

衛研発 第 2397 号
平成 12 年 4 月 28 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記の通り報告する。

記

販売名 カイトリル注射液

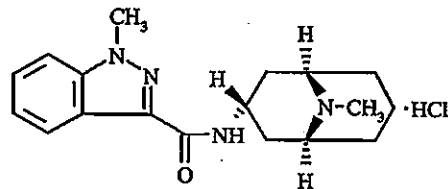
一般名 塩酸グラニセトロン

申請者名 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

申請年月日 平成11年2月24日

申請区分 1 - (4) (6) (7) (8) 新効能、新用量、剤型追加に係る医薬品、その他の
医薬品

化学構造



($C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$; 分子量: 348.88)

化学名

英名 (JAN): 1-methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride

和名 (JAN): 1-メチル-N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 4 月 24 日作成

販 売 名 カイトリル注射液
一 般 名 塩酸グラニセトロン
申 請 者 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
申請年月日 平成 11 年 2 月 24 日

審査結果

有効性について

- (1) 小児の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する抗悪性腫瘍剤投与後 24 時間以内の本剤による嘔吐完全抑制率は 73.0% (119/163) であり、本剤の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有効性は認められること。
- (2) 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（悪心、嘔吐）に対する嘔吐完全抑制率は、1 日 2 回照射（2 日間照射 15 例、3 日間照射 53 例）：照射 1 日目 54.4% (37/68) 及び照射 3 日目 56.6% (30/53)、1 日 1 回 4 日間照射：1 日目 50.0% (2/4) 及び 4 日目 50.0% (2/4) であり、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）に対する有効性は認められること。

安全性について

- (1) 小児の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）の本剤投与に関しては、成人と比較して小児で特に有害事象発現の頻度及び重篤度は高くなく、またその事象の内容は両者で変わらないため、小児に対する本剤の用法・用量は妥当であると判断できること。
- (2) 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）の本剤投与に関連する重篤な有害事象は認められず、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）に対する本剤の用法・用量は妥当であると判断できること。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

効能・効果 （下線部今回追加）

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び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（悪心、嘔吐）

用法・用量 (下線部今回追加)

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 $40 \mu\text{g/kg}$ 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、 $40 \mu\text{g/kg}$ 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 $40 \mu\text{g/kg}$ 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、 $40 \mu\text{g/kg}$ を 1 回追加投与できる。

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)

通常、成人にはグラニセトロンとして 1 回 $40 \mu\text{g/kg}$ 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。

審査報告（１）

平成 12 年 3 月 3 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕 カイトリル注射液

〔一 般 名〕 塩酸グラニセトロン

〔申 請 者〕 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 11 年 2 月 24 日

〔申請時の効能・効果〕 （下線部今回申請時追加）

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）

〔申請時の用法・用量〕 （下線部今回申請時追加）

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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 40 $\mu\text{g/kg}$ を放射線照射前に点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は英国スミスクライン・ビーチャム社で開発されたセロトニン受容体 (5-HT_3 受容体) 拮抗剤である。本邦では「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を効能・効果として、3mL 及び 5mL アンプルの注射剤が 1992 年 1 月 21 日に、経口剤（錠剤・細粒剤）が 1995 年 6 月 30 日に承認されている。

今般、注射剤における、①現行の効能・効果、用法・用量で小児への適応拡大及び②成人に対する放射線照射に伴う悪心、嘔吐の効能追加について、承認事項一部変更申請がなされた。また、今回の申請に伴い、小児に対する投与量を考慮し、1mL アンプル（グラニセトロン 1mg 含有）が追加され、現在輸入実績のない 5mL アンプル（薬価未収載）が削除されている。

海外では小児における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐の効能・効果で米国、イギリスはじめ 54 カ国で承認されている。また、放射線照射に伴う悪心、嘔吐についてもイギリス、ドイツをはじめとする 76 カ国で承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

塩酸グラニセトロン注射液 (1mL) は既に輸入承認を取得している塩酸グラニセトロン注射液 (3mL) と同一組成・同一剤形で容量のみ異なる製剤であり、規格及び試験方法に変更がないため、実測値の添付はされていない。但し、第 13 改正日本薬局方第一追補により 100mL 未満の注射液についても不溶性微粒子試験が規定されたため、不溶性微粒子試験が追加された。

