静脈内投与による術中・術後疼痛管理の合併症・副作用とその予防対策. *日臨麻会誌* 2004;24:655-663.
- 8) 森岡匡世, 熊取谷知征, 諸岡威, 渡辺恵介, 田山準子, 下村俊行, 他. 全静脈麻酔下の腹腔鏡下産婦人科手術症例におけるドロペリドールの術後の悪心・嘔吐に対する効果. *麻酔* 2006;55:55-58.
- 9) 中橋一喜, 本図淑子, 佐々岡紀之, 平井勝治, 北口勝康, 古家仁. 麻酔に対する不満要因からみた患者の麻酔の質の評価. *麻酔* 2004;53:1136-1142
- 10) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6-10.
- 11) Kovac AL. Update on the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Drugs*. 2013 Sep;73(14):1525-47. doi: 10.1007/s40265-013-0110-7.
- 12) Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, Girao MJ, Eberhart L, Aprepitant-PONV Protocol 091 et al. International Study Group. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2007 Aug;99(2):202-11.
- 13) 米国添付文書
- 14) 英国添付文書
- 15) 英国添付文書(EU)
- 16) 独国添付文書
- 17) 独国添付文書
- 18) 仏国添付文書
- 19) 豪国添付文書
- 20) McCracken G, Houston P, Lefebvre G; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Jul;30(7):600-7, 608-16.
- 21) Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, Habib AS, Knighton J, Carides AD, Zhang H, Horgan KJ, Evans JK, Lawson FC;

- Aprepitant-PONV Study Group. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2007 May;104(5):1082-9
- 22) Diemunsch P, Apfel C, Gan TJ, Candiotti K, Philip BK, Chelly J, Carides AD, Evans JK, Ho TW, Reiss T. Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2559-65
- 23) Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Kawano H, Kinoshita M, Tanaka K, et al. Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J Med Invest*. 2011 Aug;58(3-4):246-51
- 24) Liu M, Zhang H, Du BX, Xu FY, Zou Z, Sui B, Shi XY. Neurokinin-1 Receptor Antagonists in Preventing Postoperative Nausea and Vomiting. *Medicine*. 2015 May;94(19):1-15
- 25) American Society of PeriAnesthesia Nurses PONV/PDNP Strategic Work Team. ASPAN'S evidence-based clinical practice guideline for the prevention and/or management of PONV/PDNP. *J Perianesth Nurs*. 2006 Aug;21(4):230-50.
- 26) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2014 Jan;118(1):85-113.