

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書  
 グラニセトロン塩酸塩  
 放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

1. 要望内容の概略について

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 要望された医薬品 | 一般名：グラニセトロン塩酸塩<br>販売名：<br>カイトリル錠 1 mg<br>カイトリル錠 2 mg<br>カイトリル細粒 0.4%<br>カイトリル注 1 mg<br>カイトリル注 3 mg<br>カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/50 mL<br>カイトリル点滴静注バッグ 3 mg/100 mL<br>会社名：中外製薬株式会社   |  |
| 要望者名     | 一般社団法人 日本放射線腫瘍学会、社団法人 日本医学放射線学会   |  |
| 要望内容     | 効能・効果   | 経口剤：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）<br>注射剤：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）<br>注）下線部：要望内容に関連（以下、同様） |
| 用法・用量    | 経口剤：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。<br>注射剤：<br>・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）<br>成人：通常、成人にはグラニセトロンとして 40 µg/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、40 µg/kg を 1 回追加投与できる。<br>小児：通常、小児にはグラニセトロンとして 40 µg/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、40 µg/kg を 1 回追加投与できる。 |  |

|    |                                   |  |
|----|-----------------------------------|--|
|    |                                   | <p>・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）</p> <p>通常、成人にはグラニセトロンとして1回 40 µg/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。</p> |
|    | <p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p> | なし   |
| 備考 |                                   |  |

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

悪性腫瘍患者では、化学療法や放射線照射による治療が多く行われるが、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（以下、「CINV」：chemotherapy-induced nausea and vomiting）や放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（以下、「RINV」：radiation-induced nausea and vomiting）の発現により、しばしば治療継続が困難となる。

### (1) 適応疾病の重篤性について

患者のQOLを損なう不快な症状として、特に悪性腫瘍患者においては疼痛に次いで悪心・嘔吐がある。RINVは、CINVと比べて発現頻度が低く、重篤度も比較的低いことから、日常診療では過小評価される傾向がある。RINVの発現頻度及び重篤度は、放射線療法に関連する因子及び患者の状態に影響されるが、観察研究の結果から、放射線照射部位及び範囲（>400 cm<sup>2</sup>）並びに化学療法の経験が有意な因子という知見が得られている<sup>1), 2), 3)</sup>。また、海外のガイドラインであるMASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 2004<sup>2)</sup>、ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2006<sup>4)</sup>及びNCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2010<sup>5)</sup>において、RINVのリスクの高い照射部位として、全身 (>90%) 及び上腹部 (60-90%) が挙げられており (5. (4) 項参照)、個々の患者のリスク因子を考慮し、RINVの予防に重点をおいた管理が必要とされている<sup>6)</sup>。一方、日本癌治療学会編の制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月 (第1版)<sup>3)</sup>で上記の海外ガイドラインが紹介されているが、本邦における現状として、放射線療法を受けた患者に制吐薬が投与された割合は14%であること、悪心発現患者への制吐薬投与は39%であること等が記載されており、RINVに対する制吐薬投与の割合は決して高くはない。本邦でRINV全般に対する効能・効果が承認されている薬剤は、ドパミン受容体拮抗薬であるメトクロプラミドのみであり、投与できる薬剤は限られている。このような状況下ではRINV発現患者に対して十分な症状緩和がなされない可能性があり、RINVが十分制御できない状況は、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられる。

### (2) 医療上の有用性について

英国及び米国で実施された臨床試験については、本書「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験について」の項に示しているが、放射線照射を受けた悪性腫瘍患者 260 例を対象としたCPMS-259 試験<sup>7), 8)</sup>において、グラニセトロン塩酸塩群では初嘔吐までの時間及び初悪心までの時間がプラセボ群に比較して有意に長い結果が得られている。安全性については、グラニセトロン塩酸塩群で認められた主な有害事象について、その発現頻度はプラセボ群に比較して若干高いものの、ほとんどの有害事象の程度は軽度から中等度であった。重度以上の有害事象の発現頻度は、両群ともに約 15%であり、グラニセトロン塩酸塩による死亡例は認められなかった。また、放射線照射を受けた悪性腫瘍患者又は再生不良性貧血患者 33 例を対象としたCPMS-448 試験<sup>7), 8)</sup>では、4 日間の無嘔吐率は、グラニセトロン塩酸塩群及びオンダンセトロン塩酸塩群でヒストリカル・コントロール群（過去の診療記録から本試験の適格基準を満たした群）に対し有意に高い結果が得られている。安全性については、グラニセトロン塩酸塩群とオンダンセトロン塩酸塩群の有害事象の発現頻度は約 70%と同様であった。更に、骨髄移植の前処置として放射線照射を受けた患者 30 例を対象としたCPMS-108 試験<sup>7), 8)</sup>では、放射線照射後 24 時間以内の無悪心及び無嘔吐率は、標準制吐療法群（クロロプロマジン塩酸塩又はジキシラジンとメトクロプラミドとの併用）と同様の結果が得られている。安全性については、グラニセトロン塩酸塩群での主な有害事象の発現頻度は標準制吐療法群に比較して低かった。以上より、グラニセトロン塩酸塩は欧米の臨床試験においてプラセボ群又は標準療法に対する有効性・安全性が確認されていると考える。

本邦において、グラニセトロン塩酸塩は CINV に対する効能・効果が承認されており、剤形としては経口剤（錠剤、細粒）及び注射剤（アンプル、点滴静注用バッグ）がある。一方、RINV に対しては、造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（以下、「TBI」：total body irradiation）に伴う消化器症状について、注射剤のみ効能・効果が承認されており、造血幹細胞移植前処置を目的としない全身照射又は部分照射に関する効能・効果はない。また、グラニセトロン塩酸塩の類薬である他の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は、RINV に対する効能・効果を有していない。RINV に対してはステロイド剤等の他の薬剤の使用が可能であるものの、海外では 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬に比べて効果や安全性の面で劣るとの報告があり、欧米においては、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の投与が、RINV に対する標準治療となっている。

以上より、要望内容については、「医療上の必要性に係る基準」に該当するものと考ええる。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### （1）欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1) 米国（米国添付文書 <sup>9)</sup> より） |   |
| 効能・効果                          | <b>【経口剤】</b><br>・高用量のシスプラチン等、催吐作用を持つ抗悪性腫瘍剤の初回投与及び反復投与に伴う悪心、嘔吐の予防。 |

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>・放射線照射（全身照射、分割腹部照射等）に伴う悪心、嘔吐の予防。</p> <p><b>【注射剤】</b></p> <p>・高用量のシスプラチン等、催吐作用を持つ抗悪性腫瘍剤の初回投与及び反復投与に伴う悪心、嘔吐の予防。</p> <p>・成人における術後の悪心、嘔吐の予防及び治療。術後に悪心、嘔吐が生じる可能性が低い患者に対して、日常的に予防投与することは推奨しない。術後期の悪心、嘔吐を避ける必要のある患者には、術後の悪心、嘔吐が生じる可能性が低くてもカイトリル（グラニセトロン塩酸塩製剤）の投与を推奨する。</p>  |
| <p>用法・用量</p> | <p><b>【経口剤】</b></p> <p>・化学療法による悪心、嘔吐の予防</p> <p>成人：カイトリル 2 mg を 1 日 1 回、又は 1 mg を 1 日 2 回経口投与する。2 mg の 1 日 1 回投与の場合、カイトリル錠 1 mg を 2 錠もしくはカイトリル経口服液剤を 10 mL（小さじ 2 杯、グラニセトロンとして 2 mg）を化学療法の 1 時間前までに投与する。1 日 2 回投与の場合、1 回目にカイトリル錠 1 mg 1 錠又はカイトリル経口服液剤小さじ 1 杯（5 mL）を化学療法の 1 時間前までに投与し、2 回目にカイトリル錠 1 mg 1 錠又はカイトリル経口服液剤小さじ 1 杯（5 mL）を 1 回目の投与から 12 時間後に投与する。いずれの場合も化学療法を行う当日に投与する。化学療法を行わずに継続投与した場合の有用性は確認されていない。</p> <p>高齢者、腎不全患者、肝障害患者：用量調節を推奨しない。</p> <p>小児：小児患者における安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>・放射線照射（全身照射又は分割腹部照射）</p> <p>成人：カイトリル 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。カイトリル錠 1 mg 2 錠又はカイトリル経口服液剤 10 mL（小さじ 2 杯、グラニセトロンとして 2 mg）を放射線照射から 1 時間以内に投与する。</p> <p>高齢者：用量調節を推奨しない。</p> <p>小児：小児患者における安全性と有効性は確立されていない。</p> <p><b>【注射剤】</b></p> <p>・化学療法による悪心、嘔吐の予防</p> <p>成人：カイトリル注射剤 10 µg/kg を化学療法開始前 30 分以内、化学療法施行当日に静注する。</p> <p>高齢者、腎不全患者、肝障害患者：用量調節を推奨しない。</p> <p>小児：2 歳から 16 歳の小児への推奨用量は 10 µg/kg である。</p> |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
|                                 | <p>2歳未満の小児：試験は行われていない。</p> <p>・術後の悪心、嘔吐の予防と治療</p> <p>成人：術後の悪心、嘔吐の予防に対して1 mgのカイトリルを希釈せずに麻酔導入前又は麻酔から覚醒する直前に30秒以上かけて静注する。</p> <p>術後の悪心、嘔吐の治療に対して1 mgのカイトリルを希釈せずに30秒以上かけて静注する。</p> <p>高齢者、腎不全患者、肝障害患者：用量調節を推奨しない。</p> <p>小児：小児の術後の悪心、嘔吐の予防又は治療に対する安全性と有用性は確立されていない。</p>  |
| 承認年月（または米国における開発の有無）            | <p>放射線照射に伴う悪心、嘔吐</p> <p>【経口剤】錠剤1 mg：1999年7月27日</p> <p>経口服液剤2 mg/10mL：2001年6月27日</p>  |
| 備考                              |  |
| 2) 英国（英国添付文書 <sup>10)</sup> より） |  |
| 効能・効果                           | <p>【経口剤】</p> <p><u>カイトリルは細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防に用いる。</u></p> <p>【注射剤】</p> <p>「1 mg」</p> <p><u>カイトリルは細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防又は治療、術後の悪心、嘔吐の予防及び治療に用いる。</u></p> <p>「3 mg」</p> <p><u>カイトリルは細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防又は治療に用いる。</u></p>   |
| 用法・用量                           | <p>【経口剤】</p> <p><u>成人：カイトリルの用量は細胞増殖抑制治療中1 mg 1日2回又は2 mg 1日1回である。初回投与は細胞増殖抑制治療開始前の1時間以内に投与すること。</u></p> <p><u>デキサメタゾンとの併用：デキサメタゾンの併用によりカイトリルの有効性が増強する可能性がある。</u></p> <p><u>最高用量及び投与期間：カイトリルの点滴静注製剤も利用可能である。静脈注射及び経口での投与量は、24時間で9 mgを超えないこと。</u></p> <p><u>小児：12歳未満の小児に対する適正用量の十分なエビデンスは得られていないため、12歳未満の小児への投与を推奨しない。</u></p> <p><u>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人と同じ。</u></p> |