医薬品医療機器審査センター (以下審査センター) は、不溶性微粒子試験結果が日本薬局方の規格に適合したことより、本試験が適切に設定されていると判断している。

ハ. 安定性に関する資料

塩酸グラニセトロン注射液 (1mL) の安定性は、室温で 3 年間安定な塩酸グラニセトロン注射液 (3mL) を対照とした予備試験により検討された。その結果、両製剤ともすべての試験項目

において変化は認められなかった。

審査センターは、
であり、現在の科学水準から考えて妥当かどうか質した。申請者は、安定性試験の

安定であったことから、

本剤の安定性の評価に影響はなく、更に、これらの回答を申請資料に追加記載すると
の回答が得られた。審査センターはこの回答を妥当と判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

毒性試験は、小児の追加適用のため、静脈内投与による幼若ラット (7 日齢) を用いた単回投与毒性試験、幼若イヌ (3 週齢) を用いた最大耐量試験及び 4 週間反復投与毒性試験が実施されており、成熟ラット及びイヌ (初回申請時資料) と比較検討している。幼若ラットの概略の致死量は 10~20mg/kg であり、成熟ラット (約 13~20mg/kg) と同程度であったと判断されている。イヌの最大耐量試験において痙攣を指標として算出した結果、幼若イヌでは 6mg/kg であり、成熟イヌ (3mg/kg) に比べ高値であった。

反復投与時においては、幼若イヌ及び成熟イヌともに高用量群 (幼若: 6.0mg/kg、成熟: 3.0mg/kg) に痙攣、活動性低下等の一般状態の異常が観察され、幼若イヌの無毒性量は 2.0mg/kg と判断され、成熟イヌ (0.3mg/kg) より高値であった。

審査センターは、ラット、イヌの各種試験において痙攣、振戦等の神経症状がみられて

いることから、本薬と神経障害の関連性について考察を求めた。さらに同種同効薬について幼若動物に同様の所見が認められているか調査すると共に、本薬と類薬を比較して、本薬の安全性について考察を求めた。申請者から痙攣あるいは振戦が発現する用量はラットで致死量、イヌにおいても臨床用量の 100 倍以上であり、初回申請時の一般薬理試験においても本薬が中枢作用を示さなかったことから、薬理作用に起因した変化ではなく、極めて高用量の投与に基づく非特異的な変化と考えるとの回答が得られ、これを了承した。さらに同種同効薬については、小児適応を取得しているのは塩酸オンダンセトロンのみであり、幼若動物を用いた試験の詳細は公表されていないことから、観察された所見は不明であるが、成熟動物では本薬と同様な振戦、痙攣などが観察されており、本薬と同様に非特異的な変化であると考察されている（公表論文 薬理と治療 20:5, 1992(suppl 4)）。また、本薬と塩酸オンダンセトロンを概略の致死量と臨床用量で比較したところ、ほぼ同等の安全性が示されたとの回答が得られ、これを了承した。

反復投与試験において、幼若イヌの無毒性量が成熟イヌに比べ高値であったとの申請資料中の記載を、それぞれの試験の投与量が異なっているため、必ずしも高値であるとは言えないことから、その記載を改めさせた。

以上の結果、審査センターは、幼若ラット及びイヌと成熟ラット及びイヌ（初回申請時資料）を比較検討した結果、幼若動物に対する安全性は成熟動物と比較してやや高いか同程度であり、問題ないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

薬理試験については、既承認の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する塩酸グラニセトロン（シスプラチン等）の注射剤及び経口剤の申請時に提出された資料から、放射線照射及びシスプラチンに伴う悪心、嘔吐に対する試験成績に関する部分が再度提出された。今回新たに提出された資料はない。以下にその要約を示す。

