

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	小野薬品工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-56
	成分名 (一般名)	アプレピタント
	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
	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  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	術後の悪心、嘔吐
	用法・用量 (要望された 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 40 mg 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。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 113 万人          &lt;推定方法&gt;          厚生労働省医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況（2014 年）手術等の実施状況より、全身麻酔患者数（静脈麻酔を除く）：年間約 282 万人。そのうち、術後の悪心・嘔吐の発現率を 40%<sup>学会-1)</sup> と見積もった。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中          { <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない          { <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      }</p> <p>（特記事項等）          なし</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）          アプレピタントの術後の悪心・嘔吐（以下、PONV）への効能・効果に対する特許期間は満了しており、日本において新たな開発計画はない。なお、国内における既存の適応症での製剤の含量は 125 mg 及び 80 mg のみであり、40 mg の製剤は販売されていない。          一方、アプレピタントの PONV に対する有効性及び安全性については、これまでに多くのエビデンスが蓄積されていることから、公知申請の可能性があると考える。          詳細は「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」を参照。</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、分類した根拠について記載する。)

## 1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

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<sup>学会-2)</sup> <sup>学会-3)</sup>。担癌患者を対象とした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<sup>学会-1)</sup>と推測されている。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<sup>学会-4)</sup> <sup>学会-5)</sup> <sup>学会-6)</sup> <sup>学会-7)</sup>、患者によっては術後痛より苦痛となる場合もある<sup>企業-1)</sup>。また、術後の悪心・嘔吐に伴う体動により術後創部痛が増強したり、早期離床を妨げるなど、患者が被る不利益は大きい<sup>学会-7)</sup> <sup>学会-8)</sup>。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、麻酔後合併症が発生した場合に麻酔に対する不満率は高くなっており、その中でも、全身麻酔では術中覚醒、抜管記憶、術後の悪心・嘔吐などの合併症が、不満因子に大きく影響していた<sup>学会-9)</sup>。海外でも、Mylesらは、麻酔に対する不満因子として、術中覚醒、術後痛、術後の悪心・嘔吐が大きな因子であると報告しており<sup>学会-10)</sup>、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。近年では国内でも周術期管理チームが形成され、その取り組みの中で患者満足度向上のための術後の悪心・嘔吐への対策の重要性が報告されている<sup>企業-2)</sup>。

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、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と判断した。

## 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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

アプレピタントは、メルク社が実施した海外第Ⅲ相試験（P090、P091）の成績<sup>学会-11)</sup> <sup>学会-12)</sup>をもとに承認されており、海外のガイドラインにはアプレピタントが記載されている<sup>学会-13)</sup>。

	<p>国内外の全身麻酔における治療環境などの差異が PONV の発症にどの程度影響を与えるかについて報告はないが、国内外における術後の悪心・嘔吐の発症リスク因子は類似しており<sup>学会-1)</sup> <sup>学会-13)</sup>、疾患としての PONV について、国内外で大きな差異はないと考えられる。一方、「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）」の開発において、国内外の患者における有効性及び安全性に大きな差異のなかったことを踏まえると、既に海外において PONV の予防に対する有効性及び安全性が確認されたアプレピタントは、国内においても有効性が期待でき、安全性も問題ないと考えられる。</p> <p>一方、海外における使用実態について、米国では 2006 年において約 3,800 万件実施された全身麻酔のうち、39%、1,500 万件で、術後の悪心・嘔吐の制吐療法が行われているが、このうち 80%以上でセロトニン受容体拮抗薬が使用されている<sup>企業-3)</sup>。2016～2017 年における海外のアプレピタント 40 mg カプセルの販売実績と比較すると、海外では術後の悪心・嘔吐の制吐療法としてアプレピタントがほとんど使用されていない。そのため、PONV の予防薬のうち、海外で最も使用され、かつ標準的療法として位置づけられている薬剤はセロトニン受容体拮抗薬であると考えられる。</p> <p>したがって、「エ 上記の基準に該当しない」に該当するものと判断した。</p> <p>なお、日本麻酔科学会よりセロトニン受容体拮抗薬であるグラニセトロンにも要望書が提出されている。グラニセトロンが国内で PONV に対して承認された場合、海外と同様にセロトニン受容体拮抗薬が標準的療法に位置づけられると考えられる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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 type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input 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	販売名（企業名）	
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考		