【注射剤】

「1 mg」

・細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐

小児

予防：1回につき 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (3 mgまで) を 10~30 mLの補液に希釈して 5 分間以上かけて静注すること。細胞増殖抑制治療開始前に投与を終了すること。

治療：予防と同用量のカイトリルを投与すること。

24 時間以内に 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (3 mgまで) を 1 回追加投与することが可能である。追加投与は初回投与から少なくとも 10 分以上の間隔をあけて行うこと。

腎障害患者、肝障害患者：特別な条件はない。

・術後の悪心、嘔吐

成人：成人における予防の場合、1回につきカイトリル 1 mg を 5 mL に希釈して緩徐に (30 秒以上かけて) 静注すること。麻酔導入前に投与を終了すること。

成人における術後の悪心、嘔吐の治療の場合、1回につきカイトリル 1 mg を 5 mL に希釈し、緩徐に (30 秒以上かけて) 静注すること。

最高用量及び投与期間：1日2回 (2 mg) とする。

小児：小児の術後の悪心、嘔吐の予防及び治療におけるカイトリルの使用経験はない。したがって、小児の術後の悪心、嘔吐の治療にカイトリルを用いることを推奨しない。

高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人と同じ。

「3 mg」

・細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐

成人：カイトリルアンプルは静脈内投与用である。

カイトリル 3 mg を 15 mL の補液に希釈し、30 秒以上かけて静注するか、又は 20~50 mL の補液に希釈して 5 分間以上かけて静注する。

予防：臨床試験では、大部分の患者がカイトリルの単回投与で悪心、嘔吐を 24 時間以上コントロールできた。24 時間以内にカイトリル 3 mg を 2 回まで追加投与することが可能である。1 コースの治療で 1 日 1 回連続 5 日間まで患者に投与した臨床経験がある。カイトリルの予防的投与は細胞増殖抑制治療開始前に終了すること。

治療：予防と同用量のカイトリルを投与すること。追加投与は少なく

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p>とも 10 分以上の間隔をあけて行うこと。</p> <p><u>1 日最高用量: 24 時間以内にカイトリル 3 mg を 3 回まで投与することが可能である。24 時間に投与するカイトリルの最高用量は 9 mg までとすること。</u></p> <p><u>デキサメタゾンの併用: デキサメタゾンの併用によりカイトリルの有効性が増強する可能性がある。</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>予防: 1 回につき 40 µg/kg (3 mg まで) を 10~30 mL の補液に希釈して 5 分間以上かけて静注すること。細胞増殖抑制治療開始前に投与を終了すること。</u></p> <p><u>治療: 予防と同用量のカイトリルを投与すること。</u></p> <p><u>24 時間以内に 40 µg/kg (3 mg まで) を 1 回追加投与することが可能である。追加投与は初回投与から少なくとも 10 分以上の間隔をあけて行うこと。</u></p> <p><u>高齢者、腎障害患者、肝障害患者: 特別な条件はない。</u></p> |
| 承認年月 (または英国における開発の有無)             | <p>放射線照射に伴う悪心、嘔吐</p> <p>【経口剤】錠剤 1 mg、2 mg : 1996 年 2 月 26 日</p> <p>【注射剤】1 mg/1 mL、3 mg/3 mL : 1996 年 2 月 26 日</p>   |
| 備考                                | <p>本邦で現在グラニセトロン塩酸塩製剤を製造販売する企業が、英国の製造販売企業に確認した結果、英国添付文書における「細胞増殖抑制治療」は抗悪性腫瘍剤投与及び放射線療法を示すと説明している。患者向け資料には、がんに対する化学療法及び放射線療法等において使用される、と記載されている。</p>   |
| 3) 独国 (ドイツ添付文書 <sup>11)</sup> より) |   |
| 効能・効果                             | <p>【経口剤】</p> <p>細胞増殖抑制治療並びに<u>放射線療法中の悪心、嘔吐</u></p> <p>【注射剤】</p> <p>「1 mg」</p> <p>細胞増殖抑制治療並びに術後の悪心、嘔吐</p> <p>「3 mg」</p> <p>成人: 細胞増殖抑制治療並びに<u>放射線療法中の悪心、嘔吐</u></p> <p>2 歳以上の小児: 細胞増殖抑制治療中の悪心、嘔吐</p>   |
| 用法・用量                             | <p>【経口剤】</p> <p>・細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐</p> <p>成人: 細胞増殖抑制治療当日の治療開始前 1 時間以内に、1 錠 (グラニセトロンとして 2 mg) を投与する。</p> <p>高い催吐作用を持つ化学療法 (例: シスプラチン) においては、ステ</p>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>ロイドの静注を追加する。</p> <p>Kevatril (グラニセトロン塩酸塩製剤) の効果は、ステロイドの追加投与により増強される (例えば、8 mg デキサメタゾンの事前投与、又は 250 mg メチルプレドニゾロンの化学療法の前投与及び直後投与)。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人用の推奨用量を適用する。</p> <p>小児：小児での用量は体重から算出するが、適宜他の剤形を選択できる。</p> <p>2 歳未満の小児：細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐の治療用にグラニセトロン塩酸塩を使用した経験はない。</p> <p>・ <u>放射線療法の悪心、嘔吐</u></p> <p><u>成人：Kevatril 2 mg錠 (グラニセトロンとして 2 mg) 1 日 1 錠を、放射線療法開始前 1 時間以内に投与する。</u></p> <p><u>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人用の推奨用量を適用する。</u></p> <p><u>小児：小児での放射線療法中の悪心、嘔吐の治療用にKevatril 2 mg錠を使用した経験はない。</u></p> <p><b>【注射剤】</b></p> <p>「1 mg」</p> <p>・ 細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐</p> <p>成人：細胞増殖抑制治療開始前の予防用グラニセトロンの推奨用量は 1 mg である。一部の患者で 3 mg の用量が適切であると思われる。これに適した剤形として、Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤が利用できる。</p> <p>Kevatril 1 mg 注入用濃縮剤アンプルの内容物 (グラニセトロンとして 1 mg) は、そのまま希釈せずに 30 秒以上かけて静脈内注射するか、又は 20～50 mL の補液で希釈し、5 分以上かけて注入する。</p> <p>治療用でも予防用と同じ用量を用いる。更に投与が必要な場合は、最初の注入から 10 分以上間隔をあけて患者の状態を観察してから行う。</p> <p>24 時間に投与するグラニセトロンの最高用量は 9 mg までとする。</p> <p>ステロイド系薬剤の併用：Kevatril 1 mg 注入用濃縮剤の有効性は、更にステロイドを静脈投与することで増強される (8 mg デキサメタゾンの事前投与、又は 250 mg メチルプレドニゾロンの化学療法の前投与及び直後投与)。</p> <p>2 歳以上の小児：体重が 25 kg 以下の小児での予防用グラニセトロンの推奨用量は 40 µg/kg である。25 kg を超える小児での推奨用量は 1 mg である。一部の小児患者では 3 mg の用量が適切であると思われる。これに適した剤形として、Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤が利用できる。</p> |
|--|---|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>適切な用量を 10～30 mL の補液で希釈し、5 分以上かけて静脈内に注入する。細胞増殖抑制治療開始前に注入を終了すること。</p> <p>治療では、必要に応じて 24 時間以内に更に 20 µg/kg のグラニセトロンを 2 回まで投与できる。Kevatril の注入間隔を 10 分以上あけて、患者の状態を観察すること。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人用の推奨用量を適用する。</p> <p>2 歳未満の小児：本年齢群において、細胞増殖抑制治療中の悪心、嘔吐の治療用にグラニセトロン塩酸塩を使用した経験はない。</p> <p>・術後の悪心、嘔吐</p> <p>成人</p> <p>予防：予防用には、Kevatril 1 mg 注入用濃縮剤アンプルの内容物（グラニセトロンとして 1 mg）を緩徐に（30 秒以上かけて）静脈内に注射する。麻酔開始前に用量 1 mg の注射を終了すること。</p> <p>治療：介入治療として（悪心、嘔吐発症時に）、Kevatril 1 mg 注入用濃縮剤アンプルの内容物（グラニセトロンとして 1 mg）を緩徐に（30 秒以上かけて）静脈内に注射する。</p> <p>静脈投与するグラニセトロンの最高用量は 1 日 3 mg までとする。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人用の推奨用量を適用する。</p> <p>小児：小児での術後の悪心、嘔吐に対し、グラニセトロン塩酸塩を使用した経験はない。</p> <p>「3 mg」</p> <p>成人</p> <p>・細胞増殖抑制治療及び放射線療法中の悪心、嘔吐</p> <p><u>細胞増殖抑制治療及び放射線療法開始前の予防用グラニセトロンの単回推奨用量は 3 mg (Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤アンプル 1 本に相当) である。</u></p> <p><u>Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤アンプルの内容物（グラニセトロンとして 3 mg）は、そのまま希釈せずに 30 秒以上かけて静脈内注射するか、又は 20～50 mL の補液で希釈し、5 分以上かけて注入する。</u></p> <p><u>治療用でも予防用と同じ用量を用いる。更に投与が必要な場合は、最初の注入から 10 分以上間隔をあけて患者の状態を観察してから行う。</u></p> <p><u>1 日最高用量：24 時間でグラニセトロン 3 mg を 3 回まで投与することが可能である。24 時間に投与するグラニセトロンの最高用量は 9 mg (Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤アンプル 3 本) までとする。</u></p> <p>ステロイド系薬剤の併用：Kevatril 3 mg 注入用濃縮剤の有効性は、更</p> |
|--|--|