フェレットにおける全身X線照射誘発嘔吐に対する本薬の作用について検討した結果、全身X線照射（50Gy）15分前に本薬を静脈内投与した場合、投与量 0.0005mg/kg（以下、遊離塩基換算量）から対照群（生理食塩液）に比し嘔吐潜伏時間を有意に（ $p<0.05$ ）延長した。また、0.05mg/kg から嘔吐回数及び嘔吐行動は有意に（ $p<0.01$ 又は $p<0.001$ ）減少し、0.5 及び 5.0mg/kg においては、全例（4 及び 7 匹）で観察時間（2 時間）中に嘔吐及び嘔気は認められなかった。また、全身X線照射（31.2Gy）5分前に本薬 0.5mg/kg 又はドンペリドン 2.5mg/kg を静脈内投与した場合、対照群（生理食塩液）に比し、本薬は嘔吐潜伏時間の有意な（ $p<0.001$ ）増加及び嘔吐回数の有意な（ $p<0.001$ ）減少を示したが、ドンペリドンは有意な変化をもたらさなかった。

フェレットにシクロホスファミド 80mg/kg を静脈内投与し、投与後 7 時間観察した後に全身X線照射（50Gy）した検討では、本薬 0.5mg/kg を全身X線照射 30 分後に静脈内投与した場合、全例（4 例）で観察期間（3 時間）中に嘔吐並びに穴ほり動作及び後退動作等の

嘔吐行動は認められなかった。

シスプラチン誘発嘔吐に対する本薬の作用について、フェレットにシスプラチン 10mg/kg を静脈内投与し、シスプラチン投与 15 分前に本薬を静脈内投与した場合、本薬 0.05mg/kg 以上で嘔吐潜伏時間は有意に ($p < 0.001$) 延長し、嘔吐回数は有意に ($p < 0.05$ または $p < 0.001$) 減少した。また、0.5 及び 5.0mg/kg においては、全例 (6 及び 4 匹) で観察時間 (4 時間) 中に嘔吐及び嘔気は認められなかった。

審査センターは、全身 X 線照射誘発嘔吐に対する作用試験で用いた照射線量の設定根拠について説明を求めたところ、総全身 X 線照射線量としては、50Gy 及び 31.2Gy であり、臨床で用いられている 1 回照射線量 (2~3Gy) と比較して高く、フェレットにおいて十分な催吐作用を示す照射線量を用いたとの説明がなされた。また、本薬は臨床用量 (0.04mg/kg) に近い 0.05mg/kg の用量で、高い線量の X 線照射による嘔吐に対して抑制作用を示したことから、効力を裏付ける試験としては妥当であると考えられる旨の回答がなされ、これを了承した。

また、放射線照射とシスプラチン等の投与による誘発嘔吐における作用機序及び嘔吐発現の相違について説明を求めた。その結果、①放射線照射後の悪心、嘔吐発現における 5-hydroxytryptamine (5-HT) の関与について、ラットに放射線を全身照射すると小腸の 5-HT 含量が減少し、5-HT の代謝物である 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA) の尿中排泄量が上昇することから、放射線は腸管のエンテロクロマフィン細胞から結合組織中への 5-HT 遊離を促進することが示唆されている、②フェレット及びスナグに放射線を全身照射した際に誘発される嘔吐は 5-HT₃ 受容体拮抗薬によって抑制されることから、放射線照射後の嘔吐発現に 5-HT₃ 受容体が関与することが示唆されている、③放射線照射による嘔吐が迷走神経切除によって抑制され、頭部あるいは腹部への部分照射実験において、全身の 80% 以上の 5-HT が存在する腹部への照射時のみに嘔吐が誘発されることから、放射線照射による嘔吐の作用点が中枢ではなく末梢にあることが示されている、④ヒトにおいても放射線照射によって血漿中 5-HIAA 濃度をよく反映する尿中 5-HIAA 排泄量が上昇し、その排泄量の上昇と嘔吐の発現が関連していることが示唆されている、との説明がなされた。一方、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤はエンテロクロマフィン細胞からの 5-HT 遊離を促進することにより嘔吐を惹起し、5-HT₃ 受容体拮抗薬は腹部迷走神経末端の 5-HT₃ 受容体を介する 5-HT の反応を遮断することによって制吐作用を発現することが知られており、放射線照射による誘発嘔吐における作用機序と類似しているとの説明がなされた。また、嘔吐に関与する中枢伝達経路には、アセチルコリンムスカリン性 M₁ 受容体、ドパミン D₂ 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体等が介在すると考えられているが、ヒトにおけるシスプラチン誘発及び放射線照射後の悪心、嘔吐に対してこれらの受容体に対する受容体拮抗薬が明確な効果を示さないことから、これら受容体の悪心、嘔吐に対する関与は小さいと考えられる旨の説明がなされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