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
	<p>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）</p>		
	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	
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	
	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)

<海外における臨床試験等>

検査方法：Pub Medにて、PONV、randomized、Aprepitantを含む論文を検索

検索時期：2018年10月30日

検索結果：海外文献9報

選定理由：欧米の承認申請に用いられた試験のため（文献1～3）、アジア人を対象としたアプレピタントの無作為化比較試験のため（文献4～9）（文献1～3は日本麻酔科学会の要望書を再掲）

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;99:202-11. [学会-11](#)

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 40 mg (カプセル剤)、125 mg (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 4 mg (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 125 mg 及び 40 mg 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 125 mg および 40 mg 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 125 mg および 40 mg 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;104:1082-9. [学会-12\)](#)

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 40 mg、125 mg 又はオンダンセトロン 4 mg 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 40 mg 群 45%、アプレピタント 125 mg 群 43%、オンダンセトロン群 42%) で違いは無かった。嘔気、救済治療無しの割合は群間で差は無かったが、嘔吐 (0-24 h) 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 40 mg 群 (90%) 及びアプレピタント 125 mg 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 時間までの嘔吐無しの割合は高かった ( $P<0.001$ )。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;23:2559-65. [学会-14\)](#)

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 40 mg 群 541 名、125 mg 群 532 名、オンダンセトロン 4 mg 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吐き気なしかつ嘔吐なし、⑤吐き気なし、嘔吐なしかつ救出治療なしの 5 つの項目の割合を評価した。

アプレピタント 40 mg 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 40 mg 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



125 mg 群はオンダンセトロン 4 mg 群と比較してこれらの評価項目を数値的に上回った。

4. The effect of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic surgery with intravenous patient controlled analgesia using fentanyl: aprepitant plus ramosetron vs ramosetron alone. Korean J Anesthesiol. 2012;63:221-6. [企業-4\)](#)

産婦人科手術かつ術後にフェンタニルによる IV PCA 管理を予定した 84 名の韓国人患者を対象に、アプレピタント群（アプレピタント 80 mg+ラモセトロン 0.3 mg、42 名）及びコントロール群（ラモセトロン 0.3 mg、42 名）に無作為に割り付けた。アプレピタントは麻酔導入の 2~3 時間前に経口投与、ラモセトロンは麻酔導入時に静脈内投与した。

手術後 0~24 時間において、アプレピタント群及び対照群の PONV 発生率は 52.4%、80.9% (P=0.005)、悪心発現率は 50.0%、80.9% (P=0.005)、嘔吐発生率は 4.7%、42.8% (P<0.001)、救済治療薬の使用率は 28.5%、52.3% (P=0.026) であり、いずれもアプレピタント群は対照群と比べて有意に低かった。また、悪心の程度もアプレピタント群は対照群と比べて有意に小さかった (P<0.05)。

5. Efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant administered with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Korean J Anesthesiol. 2013;64:212-7. [企業-5\)](#)

鼻咽頭喉頭手術を予定した 78 名の韓国人患者を対象に、アプレピタント 80 mg 群（アプレピタント 80 mg+オンダンセトロン 4 mg、28 名）、アプレピタント 125 mg 群（アプレピタント 125 mg+オンダンセトロン 4 mg、26 名）及びコントロール群（オンダンセトロン 4 mg、24 名）を無作為に割り付けた。アプレピタントは手術当日の朝に経口投与、オンダンセトロンは手術終了時に静脈内投与した。

手術後 0~6 時間において、アプレピタント 80 mg 群、アプレピタント 125 mg 群及びコントロール群の PONV 発生率は 17.9%、3.9%、29.2% であり、アプレピタント 125 mg 群はプラセボ群と比べて有意に低かった (P=0.015)。また、悪心の苦悩スコアは、 $0.3 \pm 0.8$ 、 $0.04 \pm 0.2$ 、 $0.7 \pm 1.24$  であり、アプレピタント 125 mg 群はプラセボ群と比べて有意に低かった (P=0.032)。