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | <p>にステロイドを静脈投与することで増強される（8 mgデキサメタゾンの事前投与、又は 250 mgメチルプレドニゾロンの化学療法の事前投与及び直後投与）。</p> <p>2 歳以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞増殖抑制治療の悪心、嘔吐</li> </ul> <p>体重 25 kg 以下の小児での予防用グラニセトロン<sup>®</sup>の推奨用量は 40 µg/kg である。25 kg を超える小児での推奨用量は 1 mg である。これに適した剤形として、Kevatril 1 mg 注入用濃縮剤が利用できる。一部の小児患者では 3 mg の用量が適切であると思われる。</p> <p>適切な用量を 10~30 mL の補液で希釈し、5 分以上かけて静脈内に注入する。細胞増殖抑制治療開始前に注入を終了すること。</p> <p>治療では、必要に応じて 24 時間以内に更に 20 µg/kg のグラニセトロンを 2 回まで投与できる。Kevatril の注入間隔を 10 分以上あけて、観察すること。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：成人用の推奨用量を適用する。</p> <p>2 歳未満の小児：本年齢群に対し、細胞増殖抑制治療中の悪心、嘔吐の治療用にグラニセトロン塩酸塩を使用した経験はない。</p> |
| 承認年月（または独<br>国における開発の有<br>無）      | 放射線照射に伴う悪心、嘔吐<br><b>【経口剤】錠剤 2 mg：1998 年 12 月 23 日</b><br><b>【注射剤】3 mg/3 mL：1997 年 1 月 21 日</b>   |
| 備考                                |  |
| 4) 仏国（フランス添付文書 <sup>12)</sup> より） |  |
| 効能・効果                             | <b>【経口剤】</b><br>「1 mg」<br>成人における中等度から高度の催吐作用を持つ細胞増殖抑制治療が誘発する急性悪心、嘔吐の予防<br>「2 mg」<br>成人における中等度から高度の催吐作用を持つ細胞増殖抑制治療及び放射線療法が誘発する急性悪心、嘔吐の予防<br><b>【注射剤】</b><br>成人における中等度から高度の催吐作用を持つ細胞増殖抑制治療及び放射線療法が誘発する急性悪心、嘔吐の予防及び治療   |
| 用法・用量                             | <b>【経口剤】</b><br>「1 mg」<br>15 歳以上の成人のみ：以下の 2 種類の投与方法のいずれかに従い 1 日 2 mg を投与する。  |

|  |
|--|
| <p>・化学療法開始前1時間以内に1 mg錠剤を1錠投与し、更に、12時間後までにもう1錠投与する。</p> <p>・化学療法開始前1時間以内に1 mg錠剤を2錠投与する。<br/>24時間以上継続して投与しても有益ではない。</p> <p>特定の状況（高い催吐作用を持つ抗悪性腫瘍剤や極めて高用量で処方された抗悪性腫瘍剤の使用、若年齢、女性、細胞増殖抑制治療中の嘔吐の既往歴）では、カイトリルを当初からステロイド療法と併用してもよい。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：用量調節は不要である。</p> <p>「2 mg」</p> <p>15歳以上の成人のみ：化学療法又は放射線療法開始前1時間以内に1日2 mgを投与する。</p> <p>24時間以上継続して投与しても有益ではない。</p> <p>特定の状況（高い催吐作用を持つ抗悪性腫瘍剤や極めて高用量で処方された抗悪性腫瘍剤の使用、若年齢、女性、細胞増殖抑制治療中の嘔吐の既往歴）では、カイトリルを当初からステロイド療法と併用してもよい。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：用量調節は不要である。</p> <p>【注射剤】</p> <p>15歳以上の成人のみ：化学療法又は放射線療法の前に、初回用量3 mgを静注又は点滴静注によって投与する。特定の状況（高い催吐作用を持つ抗悪性腫瘍剤や極めて高用量で処方された抗悪性腫瘍剤の使用、若年齢、女性、細胞増殖抑制治療中の嘔吐の既往歴等）では、カイトリルを当初からステロイド療法と併用してもよい。</p> <p>急性悪心、嘔吐の治療では、開始から24時間に1日用量である3 mgを2回ないし3回投与してもよい（注射間隔を10分以上あけて観察する）。</p> <p>グラニセトロン<sup>®</sup>の総量は24時間で9 mgまでとする。</p> <p>高齢者、腎障害患者、肝障害患者：用量調節は不要である。</p> <p>カイトリルは直前に希釈した場合のみ点滴静注が可能で、5分以上かけて注入するか、又は30秒以上かけて緩徐に静脈内注射する。</p> <p>注入液の調製：用量3 mgの投与のため、3 mLのアンプル液を20～50 mLの補液で希釈する。</p> <p>静脈内注射剤の調製：用量3 mgの投与のため、3 mLのアンプル液を15 mLの補液で希釈する。</p> |
|--|

|                      |  |
|----------------------|--|
| 承認年月（または仏国における開発の有無） | 放射線照射に伴う悪心、嘔吐<br>【経口剤】錠剤 1 mg：1994 年 3 月 10 日<br>錠剤 2 mg：1999 年 4 月 15 日<br>【注射剤】3 mg/3 mL：1995 年 7 月 19 日 |
| 備考                   | 細胞増殖抑制治療及び放射線療法に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に係る小児の用法・用量は設定されていない。  |

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

米国及び英国において、グラニセトロン塩酸塩の RINV に対する承認取得のために実施された臨床試験の一覧（表 1）を以下に示す。米国では CPMS-259、CPMS-448 及び CPMS-108 の 3 試験<sup>7), 8)</sup>が用いられ、英国ではこれに CPMS-202 試験<sup>8)</sup>を加えた計 4 試験が用いられていた。なお、これらの試験は英国スミスクライン・ビーチャム社（現：グラクソ・スミスクライン社）により実施されたものである。