幼若イヌに本薬の 0.3 及び 3mg/kg (以下、遊離塩基換算量) を単回静脈内投与した場合、消失半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 1.21 及び 0.87 時間であり、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) はそれぞれ 55.1 及び 542.5ng·hr/mL であり、クリアランス (CL) はそれぞれ 5.53 及び 6.17L/hr/kg であった。また、成熟イヌに本薬 0.3 及び 3mg/kg を単回静脈内投与した場合、 AUC_{0-inf} はそれぞれ 118.4 及び 1161.3ng·hr/mL、CL はそれぞれ 2.63 及び 2.78L/hr/kg であった。

幼若イヌに本薬の 0.6、2.0 又は 6.0mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した場合、最大血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC_{0-6} は、投与量に応じた増加が認められ、性差はみられなかった。また、投与 27 日目における C_{max} 及び AUC_{0-6} は初回投与時と同程度であった。

審査センターは、小児における薬物動態のデータを示し、成人の成績と比較考察するよう求めた。その結果、欧米人小児癌患者 (2~16 才、36 例) 及び欧米人成人癌患者 (25~67 才、18 例) に本薬 40 μ g/kg を 30 分間点滴静注した時の薬物動態の比較がなされ、小児の C_{max} の中央値 (範囲) は 43.1 (14.3~276) ng/mL、成人では 28.6 (11.3~124) ng/mL、小児の AUC_{0-inf} の中央値 (範囲) は 185 (43.7~781) ng·h/mL、成人で 323 (66.5~1127) ng·h/mL であることが示された。さらに各患者の年齢と C_{max} 又は AUC_{0-inf} の関係は、小児患者と成人患者ともに同様の分布を示すこと並びに体重補正したクリアランス及び分布容積についても年齢によって変化する傾向はないこと、また、日本人健常成人及び欧米人健常成人に本薬を 30 分点滴静注した場合の薬物動態学的パラメータは両群で同程度であること及び日本人成人癌患者に本薬 40 μ g/kg を 15~30 分点滴静注した場合の薬物動態学的パラメータも欧米人成人癌患者で得られた値の範囲内であることが示された。これらの成績から日本人小児癌患者を対象とした薬物動態の検討は行われていないものの、欧米人小児癌患者の成績と日本人・欧米人健常成人及び日本人・欧米人成人癌患者の成績より、日本人小児癌患者の薬物動態は日本人成人癌患者のそれと同程度であると推察される旨の説明がなされ、これらの回答を了承した。

小児における安全性に関連して、本薬の臓器・組織分布、特に脳内への移行に関する情報について、幼若動物と成熟動物を比較し考察するよう求めた。その結果、本薬は成熟ラットのマイクロダイアリシス及び組織内放射能の検討において、7 週齢ラットにおける投与 15 分後の脳・血漿比は 0.6 であり、脳への移行性が示唆されているが、血液-脳関門を構成する重要な要素である P-糖タンパク (P-gp) の機能は妊娠 28 週目のヒト胎児の脳血管において成人と同程度に発現していること及び細胞間の密着結合 (tight junction, TJ) についてはラットの脳において生後 1 日目で成獣と同程度に発現していることが確認されていることが示された。そこで、幼若動物における脳を含む臓器・組織内分布試験は実施されていないものの、幼若動物についても P-gp および TJ が成熟動物と同程度に発現しているという知見を考えると、幼若動物における本薬の脳内への移行性は成熟動物と顕著な差はないと考えられる旨の回答がなされた。そこで、審査センターは、小児及び成人におけ

る有害事象の発現頻度の相違について説明を求めたところ、小児を対象とした本試験（163例）と初回申請時の成人を対象とした試験（369例）における副作用及びその発現頻度はほぼ同様で、小児及び成人でみられた副作用はいずれも軽度もしくは中等度であったこと、また、再審査期間中に実施された使用成績調査において、小児で報告された副作用（255例中7例14件）については成人で報告された事象に含まれるものであり、発現頻度及び重症度も同程度と考えられること及び本邦を含む全世界から1999年5月までにスミスクライン・ビーチャム本社に自発報告された有害事象（PSURデータ等：Periodic Safety Update Report）で小児において発現した30例61件の有害事象についても既に成人において報告されている事象と同様であること等が示されたことから、これらの内容を申請資料中に反映することとし、これらの回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（1）提出された資料の概略