6. Oral administration of aprepitant to prevent postoperative nausea in highly susceptible patients after gynecological laparoscopy. J Anesth. 2013;27:396-401. [企業-6\)](#)

内視鏡下子宮全摘手術かつ術後にフェンタニルによる IV PCA 管理を予定した 120 名の韓国人女性患者を対象に、アプレピタント 80 mg 群（40 名）、アプレピタント 125 mg 群（40 名）及びプラセボ群（40 名）を無作為に割り付けた。

アプレピタントは麻酔導入の 2 時間前に懸濁液を二重盲検下で経口投与した。

手術後 0～48 時間において、アプレピタント 80 mg 群、アプレピタント 125 mg 群及びプラセボ群の Complete Response (PONV なし、かつ救済治療薬の使用なし) の患者割合は 56%、63%、28% であり、アプレピタント 80 mg 群及びアプレピタント 125 mg 群はプラセボ群と比べて有意に高かった (順に  $P=0.007$ 、 $P=0.003$ )。手術後 0～2 時間において、Complete Response の患者割合は 65%、65%、38% (いずれも  $P=0.025$ )、悪心発現率は 35%、35%、63% (いずれも  $P=0.025$ ) であり、アプレピタント 80 mg 群及びアプレピタント 125 mg 群はプラセボ群と比べて有意に低かった。一方、アプレピタント 80 mg 群及びアプレピタント 125 mg において、手術後 0～48 時間及び手術後 0～2 時間の Complete Response の患者割合は有意でなかった。

7. Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomised trial. BMC Anesthesiol. 2014;10;14:68. [企業-7\)](#)

内視鏡下産婦人科手術を予定した 93 名の韓国人患者を対象に、アプレピタント群 (40 mg、46 名) 及びパロノセトロン群 (0.075 mg、47 名) に無作為に割り付けた。二重盲検下でアプレピタントは麻酔導入の 90 分前に経口投与、パロノセトロンは麻酔導入後の挿管直後に静脈内投与した。

手術後 0～48 時間において、アプレピタント群及びパロノセトロン群の PONV の予防率は 71.8%、72.3% であり、アプレピタント群はパロノセトロン群と比べて劣らなかった。一方、手術終了時及び手術後 2 時間の悪心重症度について、アプレピタント群はパロノセトロン群と比べて有意に低かった ( $P<0.05$ )。

8. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2016;33:90-5. [企業-8\)](#)

内視鏡下産婦人科手術予定かつ術後にフェンタニルによる IV PCA 管理を予定した 110 名の韓国人患者を対象に、アプレピタント群 (アプレピタント 80 mg + オンダンセトロン、55 名) 及びコントロール群 (プラセボ + オンダンセトロン、55 名) に無作為に割り付けた。アプレピタントは麻酔導入の 1 時間前に二重盲検下で経口投与、オンダンセトロンを手術終了時に 4 mg 静脈内投与し、術後のオピオイド液中に 12 mg を追加した。

手術後 0～48 時間において、アプレピタント群及びコントロール群の Complete Response (PONV の発現なし、かつ救済治療薬の使用なし) の患者割合は 33%、16% であり、アプレピタント群はコントロール群と比べて有意でなかった。一方、麻酔科回復室中及び手術後 0～48 時間において、アプレピタント群及びコントロール群の Complete Response の患者割合は、それぞれ 76%、50% ( $P=0.004$ ) 及び 38%、16% ( $P=0.011$ ) であり、いずれもアプレピタント群はコントロール群と比べて有意に高かった。初回 PONV 発現までの時間につ

いて、アプレピタント群はコントロール群と比べて有意に遅延した (P=0.014)。また、手術後 0~24 時間における悪心発症率について、アプレピタント群はコントロール群と比べて有意に低かった (P=0.014)。一方、手術後 0~48 時間における嘔吐発現率、悪心の重症度、救済治療薬の使用率及び副作用は有意でなかった。

9. Aprepitant in combination with palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients using intravenous patient-controlled analgesia. Korean J Anesthesiol. 2018; 30. doi: 10.4097/kja.d.18.00011. [Epub ahead of print].