表 1 海外臨床試験一覧

| 試験番号、被験者数、実施国                         | 試験デザイン                           | 対象患者  | 評価項目   |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|--|
| CPMS-259<br>260 例<br>米国<br>第Ⅲ相        | 多施設共同ブラセボを含むランダム化二重盲検並行群間比較試験    | 18 歳以上の放射線無照射の悪性腫瘍患者（PS：60%以上）で放射線の照射面が T11-L3 の間で 100 cm <sup>2</sup> 以上あり、少なくとも 900 cGy/週を 2 週以上照射された患者 | 主要評価項目<br>a. 初嘔吐までの時間<br>b. 初悪心までの時間<br>c. 完全嘔吐コントロール率<br>d. 完全悪心コントロール率 |
| CPMS-448<br>33 例<br>米国<br>第Ⅲ相         | 多施設共同ダブルダミー法によるランダム化二重盲検並行群間比較試験 | 18 歳以上の放射線無照射のがんもしくは再生不良性貧血の患者で、初回放射線照射後 24 時間以内に催吐作用を有する化学療法剤を用いていない患者                                   | 主要評価項目<br>a. 4 日間の無嘔吐率<br>b. 悪心・嘔吐の完全コントロール率                             |
| CPMS-108<br>30 例<br>仏国及びスウェーデン<br>第Ⅲ相 | 国際共同ランダム化単盲検並行群間比較試験             | 各種の悪性腫瘍、再生不良性貧血に対する全身放射線療法施行患者  | 主要評価項目<br>放射線療法施行後 24 時間以上、悪心・嘔吐が認められなかった患者の割合                           |
| CPMS-202<br>22 例<br>英国<br>第Ⅱ相         | 一般臨床試験                           | 下部体幹に放射線照射が施行される悪性腫瘍患者  | 主要評価項目<br>放射線照射後 24 時間の悪心・嘔吐や空嘔吐の程度                                      |

< 各試験の概略 >

CPMS-259<sup>7), 8)</sup> (試験相：第Ⅲ相 試験期間：1996年6月～1997年10月)

本試験では、悪性腫瘍患者を対象として、上腹部放射線照射のRINVの予防のため、グラニセトロン2mg錠（1mg錠を2錠）又はプラセボ錠を1日1回投与したときの、初回の悪心（初悪心）までの時間及び初回の嘔吐（初嘔吐）までの時間が比較された。

297例がスクリーニングされ、グラニセトロン塩酸塩群（以下、「G群」）134例、プラセボ群（以下、「P群」）130例が登録された。しかしながら、P群の4例は必要な放射線照射や治療を受けていないため効果判定からは除外され、G群134例、P群126例で効果が判定された。表2に有効性の結果を示した。G群ではP群に比べ初嘔吐までの時間及び初悪心までの時間が長かった（いずれも $P < 0.001$ ）。

表2 有効性の結果

| 初嘔吐までの時間<br>Median Time (Days) – ITT |              | Hazard Risk Rate | P-Value | 95% CI       |
|--------------------------------------|--------------|------------------|---------|--------------|
| G群 (n = 134)                         | P群 (n = 126) |                  |         |              |
| 35                                   | 9            | 1.89             | < 0.001 | (1.33, 2.67) |
| 初悪心までの時間<br>Median Time (Days) – ITT |              | Hazard Risk Rate | P-Value | 95% CI       |
| G群 (n = 134)                         | P群 (n = 126) |                  |         |              |
| 11                                   | 1            | 1.78             | < 0.001 | (1.34, 2.36) |
| 完全嘔吐コントロール率（24時間以内に嘔吐が発現しなかった割合）     |              |                  |         |              |
| G群 (n = 134)                         |              | P群 (n = 126)     |         | P-Value      |
| 77例                                  | 57.5%        | 53例              | 42.1%   | 0.0047       |
| 完全悪心コントロール率（24時間以内に悪心が発現しなかった割合）     |              |                  |         |              |
| G群 (n = 134)                         |              | P群 (n = 126)     |         | P-Value      |
| 41例                                  | 30.6%        | 21例              | 16.7%   | 0.0042       |

安全性の解析対象例はG群134例、P群130例であった。試験中に発現した有害事象はG群で110例（82.1%）、P群では90例（69.2%）であった。主な有害事象（発現率10%以上）は、下痢：G群27.6%（P群33.8%、以下同様）、無力症25.4%（19.2%）、便秘19.4%（4.6%）、腹痛11.2%（8.5%）、悪心（放射線照射20回以降）11.2%（9.2%）、食欲低下10.4%（6.9%）であった。

ほとんどの有害事象が軽度から中等度のものであったが、重度以上の有害事象は各々20例（G群：14.9%、P群：15.4%）に認められた。G群で認められた重度以上の有害事象は悪性新生物3.7%（P群2.3%、以下同様）、脱水2.2%（1.5%）、便秘1.5%（0%）、腸閉塞1.5%（0%）、貧血0.7%（2.3%）、消化管出血及び呼吸障害が各々0.7%（各々1.5%）であった。

試験中の死亡例はG群が6例（4.5%）、P群が9例（6.9%）であった（各群2例、計4例については、最終投与後31日以降での死亡）。死亡理由は原疾患（悪性腫瘍）の進行による

ものが大部分であった。総ての死亡例は治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、G群で15例(11.2%)、P群で18例(13.8%)に認められた。治験薬との因果関係はG群の2例及びP群の1例で「多分関係なし」と判断されたが、それ以外は総て治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による中止例はG群で11例(8.2%)、P群で7例(5.4%)であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、G群で2例(めまい、不安、呼吸困難及び発疹が1例、発疹が1例)、P群で1例(敗血症)であった。

#### CPMS-448<sup>7), 8)</sup> (試験相：第Ⅲ相 試験期間：1996年11月～1997年11月)

本試験では、悪性腫瘍あるいは再生不良性貧血の患者を対象として、TBIに伴う悪心・嘔吐の予防のため、グラニセトロン2mgを1日1回、又はオンダンセトロン8mgを1日3回、4日間経口投与したときの、有効性と安全性が評価された。また、両群の対照として過去の診療記録から本試験の適格基準を満たした群がヒストリカル・コントロール群(以下、「HC群」として設定された。

グラニセトロン塩酸塩群(以下、「G群」とオンダンセトロン塩酸塩群(以下、「O群」)の両群で36例がスクリーニングを受け、G群に18例、O群に16例が割り付けられた。HC群は90例であった。表3に有効性の結果を示した。G群及びO群はHC群に比べ、4日間の無嘔吐率及び完全嘔吐コントロール率(4日間で嘔吐の発現及び制吐薬の投与がなかった症例の割合)が高かった(P<0.01)。

表3 有効性の結果

|                 | G群   |      | O群   |      | HC群  |    | 99%CI       |             |
|-----------------|------|------|------|------|------|----|-------------|-------------|
|                 | 例数   | %    | 例数   | %    | 例数   | %  | G vs HC     | O vs HC     |
| 4日間の無嘔吐率        | 6/18 | 33.3 | 4/15 | 26.7 | 0/90 | 0  | (6.4、 69.2) | (0.9、 67.3) |
| 完全嘔吐<br>コントロール率 | 5/18 | 27.8 | 4/15 | 26.7 | 0/90 | □0 | (2.9、 64.3) | (0.9、 67.3) |

注) O群16例の内、1例は放射線照射が実施されず評価対象から除外。

安全性の解析対象例はG群が18例、O群が16例であった。試験中に有害事象はG群では13例(72.2%)、O群では11例(68.8%)に認められた。主な有害事象は、頭痛：G群27.8%(O群18.8%、以下同様)、下痢22.2%(6.3%)、無力症11.1%(0%)、不眠及び末梢浮腫が各5.6%(12.5%)であった。

死亡例はG群では認められなかった。O群において1例認められ、試験終了後7日目にアスペルギルス感染症により死亡した。この死因と治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象はG群では認められなかった。O群で1例に投与直後に不整脈が発現したが、治験薬との因果関係は「多分関係なし」と判断された。

有害事象による中止例はG群では認められず、O群で1例(重篤な有害事象の不整脈)認

められた。

CPMS-108<sup>7), 8)</sup> (試験相：第Ⅲ相 試験期間：1992年10月～1994年2月)

本試験では、骨髄移植の患者を対象とし、骨髄移植の前処理として施行された化学療法とTBIに伴う悪心・嘔吐の予防に対し、グラニセトロン1 mgの1日2回経口投与と標準的な制吐療法（クロルプロマジン又はジキシラジンとメトクロプラミドの併用）との有効性及び安全性が比較された。

当初、39例が登録され、ランダム化により21例がグラニセトロン塩酸塩群（以下、「G群」）に、18例が標準治療群（以下、「CC群」）に割り付けられた。その後、化学療法剤投与前にグラニセトロン塩酸塩又は標準治療薬が投与され、G群で3例、CC群で6例の計9例が試験中止となった。試験を継続した30例が放射線療法に移行し、2回目のランダム化を行い、16例がG群に、14例がCC群に割り付けられ、放射線照射24時間前にグラニセトロン塩酸塩又は標準治療薬が投与され、G群の2例は試験中止となった。