今回の承認事項一部変更申請に際し、抗悪性腫瘍剤を投与する小児癌患者189例を対象とした試験及び放射線全身照射を行う患者（16才以上）77例を対象とした試験の2試験が行われた。

【小児領域における国内第Ⅲ相オープン試験】

抗悪性腫瘍剤を投与する小児癌患者を対象とした試験はより、シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 以上、シクロホスファミド $1\text{g}/\text{m}^2$ 以上、シタラビン $1\text{g}/\text{m}^2$ 以上、イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2$ 以上、メトトレキサート $3\text{g}/\text{m}^2$ 以上のいずれかの抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を行う1才から15才の小児癌患者を対象として、化学療法施行前に本剤1回 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ を30分かけて点滴静注するオープン試験で行われた。有効性は、登録189症例のうち、容体悪化等による登録取り消し9例、処方ミス等により市販品を投与された14例、及びGCP不適合例3例を除いた163例で評価され、著効率（抗悪性腫瘍剤投与開始後24時間以内に嘔吐が認められない）73.0%（119/163、65.5～79.7%：95%信頼区間）であった。163例中18例に追加投与が行われたが、追加投与の有効性は、プロトコルの規定に沿った（嘔吐が3回以上発現した時点で追加投与された）12例を対象として解析された。追加投与後、嘔吐が認められなかったのは3例で、著効率は25%（3/12）であった。副作用は163例中7例に9件発現し、その内訳はGOT上昇3件、GPT上昇2件、肝機能異常、ビリルビン値上昇、発疹及び便秘が各1件であり、いずれも軽度もしくは中等度であった。なお、本試験における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の重症度判定は、1.軽度（患者にとって容易に耐えうる程度の場合）、2.中等度（患者にとって非常に不快で日常生活に支障をきたす場合）、3.高度（患者にとって通常の日常生活ができなくなる場合）の基準で判定された。

【放射線領域における国内第Ⅲ相オープン試験】

放射線全身照射に伴う悪心、嘔吐に対する臨床試験はか

ら、1回2~3Gy、1日2回、2~3日間または1回3Gy、1日1回、4日間の放射線全身照射(TBI)を前処置として受ける造血幹細胞移植予定患者(16才以上)77例を対象として、全身照射30分前に本剤1回40 μ g/kgを点滴静注するオープン試験で行われた。有効性解析は、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72例中本剤が投与されなかった4例を除く68例を中心に検討された。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)、35.3% (24/68)、30.2% (16/53; 2日間照射が15例含まれていたため3日目は53例に母数が減少)、嘔吐なしは各々54.4% (37/68)、57.4% (39/68)、56.6% (30/53)であった。1日1回4日間照射5例中投与されなかった1例を除く4例の成績は、放射線照射後24時間の悪心、嘔吐なしは、1日目、2日目、3日目、4日目で各々50% (2/4)、25% (1/4)、50% (2/4)、50% (2/4)、嘔吐なしは各々50% (2/4)、75% (3/4)、75% (3/4)、50% (2/4)であった。安全性の検討は、本剤が投与された72例(1日1回全身照射4例を含む)で行われた。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、好酸球増多、リンパ球減少、単球減少、GOT上昇、GPT上昇並びにビリルビン値上昇1例であった。いずれも一過性で軽度な事象であったとしている。なお、本試験における有害事象(副作用等)の重症度判定は、1.軽度(患者にとって容易に耐えうる程度の場合)、2.中等度(患者にとって非常に不快で日常生活に支障をきたす場合)、3.高度(患者にとって通常の日常生活ができなくなる場合)の基準で判定された。

(2) 審査センターにおける審査内容

【小児領域における国内第Ⅲ相オープン試験について】

小児を対象とした抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する試験(癌と化学療法26:1295, 1999)において、本剤の1回投与量を40 μ g/kgの単一用量と設定した根拠について審査センターは申請者に尋ねた。