企業-9)

全身麻酔下手術予定かつ術後にフェンタニルによる IV PCA 管理を予定した 85 名の韓国人女性患者を対象に、アプレピタント群 (アプレピタント 80 mg + パロノセトロン 0.075 mg、41 名) 及びコントロール群 (パロノセトロン 0.075 mg、44 名) を無作為に割り付けた。アプレピタントは麻酔導入の 1~3 時間前に単盲検下で経口投与、パロノセトロンは麻酔導入時に静脈内投与した。

手術後 0~24 時間において、アプレピタント群及びコントロール群の悪心発現率は 54%、48%、嘔吐発現率は 2%、14% 及び救済治療薬の使用率は 29%、32% でありいずれも有意でなかった。

<日本における臨床試験等\*>

検査方法: Pub Med にて、PONV、randomized、Aprepitant を含む論文を検索

検索時期: 2018 年 9 月 25 日

検索結果: 国内文献 2 報 (文献 1 は日本麻酔科学会の要望書を再掲)

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;58:246-51. 学会-15)

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 80 mg 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 80 mg 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 及び悪心の発現率は 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。

2. Antiemetic efficacy of combined aprepitant and dexamethasone in patients at high-risk of postoperative nausea and vomiting from epidural fentanyl analgesia. Minerva Anesthesiol. 2015;81:362-8. 企業-10)

変形性膝関節症手術予定の 60 名の女性・非喫煙患者を対象に、アプレピタント群 (アプレピタント 80 mg+デキサメタゾン 8 mg、30 名) 及びデキサメタ

ゾン群（デキサメタゾン 8 mg、30 名）に無作為に割り付けた。アプレピタントは麻酔導入の 2 時間前に経口投与、デキサメタゾンは麻酔導入直前に静脈内投与した。手術後 0～24 時間において、アプレピタント群及びデキサメタゾン群の嘔吐発現率は 3%、27%であり、アプレピタント群はデキサメタゾン群と比べて有意に低かった（ $P=0.011$ ）。一方、手術後 0～24 時間における Complete Responses（PONV なし、かつ救済治療なし）の患者割合、悪心発現率及び重症度、救済治療薬の使用率は、有意でなかった。

※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)

## （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)

<日本における教科書等>

1)

## （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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

## （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

なし。

日本麻酔科学会の要望書に記載された臨床試験の実施情報に関して UMIN000007613 はホスアプレピタント 150 mg の試験であり（J Anesth. 2015;29:696-701.）、UMIN000003850 は上記（1）の国内報告 1）（J Med Invest. 2011;58:246-51.）のため。

## （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>

海外において、アプレピタントの PONV の予防効果は、海外第Ⅲ相試験（P090、P091）で確認されている<sup>学会-11）学会-12）</sup>。

P090 試験では主要評価項目である術後 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 125 mg（43%、N=239 名）及びアプレピタント 40 mg 投与群（45%、N=248 名）はオンダンセトロン 4 mg 投与群（42%、N=246 名）に対して優越性を示さず、数値的には

すべての投与群で同程度であった。一方、副次的評価項目の一つである術後 24 時間以内の嘔吐なしの患者割合について、アプレピタント 125 mg (95%) 及びアプレピタント 40 mg 投与群 (90%) はオンダンセトロン 4 mg 投与群 (74%) に対して、いずれも優越性を示した (いずれも  $p<0.001$ )。その他の副次評価項目のうち、救済治療薬の使用及び悪心のコントロールについて、アプレピタント 125 mg 投与群及びアプレピタント 40 mg 投与群は、オンダンセトロン 4 mg 投与群に対して、優越性を示さなかった。

P091 試験では主要評価項目である術後 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 125 mg 投与群 (86%、N=293 名) 及びアプレピタント 40 mg 投与群 (84%、N=293 名) は、オンダンセトロン 4 mg 投与群 (71% N=280 名) に対して優越性を示した (いずれも  $p<0.001$ )。もう一つの主要評価項目である術後 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 125 mg 投与群 (63%) 及びアプレピタント 40 mg 投与群 (64%) は、オンダンセトロン 4 mg 投与群 (55%) に対して、非劣性を示すとともに、優越性も示した。