有効性について、放射線療法施行後24時間以上、悪心・嘔吐が認められなかった患者の割合はG群で31.3%（5/16例）、CC群で28.6%（4/14例）であり、同様であった。なお、化学療法施行後に悪心・嘔吐が認められなかった患者の割合はG群で23.8%（5/21例）、CC群で11.1%（2/18例）であった。

安全性について、放射線療法施行中にG群に10%以上認められた有害事象を表4に示した。両群間で有害事象の発現に大きな違いは認められなかった。

表4 試験中、10%以上に認められた有害事象

| 有害事象名         | G群 (n=16) | CC群 (n=14) |
|---------------|-----------|------------|
| 有害事象総発現例数 (%) | 11 (68.8) | 12 (85.7)  |
| 発熱            | 3 (18.8)  | 3 (21.4)   |
| 高血圧           | 2 (12.5)  | 2 (14.3)   |
| 下痢            | 2 (12.5)  | 2 (14.3)   |
| 嚥下障害          | 2 (12.5)  | 0          |
| 唾液腺炎          | 5 (31.3)  | 5 (35.7)   |

死亡例は、制吐薬の最終投与28日目にCC群で1例のみ認められた。この被験者は、化学療法施行時にはG群であったが、放射線療法施行前の2回目ランダム化時にCC群に割り付けられた。死因は、放射線療法施行後の循環器不全／ショック／多臓器不全であった。

重篤な有害事象はG群、CC群とも3例ずつに認められた。G群では、肩痛、発熱／食欲不振、耳下腺炎が各1例、CC群では、肝機能障害／腎機能障害／肺炎／ブドウ球菌性敗血症／口内炎、口内炎、悪寒／発熱が各1例であった。

有害事象による中止例はG群及びCC群とも各2例であった。G群の中止例はいずれも放射線療法施行時であった。1例は肩痛、もう1例は重度の不安から試験中止となった。CC群

の中止例はいずれも化学療法施行時であり、その理由はジスキネジアであった。

#### CPMS -202<sup>8)</sup> (試験相：第Ⅱ相 試験期間：1988年10月～1990年2月)

本試験では、下部体幹に放射線照射が行われる悪性腫瘍患者にグラニセトロン 20 µg/kg と 40 µg/kg を静脈内持続注入したときの制吐効果が検討された。

20 µg/kg 群 13 例、40 µg/kg 群 9 例の計 22 例について検討された。有効性の評価は 24 時間の悪心・嘔吐及び空嘔吐の程度をスコア化し、その合計点により行われた (表 5)。

表 5 有効性の結果

| 用量       | 臨床効果            |              |      |
|----------|-----------------|--------------|------|
|          | 著効 (悪心・嘔吐の完全抑制) | 有効 (悪心の発現のみ) | 無効   |
| 20 µg/kg | 9/13            | 1/13         | 3/13 |
| 40 µg/kg | 6/9             | 2/9          | 1/9  |

試験中に発現した有害事象は 1 例に認められた投与直後の口渇・顔面紅潮であり、速やかに消失した。そのほか有害事象以外に重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。

## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

企業において、以下の条件で文献検索が行われた。

#### <海外文献の検索方法>

検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式及び制限条件 (Limits) にて文献検索が行われた (2010 年 10 月 21 日時点)。

- ・ 検索式 : (granisetron OR Kytril) AND (radiation OR irradiation OR radio therapy) AND (emesis OR nausea OR vomiting)
- ・ 制限条件 : Randomized Controlled Trial

13 報の論文が該当し、その内 4 報 [1) ~4)] を重要と判断した。残る 9 報は以下の理由から重要でないと判断して除外した。

- －TBI を対象にグラニセトロン塩酸塩注射剤について検討されたものが 6 報 (本邦において既に承認された効能・効果であるため)
- －放射線療法が含まれていないものが 1 報
- －対象が今回要望された効能・効果とは異なるものが 2 報

#### <国内文献の検索方法>

検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し、以下の検索条件にて文献検索が行われた (2010 年 10 月 21 日時点)。

- ・ 検索語：グラニセトロン + 放射線療法
- ・ 論文の属性：症例報告除く
- ・ 論文種類：会議録除く
- ・ 研究デザイン：メタ・アナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究

2 報の論文が該当し、その内 1 報は PubMed による検索で得られた文献<sup>2)</sup>と同一であった。もう 1 報は、被験者のうち放射線療法を受けた割合が不明であるため結果の評価ができないと判断して除外した。

1) Lanciano R, Sherman DM, Michalski J, Preston AJ, Yocom K, Friedman C. The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Invest.* 2001;19(8):763-72.<sup>13)</sup>

この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載した第 III 相臨床試験 (CPMS-259) と同じ試験である。

2) 林田重昭, 平澤輝毅, 内山浩一, 三井博, 那須誉人, 篠原陽一. 放射線併用昇圧抗癌剤動注療法時の消化器症状に対する Granisetron の予防効果—膀胱癌 40 症例の検討—. *癌と化学療法* 1995;22(5):639-46.<sup>14)</sup>

要旨：本試験は、放射線照射下昇圧剤アンギオテンシン II を併用し、シスプラチン 100 mg/body を含む動注化学療法を 2 クール施行した膀胱癌患者 40 例を対象に、グラニセトロン 40 µg/kg 注射剤投与群（以下、「投与群」）と非投与群の悪心・嘔吐、食欲不振の予防効果及び安全性を比較する、ランダム化クロスオーバー試験である。

化学療法開始後 3 日間での悪心の「症状なし」及び「軽度」の割合は、投与群では 75% (30/40 例)、非投与群では 23% (9/40 例) であり、投与群の方が有意に高かった ( $P < 0.001$ )。当該 3 日間での嘔吐回数が 0 回だった被験者の割合は、投与群では 70% (28/40 例)、非投与群では 15% (6/40 例) であり、投与群の方が有意に高かった ( $P < 0.001$ )。化学療法施行開始日の絶食後 2 日間の食欲不振の「症状なし」又は「軽度」の割合は、投与群では 70% (28/40 例)、非投与群では 38% (15/40 例) であり、投与群の方が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

安全性については、1 例の被験者でグラニセトロン塩酸塩投与時に悪心の増悪がみられたが、その他に副作用は認められなかった。

3) Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, Frankel SR, Raschko J. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(2):203-10.<sup>15)</sup>

この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載した第 III 相臨床試験 (CPMS-448) と同じ試験である。

4) Fox-Geiman MP, Fisher SG, Kiley K, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Stiff P. Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(11):596-603. <sup>16)</sup>

要旨：本試験は、骨髄移植患者を対象に、グラニセトロン 1 mg を 1 日 2 回経口投与する群（以下、「G 群」）、オンダンセトロン 8 mg を 1 日 3 回経口投与する群（以下、「Opo 群」）、及びオンダンセトロン 32 mg を 15 分間で静注投与する群（以下、「Oiv 群」）の 3 群について、デキサメタゾン 10 mg の 1 日 1 回静注併用下で、悪心・嘔吐の予防又はコントロール効果を比較する、単施設ランダム化二重盲検並行群間比較試験である。各群 34 例のうち、TBI 施行例は G 群 10 例、Opo 群 8 例、Oiv 群 9 例であった。

悪心がない又は軽度の割合は G 群 47%、Opo 群 48%、Oiv 群 49% であり、統計学的に有意な差はなかった（P 値記載なし）。嘔吐 0 又は 1 回で、悪心が中等度の割合は G 群 84%、Opo 群 82%、Oiv 群 81% であり、統計学的に有意な差はなかった（P 値記載なし）。

安全性の評価に関する記載はなかった。

なお、要望内容に係る小児の用法・用量に係る報告はなかった。

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

1) Goldsmith B. First choice for radiation-induced nausea and vomiting—the efficacy and safety of granisetron. *Acta Oncol.* 2004; 43 Suppl 15:19-22. <sup>17)</sup>

要旨：①既存の制吐薬やオンダンセトロン無効例にも有効である、②メトクロプラミドのような古典的な治療薬よりも有効性が高い、③少なくともオンダンセトロンと同程度に有効である、④忍容性が高い、これらの点からグラニセトロンを RINV に対する第一選択薬とすることが推奨されている。

2) Maranzano E, Feyer PC, Molassiotis A, Rossi R, Clark-Snow RA, Olver I, et al., Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005; 76(3):227-33. <sup>18)</sup>

要旨：MASCCガイドライン作成の基となった試験をまとめたものであり、悪心・嘔吐を誘発するリスクの高いTBIからリスクの軽微な頭頸部、四肢、頭蓋及び乳房への照射まで、RINV に対してグラニセトロンを含む 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を投与することが推奨されている。

3) Feyer P, Seegenschmiedt M, Steingraeber M. Granisetron in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison with other antiemetic therapies. *Support Care Cancer.* 2005; 13:671-8. <sup>19)</sup>

要旨：RINVは、放射線療法における制御困難な症状のひとつである。初回放射線療法時の症状緩和が不十分であると、以降照射の度に、主に精神的要因によると考えられる悪心・嘔

吐が5～6週間にも亘って続くことも多く、計画的に予防されることが望ましい。治療ガイドラインでも中等度又は高度にRINVを起し得る放射線療法に対しては、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の投与（ステロイド併用可）を推奨しており、多くの国でグラニセトロン又はオンダンセトロンが使用されている。ただし、遅発性もしくは長期間のRINVに対する検証試験は実施されていない。本総説では、RINVに対するグラニセトロン（経口剤も含む）の有効性及び安全性について、プラセボ対照試験及び比較試験成績に基づき、検討されている。また、グラニセトロンの特徴について、用法、5-HT<sub>3</sub>受容体に対する特異性、代謝から見た薬物相互作用等から、オンダンセトロンと比べて考察している。

4) Abdelsayed GG. Management of radiation-induced nausea and vomiting. *Exp Hematol.* 2007; 35:34-6.<sup>6)</sup>

要旨：グラニセトロンを含む5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬によるRINVでの治療が他の制吐薬又はプラセボと比較して優れており、MASCCやASCO等のガイドラインで推奨されている旨の記載がなされている。

なお、要望内容に係る小児の用法・用量に関する報告はなかった。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Deng G, Cassileth BR. Chapter 95; Supportive care and quality of life. In Perez and Brady's *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th edition edited by Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p.2011-20.<sup>20)</sup>

要旨：MASCC、ASCO及びNCCNガイドラインにおいて、RINVのリスクレベル毎に推奨する薬剤がまとめられている（(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況の項参照）。

2) Blanchard EM, Hesketh PJ Chapter 63 Section 3: Nausea and Vomiting. In Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th edition edited by DeVita, VT.; Lawrence, TS.; Rosenberg, S A. Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p.2639-47.<sup>1)</sup>

要旨：RINVの発現リスクは一般的に放射線照射部位に関連しており、小腸及び胃の周辺への照射においてリスクが大きくなる。RINVに対する5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬による治療方針がリスクに応じて記載されている。

なお、要望内容に係る小児の用法・用量に関して、教科書等には記載されていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) MASCC International Consensus; The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006; 17:20-8. <sup>2)</sup>

要旨：

| Risk level        | Irradiated area                                | Antiemetic guidelines   | MASCC evidence*            |
|-------------------|--|---|----------------------------|
| High (>90%)       | Total body                                     | Prophylaxis with 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists + dexamethasone             | High/high<br>Moderate/high |
| Moderate (60-90%) | Upper abdomen                                  | Prophylaxis with 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists                             | High/high                  |
| Low (30-59%)      | Lower thorax region and pelvis                 | Prophylaxis or rescue with 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists                   | Moderate/high              |
|                   | Cranium (radiosurgery) and craniospinal        |   | Low/high                   |
| Minimal (<30)     | Head and neck, extremities, cranium and breast | Rescue with dopamine receptor antagonists or 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists | Low/high                   |

\* level of scientific confidence/level of consensus

2) American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006 J Clin Oncol. 2006;24:2932-47. <sup>4)</sup>

要旨：

| Radiation emesis risk | Irradiated area  | Antiemetic guidelines  |
|-----------------------|--|--|
| High (> 90%)          | Total body   | Prophylaxis with 5-HT <sub>3</sub> serotonin receptor antagonist ± dexamethasone<br>–Before each fraction and for at least 24 hours after  |
| Moderate (60-90%)     | Upper abdomen  | Prophylaxis with 5-HT <sub>3</sub> serotonin receptor antagonist<br>–Before each fraction  |
| Low (30-60%)          | Lower thorax and pelvis<br>Cranium (radiosurgery) and craniospinal | Prophylaxis or rescue with 5-HT <sub>3</sub> serotonin receptor antagonist<br>–Before each fraction  |
| Minimal (< 30%)       | Head and neck, extremities, cranium, breast,                       | Rescue with dopamine receptor antagonist or 5-HT <sub>3</sub> serotonin receptor antagonist (as needed)<br>–Continue prophylactically for each remaining radiation treatment day |

3) Antiemesis V.2. 2010 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org.<sup>5)</sup>

要旨：

| Type of radiation therapy | Emesis prevention   | Breakthrough treatment for RT-induced nausea/vomiting  |
|---------------------------|---|--|
| Total body irradiation    | Start pretreatment for each day of RT treatment<br>Ondansetron 8 mg PO bid-tid or<br>Granisetron 2 mg PO daily, or 3 mg IV daily<br>± dexamethasone 2 mg PO tid | Prochlorperazine<br>Metoclopramide<br>Lorazepam<br>Dolasetron  |
| RT-upper abdomen          | Start pretreatment for each day of RT treatment<br>Ondansetron 8 mg PO bid or<br>Granisetron 2 mg PO daily<br>± dexamethasone 4 mg PO daily                     | Ondansetron<br>Granisetron<br>Haloperidol<br>Dronabinol<br>Nabilone<br>Dexamethasone<br>Olanzapine<br>Promethazine |
| RT- other sites           | none  | Ondansetron, 8mg PO bid-tid  |
| Chemotherapy and RT       | See emesis prevention for CINV  |  |

(RT: radiation therapy, PO: orally, bid: twice a day, tid: three times a day, IV: intravenously)

4) Radiation Therapy, Nausea and Vomiting, PDQ<sup>®</sup>(Physician Data Query), 2010.<sup>21)</sup>

要旨：Complete control rates with 5-HT<sub>3</sub> antagonists for total-body irradiation vary from 50% to 90%. The role of corticosteroids in combination with 5-HT<sub>3</sub> antagonists has not been studied.

5) 日本癌治療学会編:制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月(第1版). 金原出版株式会社; 2010. p.47-9<sup>3)</sup>

要旨：RINVはCINVに比べて発現頻度が低く、重篤度も低いことから、本邦では実態よりも過小評価される傾向があり、日常診療における対応は十分ではないとされている。MASCC2004<sup>2)</sup>、ASCO2006<sup>4)</sup>及びNCCN2010<sup>5)</sup>の各ガイドラインを紹介し、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を中心とする制吐薬の使用が推奨されている。

なお、要望内容に係る小児の用法・用量に関しては、いずれのガイドラインにも記載されていない。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦で現在グラニセトロン塩酸塩製剤を製造販売する企業からの説明は以下のとおりである。

グラニセトロン塩酸塩注射剤については、1999年当時当該品目を販売していたスミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）が、①CINVに対する小児への適応拡大、及び②成人に対するRINVの効能追加について、承認事項一部変更承認申請を行っている。その際に②の評価資料として提出したのは、TBIを行う患者を対象とした以下の試験<sup>22)</sup>であった。

当該臨床試験は、1回2～3 Gy、1日2回、2～3日間又は1回3 Gy、1日1回、4日間のTBIを前処置として受ける造血幹細胞移植予定患者（16歳以上）77例を対象として、TBIの30分前にグラニセトロン1回40 µg/kgを点滴静注する1群の非盲検試験として実施された。1日1回照射例が5例と少なかったことから、1日2回照射の72例中、グラニセトロン塩酸塩が投与されなかった4例を除く68例を中心に有効性の解析がなされた。放射線照射後24時間以内の悪心・嘔吐なしは、1日目、2日目、3日目で、各々38.2%（26/68例）、35.3%（24/68例）、30.2%（16/53例；2日間の照射を受けた15例が含まれていたため3日目は解析対象が53例に減少）、嘔吐なしは各々54.4%（37/68例）、57.4%（39/68例）、56.6%（30/53例）であった。1日1回4日間照射の5例中グラニセトロン塩酸塩が投与されなかった1例を除く4例では、放射線照射後24時間の悪心・嘔吐なしが、1日目、2日目、3日目、4日目で各々50%（2/4例）、25%（1/4例）、50%（2/4例）、50%（2/4例）、嘔吐なしが各々50%（2/4例）、75%（3/4例）、75%（3/4例）、50%（2/4例）であった。

安全性については、グラニセトロン塩酸塩が投与された72例（1日1回全身照射4例を含む）のうち、副作用は2例に7件発現し、内訳は血清ナトリウム低下1例、好酸球数増多、リンパ球数減少、単球数減少、AST上昇、ALT上昇及びビリルビン値上昇1例であった。いずれも一過性で軽度な事象であった。

当該承認申請に対する審査の過程で、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにより、国内第Ⅲ相臨床試験ではTBIに対する有効性及び安全性についてしか評価されていないため、上半身照射（腹部を含む）に対するグラニセトロン塩酸塩の有効性については評価できないとの指摘を受けた。申請者が本邦の放射線療法の専門家を訪問して調査した結果、上半身照射は審査時点で本邦ではほとんど実施されていないと推察されたため、治療対象を「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）」に限ることとし、現在の効能・効果に至っている。

## (2) 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について

本邦で現在グラニセトロン塩酸塩製剤を製造販売する企業からの説明は以下のとおりである。

### 1) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績

要望内容に係る本邦での臨床試験として、「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項の2)で示した林田らの報告<sup>14)</sup>がある。