このように PONV の予防に対して、アプレピタントは、海外の標準治療薬であるオンダンセトロンと同等以上の有効性を示し、特に、術後の嘔吐の予防効果はオンダンセトロンと比較して優れた効果を示した<sup>学会-11) 学会-12)</sup>。また、これらの成績から海外では欧米を含む 34 カ国で承認を得るとともにガイドラインでもアプレピタントが記載されている<sup>学会-15)</sup>。

本成績の国内の外挿性については、下記の検討に基づき可能と考えている。

国内における PONV の発症率は 40%程度<sup>学会-1)</sup> であることから、対象患者の制限なく予防薬の投与を行うことは避けるべきと考える。したがって、アプレピタントは揮発性麻酔を用いた全身麻酔により手術が施行される患者のうち、PONV の発症リスクが高い患者に対する予防薬として使用されるべきと考える。

PONV の発症には、麻酔関連、手術関連及び患者関連などが複雑に関与しており、海外では PONV のリスクに応じた予防的対応が推奨されている<sup>学会-13)</sup>。そこで、疾患としての PONV について、アプレピタントの投与が想定される PONV のリスクが高い患者 (発症リスク因子の差異) をもとに国内外の差異を考察した。

PONV の発症因子として、海外ガイドラインでは、麻酔関連及び手術関連因子、患者関連因子が挙げられており、前者は外因性要因、後者は内因性要因に関連すると考えられる。麻酔関連及び手術関連の PONV 発症リスク因子について海外のガイドラインでは、揮発性麻酔がもっとも強く、手術時間、術後オピオイドの使用、笑気の使用などが挙げられ、セボフルランなどの揮発性麻酔薬の種類による差はないとされている<sup>学会-13)</sup>。一方、国内で実施された PONV の単施設複診療科の実態調査<sup>学会-1)</sup> において、笑気は PONV の発症リスク因子とされなかったものの、揮発性麻酔、麻酔時間、術後オピオイドの使用が PONV

(術後の悪心もしくは嘔吐のみも含む)の発症リスク因子とされ、海外と同様に揮発性麻酔薬の種類はPONVの発症リスク因子とはならなかった。このように、外因性要因としての麻酔関連及び手術関連のPONVの発症リスク因子は国内外で若干の差異があるものの、概ね類似しているものと考えられる。また、内因性要因としての患者関連のPONV発症リスク因子について、海外ガイドライン<sup>学会-13)</sup>では女性、PONV又は乗り物酔いの既往、非喫煙、若年者などが挙げられている。一方、国内実態調査<sup>学会-1)</sup>でも女性、PONVの既往、非喫煙、飲酒歴が発症リスク因子として報告され、患者関連のPONV発症リスク因子も概ね類似していると考えられる。

以上から、国内外における手術環境などの差異(手術室環境、術後管理方法、など)は想定されるが、アプレピタントの投与が想定されるPONVのリスクが高い患者については国内外で大きな差異がなく、疾患としてのPONVについては国内外で大きな差異はないと判断した。

また、アプレピタントは、国内の抗悪性腫瘍剤の投与を受ける患者を対象に実施した臨床試験の成績と海外の臨床試験の成績から、外因性要因及び内因性要因が、国内外患者の有効性及び安全性に臨床的大きな影響を与えず、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)」の効能・効果で承認を、海外でも同様の効能・効果で承認を取得している<sup>企業-11)</sup>。

以上より、アプレピタントのPONVに対する予防について、外因性要因及び内因性要因が有効性及び安全性へ与える影響は大きくないと考えられることから、海外第Ⅲ相試験(P090、P091)の成績<sup>学会-11)</sup> <sup>学会-12)</sup>を国内に外挿し、利用することが可能と判断した。したがって、アプレピタントの効能・効果は海外と同様に「術後の悪心・嘔吐」が妥当と考える。

#### <要望用法・用量について>

上記、「要望効能・効果について」で説明した通り、海外の成績を国内に外挿することが可能と考えている。また、アプレピタント40mg単回投与の安全性は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐の患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後に収集した安全性情報から特に問題ないと考えられる。

したがって、アプレピタントの用法・用量は海外と同様に「麻酔導入前3時間以内にアプレピタント40mgを経口投与する」が妥当と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

海外のガイドラインにおいて、周術期におけるPONV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、副腎皮質ステロイド、セロトニン受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬などの制吐剤が推奨されている。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のはセロトニン受容体拮

抗薬であるが、国内では PONV の予防に対する適応がない。また、海外の臨床試験成績から、アプレピタントはセロトニン受容体拮抗薬であるオンダンセトロンと比較して PONV の予防効果は同様に優れていた。したがって、アプレピタントが PONV の予防に対して適応を有した場合、PONV のうち、特にリスクの高い患者に対して使用されるものと考ええる。

一方、前述したようにアプレピタントの要望とともにグラニセトロンについても PONV の予防及び治療に対する要望が出されている。仮に国内においてグラニセトロン及びアプレピタントが術後の悪心・嘔吐に対して承認された場合、海外において最も使用され、かつ利便性の高い注射剤であるグラニセトロンが国内でも最も使用されると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現時点で実施すべき試験はないと考える。

#### 5. 備考

なし

#### 6. 参考文献一覧

- 学会-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;27:18-24.
- 学会-2) Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992;77:162-184.
- 学会-3) Kapur PA. Editorial: The big “little problem”. *Anesth Analg.* 1991;73:243-5.
- 学会-4) Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs.* 2000;59:213-43.
- 学会-5) Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiology Clinics.* 2002;20:709-22.
- 学会-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;53:161-6.
- 学会-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;24:655-63.
- 学会-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, ほか. 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;55:55-8.
- 学会-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;53:1136-42.
- 学会-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.
- 学会-11) Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, et al.; 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.;104:1082-9.
- 学会-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;99:202-11.
- 学会-13) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118:85-113.
- 学会-14) 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
- 学会-15) 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;58:246-51.
- 企業-1) Macario A, Weinger M, Carney S Kim A, Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg.* 1999; 89:652-8.
- 企業-2) 仙頭 佳起, 星加麻衣子, 祖父江一成, 患者満足度の向上に果たす周術期管理チームの役割～術後悪心嘔吐の観点から～. *外科と代謝・栄養.* 2018;52:117-23.
- 企業-3) エーザイ株式会社, 「ALOXI® 注射剤」に術後の悪心・嘔吐予防の効能・効果を追加し、米国で販促開始ーエーザイ、MGI 買収後、初の製品上市ー, *Eisai News,* 2008年7月9日
- 企業-4) Lee SJ, Lee SM, Kim SI, Ok SY, Kim SH, Park SY, et. al. The effect of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic surgery with intravenous patient controlled analgesia using fentanyl: aprepitant plus ramosetron vs ramosetron alone. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:221-6.
- 企業-5) Lim CS, Ko YK, Kim YH, Park SI, Kim JK, Kim MJ, et. al. Efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant administered with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Korean*



J Anesthesiol. 2013;64:212-7.

企業-6) Jung WS, Kim YB, Park HY, Choi WJ, Yang HS. Oral administration of aprepitant to prevent postoperative nausea in highly susceptible patients after gynecological laparoscopy. J Anesth. 2013;27:396-401.

企業-7) Moon HY, Baek CW, Choi GJ, Shin HY, Kang H, Jung YH, et. al. Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomised trial. BMC Anesthesiol. 2014;10:14:68.

企業-8) Ham SY, Shim YH, Kim EH, Son MJ, Park WS, Lee JS. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2016;33:90-5.

企業-9) Yoo JH, Kim SI, Chung JW, Jun MR, Han YM, Kim YJ. Aprepitant in combination with palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients using intravenous patient-controlled analgesia. Korean J Anesthesiol. 2018;30. doi: 10.4097/kja.d.18.00011. [Epub ahead of print].

企業-10) Kawano H, Matsumoto T, Hamaguchi E, Manabe S, Nakagawa M, Yamada A, et al. Antiemetic efficacy of combined aprepitant and dexamethasone in patients at high-risk of postoperative nausea and vomiting from epidural fentanyl analgesia. Minerva Anesthesiol. 2015;81:362-8.

企業-11) イメンドカプセル 80mg、同カプセル 125mg、同カプセルセット審査報告書