### 2) 臨床使用実態について

本邦のがん放射線療法における制吐薬の使用実態を把握することを調査目的として、日本放射線腫瘍学会認定施設の放射線科医師 93 名を対象にしたアンケート調査<sup>23)</sup>を 2010 年 6 月～7 月に実施した。その結果、過去半年間において、がん放射線療法が単独施行された患者における RINV の発症は、放射線照射の部位により多少異なるものの、総ての照射部位を含めた場合 22% であった。また、放射線照射の部位別で多少異なるが、総ての照射部位を含めた 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の処方率は 30% であった。調査対象の 38% の医師は、RINV を発現した患者への治療として、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を処方していた。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

要望内容のうち、成人における RINV に対するグラニセトロン塩酸塩の有効性については、「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に示したように海外で実施された第Ⅲ相試験 (CPMS-108<sup>7), 8)</sup>、CPMS-259<sup>7), 8)</sup>、CPMS-448<sup>7), 8)</sup>) の結果が報告されている。これらの試験結果に基づき、米国ではグラニセトロン塩酸塩の経口投与に対し「放射線照射 (全身照射、分割腹部照射等) に伴う悪心、嘔吐の予防」の適応が承認されている。また、英国においては、上述した 3 試験に加え、第Ⅱ相試験 (CPMS-202<sup>8)</sup>) 成績に基づき、グラニセトロン塩酸塩の経口剤に対して「細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防」、注射剤に対して「細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防又は治療」の適応が承認されている。

これらの結果は、MASCC2004<sup>2)</sup>、ASCO2006<sup>4)</sup>、NCCN2010<sup>5)</sup>、PDQ2010<sup>21)</sup>の各種ガイドライン中の制吐薬の適正使用にも反映されている。これらのガイドラインでは、放射線照射部位による催吐性リスク分類がなされ、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は全リスク群の予防又は治療に使用すべき薬剤として推奨されている。本邦においても日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月 (第 1 版)<sup>3)</sup>が発表されており、ACSO2006<sup>4)</sup>及び MASCC2004<sup>2)</sup>において RINV の予防に対し、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を中心とした制吐薬使用が推奨されている旨が記載されている。

また、本邦では「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について」で示した TBI を行う患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>22)</sup>が実施され、注射剤については「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）」の効能・効果が承認されている。また、現在本邦で承認されているグラニセトロン塩酸塩の用法・用量に欧米と大きな違いはないこと、米国における TBI と上腹部放射線照射に対するグラニセトロン塩酸塩経口剤の用法・用量は同一であることから、TBI に対する試験成績及び海外の有効性データを参考とすることに大きな問題はないと考えられる。なお、本邦において、グラニセトロン塩酸塩の注射剤と経口剤は共に CINV に対する承認を有しており、投与経路は異なるものの同一の作用機序で効果を発現すると考えられ、CINV に対する有効性及び安全性に大きな違いはないこと、海外既承認国における CINV に対する用量は本邦の CINV に対する用量と同じであること、また海外のガイドラインでは 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬について投与経路を特定せず RINV に対する推奨薬剤として挙げられていることから、注射剤及び経口剤において同様に有効性を評価できると考える。

以上のことから、本邦においても海外と同様、成人の RINV に対するグラニセトロン塩酸塩（経口剤及び注射剤）の予防的投与について、有効性が期待できると考える。

## （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

成人における RINV に対するグラニセトロン塩酸塩の安全性について、海外で実施された第Ⅲ相試験の有害事象は以下のようであった。

CPMS-108 試験<sup>7), 8)</sup>における有害事象の発現頻度は G 群で 68.8% (11/16 例)、CC 群で 85.7% (12/14 例) であった。また、重篤な有害事象は G 群、CC 群とも 3 例ずつに認められた。

CPMS-259 試験<sup>7), 8)</sup>における有害事象の発現頻度は G 群 82.1% (110/134 例)、P 群 69.2% (90/130 例) で G 群の方が P 群より高かったが、重篤な有害事象の発現頻度は、G 群 11.2% (15/134 例)、P 群 13.8% (18/130 例) とほぼ同様であった。

CPMS-448 試験<sup>7), 8)</sup>における有害事象の発現頻度は G 群で 72.2% (13/18 例)、O 群で 68.8% (11/16 例) であり、重篤な有害事象は G 群には認められず、O 群で 1 例に認められた。

CPMS-202 試験<sup>8)</sup>において認められた有害事象は 1 例であり、重篤な有害事象は認められなかった。

これらの試験で認められたグラニセトロン塩酸塩の主な有害事象は、頭痛、下痢、無力症、便秘、腹痛、悪心、発熱、高血圧等であった。

一方、本邦におけるグラニセトロン塩酸塩の承認時及び再審査終了時（注射剤は 2010 年 5 月改訂版、経口剤は 2009 年 6 月改訂版の添付文書参照）の製造販売後の使用成績調査における副作用発現頻度は、注射剤で 2.7% (323/11,852 例)、経口剤で 3.5% (158/4,556 例) であった。主な副作用は注射剤では肝機能障害、頭痛、発熱等であり、経口剤では肝機能障害、便秘等であった。臨床検査値異常では注射剤及び経口剤とも ALT 及び AST 上昇が認められた。

今回の要望内容に関わる適応拡大は、放射線部分照射時の RINV であり、注射剤で承認さ

れている TBI よりも照射野が限定されており、放射線照射により生体が受ける影響はより小さいと考えられることから、有害事象の発現リスクが高まる可能性は低いと考えられる。更に、現在本邦で承認されているグラニセトロン塩酸塩の用法・用量には欧米と大きな違いはない。海外の承認申請時に用いられた臨床試験におけるグラニセトロン塩酸塩の安全性プロファイルは、これまで国内で得られているグラニセトロン塩酸塩の再審査時に確認した安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、成人の RINV に対するグラニセトロン塩酸塩（経口剤及び注射剤）の予防的投与の安全性は許容可能と考える。

### （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 1) グラニセトロン塩酸塩は「放射線照射に伴う悪心、嘔吐の予防」を適応として、米国では経口剤が、英国では経口剤及び注射剤が承認されている。
- 2) 本邦において、注射剤と経口剤は共に CINV に対する効能・効果を有する。投与経路が異なるものの同一の作用機序で効果を発現していると考えられ、CINV に対する有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられる。
- 3) グラニセトロン塩酸塩の本邦と欧米の用法・用量は、注射剤及び経口剤共に大きな違いはなく、海外既承認国における CINV と RINV に対する用量が同じであることから、海外の有効性及び安全性プロファイルを参考とし、国内において適正に使用できると考えられる。
- 4) グラニセトロン塩酸塩は RINV の予防に使用すべき薬剤として、MASCC2004<sup>2)</sup>、ASCO2006<sup>4)</sup>、NCCN2010<sup>5)</sup> 及び PDQ2010<sup>21)</sup>の各種ガイドライン中で投与経路を特定せず推奨されており、本邦の日本癌治療学会編による制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月（第 1 版）<sup>3)</sup>でもこれらのガイドラインの引用に関する記述がある。
- 5) 英国において、「細胞増殖抑制治療が誘発する悪心、嘔吐の予防又は治療」、「術後の悪心、嘔吐の予防及び治療」の適応に対し、注射剤で小児の用法・用量が設定されているものの、申請資料中には小児を対象とした臨床試験成績は含まれていないこと、国内外において小児における RINV を対象とした臨床試験の報告はなく、ガイドラインに小児の用法・用量に関する記載はないことから、小児における RINV に対する有効性及び安全性を裏付ける資料は確認できない。
- 6) RINV が発現してからの治療的投与については、有効性及び安全性の根拠となる比較試験成績は得られていない。

以上のことから、成人における RINV に対してグラニセトロン塩酸塩を予防的に投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

#### 経口剤

##### 【効能・効果（案）】

○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）

#### 注射剤

##### 【効能・効果（案）】

○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）

注）下線部：変更箇所

#### 経口剤の効能・効果について

グラニセトロン塩酸塩は、海外臨床試験において、RINV に対する有効性及び安全性が確認されている。

放射線照射を受けた悪性腫瘍患者 260 例を対象とした CPMS-259 試験<sup>7), 8)</sup>で、グラニセトロン塩酸塩は初嘔吐までの時間及び初悪心までの時間において、プラセボに比較して有意に優れた結果を示した。また、放射線照射を受けた悪性腫瘍又は再生不良性貧血患者 33 例を対象とした CPMS-448 試験<sup>7), 8)</sup>で、グラニセトロン塩酸塩の悪心、嘔吐の完全コントロール率はプラセボに対して有意に優れた結果を示した。更に、放射線照射を受けた悪性腫瘍又は再生不良性貧血患者 30 例を対象とした CPMS-108 試験<sup>7), 8)</sup>では、放射線照射後 24 時間以上悪心、嘔吐が認められなかった割合において、グラニセトロン塩酸塩は標準的な制吐療法と同程度の効果を示した。

本邦における、RINV に対する経口剤の使用経験は限られているが、注射剤は既に TBI による RINV の効能・効果で承認されていること、経口剤と注射剤は共に CINV に対する効能・効果で承認されており、投与経路は異なるものの同一の作用機序で効果を発現していると考えられること、及び日本癌治療学会編の制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月（第 1 版）<sup>3)</sup>にグラニセトロン塩酸塩を含む 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の使用を推奨している NCCN ガイドライン等が取り上げられていることから、グラニセトロン塩酸塩の経口剤は、注射剤並びに海外の有効性及び安全性プロファイルを参考として、適正に使用できると考えられる。

以上より、「放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を効能・効果に追加することは妥当と考える。

#### 注射剤の効能・効果について

グラニセトロン塩酸塩は、既に「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）」に対して承認されている。また、海外臨床試験において、下部体幹に放射線照射を受けた悪性腫瘍患者 22 例において RINV に対する試験成績が得られてお

り、一定の有効性が確認されている（CPMS-202<sup>8)</sup>）。また、上述のように、日本癌治療学会編の制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月（第 1 版）<sup>3)</sup>にも NCCN ガイドライン等での推奨について記載されている。

以上より、現行の効能・効果を「放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に変更することは妥当と考える。

なお、放射線照射部位によっては RINV が問題とならないこともあり、必ずしも全例にグラニセトロン塩酸塩を投与する必要はないと考えられることから、RINV 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、上腹部照射等の場合に限り使用する旨を使用上の注意において注意喚起することが適切と考える。

## （２）用法・用量について

### 経口剤

#### 【用法・用量（案）】

通常、成人にはグラニセトロンとして 1 回 2mg 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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意（案）>

放射線照射に伴う消化器症状に対して使用する場合は、放射線照射前に経口投与する。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。

### 注射剤

#### 【用法・用量（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）

成人：通常、成人にはグラニセトロンとして 40 µg/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、40 µg/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 40 µg/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、40 µg/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 40 µg/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（案）>

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。

注) 下線部：変更箇所

#### 経口剤の用法・用量について

海外臨床試験では、RINV に対してグラニセトロン 2 mg/日での有効性及び安全性が確認されており（CPMS-259<sup>7), 8)</sup>、CPMS-448<sup>7), 8)</sup>、米国における経口剤の用法・用量は TBI と上腹部照射で同一であること、CINV に対しては本邦と海外の承認用量は同一であること、及び海外既承認国において CINV と RINV の予防に対する承認用法・用量は同一であることから、上記投与量を設定することは妥当と考える。

#### 注射剤の用法・用量について

グラニセトロン塩酸塩は、既に「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）」に対して、上記用法・用量で承認されている。また、下部体幹に放射線照射を受けた癌患者を対象とした海外臨床試験において、グラニセトロン 40 µg/kg 投与により一定の有効性が確認されている（CPMS-202<sup>8)</sup>）。更に、米国における経口剤の用法・用量は TBI と上腹部照射で同一であること、TBI による RINV に対する国内と海外の承認用量はほぼ同一であることから、上記投与量を設定することは妥当と考える。

なお、CCDS の記載等に基づき、国内の添付文書を整備する必要があると考える。

### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

#### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容に関する国内外のエビデンスについて、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、グラニセトロン塩酸塩の経口剤で4試験（CPMS-259<sup>7), 8)</sup>、CPMS-448<sup>7), 8)</sup>、CPMS-108<sup>7), 8)</sup>、及び Fox-Geiman<sup>16)</sup>らの試験）、注射剤で2試験（CPMS-202<sup>8)</sup>及び林田<sup>14)</sup>らの試験）が実施されている。有効性については、CPMS-108<sup>7), 8)</sup>及び Fox-Geiman<sup>16)</sup>らの試験では既存治療と同様、又はオンダンセトロン塩酸塩と有意差なしとの結果であるが、CPMS-259<sup>7), 8)</sup>及び CPMS-448<sup>7), 8)</sup>ではプラセボ群又はヒストリカル・コントロール群に対してグラニセトロン塩酸塩群の有効性が示されている。RINV に対する安全性のプロファイルについては、既承認の CINV に対する安全性プロファイルと比べ特段問題となるものではない

と考えられた。

臨床使用実態に関しては、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（2）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について」に記載したとおり、グラニセトロン塩酸塩の製造販売企業が調査<sup>23)</sup>を実施した結果（2010年6月から7月に実施し、過去半年間の治療実績に基づいて回答された）、がん放射線療法単独施行患者のうち、22%においてRINVが発現し、そのうち30%の患者に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が処方されていた。

その他、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」及び「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記載したとおり、要望内容に関しては国内外で標準治療と位置付けられている。

以上から、要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

（3）その他、市販後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Blanchard EM, Hesketh PJ Chapter 63 Section 3: Nausea and Vomiting. In DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th edition edited by DeVita, VT.; Lawrence, TS.; Rosenberg, S A. Lippincott Williams & Wilkins;2008.p.2639-46.
- 2) MASCC International Consensus; The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006; 17:20-8.
- 3) 日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン．2010年5月（第1版）．金原出版株式会社；2010.p.47-9.
- 4) American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006 J Clin Oncol. 2006;24:2932-47.
- 5) Antiemesis V.2. 2010 NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. www.nccn.org.

- 6) Abdelsayed GG. Management of radiation-induced nausea and vomiting. *Exp Hematol.* 2007; 35:34-6.
- 7) 中外製薬株式会社 社内資料：米国申請資料; 社内報告書
- 8) 中外製薬株式会社 社内資料：英国申請資料; 社内報告書
- 9) 米国添付文書
- (1) 錠剤 (1 mg) 経口内服液 2010年3月17日作成
- (2) 注射剤 (1 mg、0.1 mg) 2009年10月7日作成
- 10) 英国添付文書
- (1) 錠剤 (1 mg、2 mg) 2009年12月23日作成
- (2) 注射剤 (1 mg) 2009年12月23日作成
- (3) 注射剤 (3 mg) 2009年12月23日作成
- 11) ドイツ添付文書
- (1) 錠剤 (2 mg) 2009年8月6日作成
- (2) 錠剤 (2 mg) 2009年8月6日作成 和訳<sup>注)</sup>
- (3) 注射剤 (1 mg) 2009年8月6日作成
- (4) 注射剤 (1 mg) 2009年8月6日作成 和訳<sup>注)</sup>
- (5) 注射剤 (3 mg) 2009年8月6日作成
- (6) 注射剤 (3 mg) 2009年8月6日作成 和訳<sup>注)</sup>
- 注) 効能・効果、用法・用量、使用上の注意のみ
- 12) フランス添付文書
- (1) 錠剤 (1 mg) 2009年12月1日作成
- (2) 錠剤 (1 mg) 2009年12月1日作成 和訳<sup>注)</sup>
- (3) 錠剤 (2 mg) 2009年12月1日作成
- (4) 錠剤 (2 mg) 2009年12月1日作成 和訳<sup>注)</sup>
- (5) 注射剤 (3 mg) 2008年3月14日作成
- (6) 注射剤 (3 mg) 2008年3月14日作成 和訳<sup>注)</sup>
- 注) 効能・効果、用法・用量、使用上の注意のみ
- 13) Lanciano R, Sherman DM, Michalski J, Preston AJ, Yocom K, Friedman C. The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Invest.* 2001; 19(8):763-72.
- 14) 林田重昭, 平澤輝毅, 内山浩一, 三井博, 那須誉人, 篠原陽一. 放射線併用昇圧抗癌剤動注療法時の消化器症状に対する Granisetron の予防効果 膀胱癌 40 症例の検討. *癌と化学療法* 1995;22(5):639-46.
- 15) Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, Frankel SR, Raschko J. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(2):203-10.
- 16) Fox-Geiman MP, Fisher SG, Kiley K, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Stiff P. Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(11):596-603.

- 17) Goldsmith B. First choice for radiation-induced nausea and vomiting—the efficacy and safety of granisetron. *Acta Oncol.* 2004; 43 Suppl 15:19-22.
- 18) Maranzano E, Feyer PCh, Molassiotis A, Rossi R, Clark-Snow RA, Olver I, et al., Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005; 76(3):227-33.
- 19) Feyer P, Seegenschmiedt M, Steingraeber M. Granisetron in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison with other antiemetic therapies. *Support Care Cancer.* 2005; 13:671-8.
- 20) Deng G, Cassileth BR. Chapter 95; Supportive care and quality of life. In Perez and Brady's *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th edition edited by Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.2011-20.
- 21) Radiation Therapy, Nausea and Vomiting, PDQ<sup>®</sup> (Physician Data Query), 2010. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
- 22) 岡本真一郎, 高橋聡, 小寺良尚, 原田実根, 池田康夫, 浅野茂隆. 放射線全身照射に伴う悪心・嘔吐に対する granisetron (BRL43694) の予防効果. *今日の移植* 1999;12(4):437-44.
- 23) 株式会社 社会情報サービス, 癌放射線治療における制吐療法に関する調査, 社内資料, 2010.