申請者は以下のような回答を行った。国内での小児領域における臨床試験計画時()、既に海外において小児癌症例に対する用量反応無作為化比較試験(試験実施期間 1990年3月~1992年1月、本剤1回投与量10、20、40 μ g/kgでの検討)、用量検討試験(試験実施期間 1988年8月~1989年5月、本剤1回投与量10、20、40 μ g/kgでの検討)、クロルプロマジン/デキサメタゾン併用との無作為化比較試験(試験実施期間 1990年8月~1992年2月、本剤1回投与量20 μ g/kg vs クロルプロマジン 0.3~0.5mg/kg 4~6時間毎 + デキサメタゾン 2mg/m² 8時間毎 2~3日間)、及びオープン試験(試験実施期間 1989年6月~1992年1月、本剤1回投与量40 μ g/kg; 試験実施期間 1990年2月~1992年6月、本剤1回投与量20 μ g/kg)が、小児適応の承認申請を目的として実施されていた。これら海外の試験結果より、欧州では小児に対し本剤1回投与量40 μ g/kgが臨床推奨用量と判断された。国内では、本剤は成人の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐に対し、1回投与量40 μ g/kgの用量にて、1992年1月21日に承認された。国内で成人における本剤承認後、臨床現場においては1回投与

量 $40\mu\text{g/kg}$ で小児の化学療法に対する悪心、嘔吐に対しても使用され、その使用成績も複数の学術論文として公表されたため（小児科臨床 46: 1429, 1993、癌と化学療法 20:2369, 1993、Int J Clin Oncol 1:57, 1996、日本小児血液学会雑誌 7:373, 1993、日本癌治学会雑誌 28:1575, 1993）、1994 年 3 月本剤の添付文書の使用上の注意（6）小児への投与に関する記載が、「小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。」から「小児における使用経験が少ないので、小児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること」と改訂された。その後、海外の臨床試験成績及び国内の使用成績より、本剤の 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ を小児領域における臨床推奨用量と考え、小児領域への適応症取得のための臨床試験を行うこととなった（臨床試験開始）。臨床試験を行うにあたって、対象が小児である場合、成人用量等を参考に小児用量の設定が可能であれば、小児癌患者に対して新たな用量設定試験を実施することは、倫理的に困難であると判断した。また、既存薬を対照とした比較試験については、塩酸オンダンセトロンが 1996 年 1 月に小児の適応を取得しているが、承認後まもないため医療現場における臨床使用実績が十分でないため、対照薬として適切でないと判断した。さらに海外における本剤の小児に対する臨床試験成績及び成人でのプラセボ対照比較試験成績より、本剤のプラセボに対する優位性は検証されていると考えられ、プラセボを対照とした比較試験は倫理的に困難であると判断した。

審査センターは、①成人における抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ による治療効果及び安全性は既に確認されていること、②小児癌患者症例は症例数が少なく、用量設定試験のために症例集積を行うのに長期間を要すると予想されること、③癌化学療法に対する制吐剤でプラセボ対照試験は倫理的に困難であること、④小児の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する本剤の 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ による国内使用成績が報告されており、その有効性及び安全性に関してほぼ推測可能であると判断できることより、申請者の回答を了承した。

【放射線領域における国内第Ⅲ相オープン試験について】

TBI による悪心、嘔吐に対する試験（公表論文 今日の移植 12:437, 1999）を本剤 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ の単一用量のみで実施した根拠について審査センターは申請者に尋ねた。

申請者の回答は以下のとおりであった。国内で本剤が成人の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐の効能で 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ の用量にて 1992 年 1 月 21 日に承認された後、国内で造血幹細胞移植の前処置により誘発される嘔吐に対する制吐剤の非盲検無作為化比較試験（試験期間、公表論文 Bone Marrow

Transplant 17: 679, 1996）が行われた。対象は 16～60 才で、造血幹細胞移植前処置として TBI（1 回線量 2Gy 以上）を 1～3 日間の分割照射で単独（1 例）、化学療法と併用して受ける症例（42 例）、及び化学療法単独（15 例）であった。本剤群 31 例中 TBI が行われた 24 例（化学療法との併用 23 例及び TBI 単独 1 例、スケジュールは 1 日 1 回照射 3 例、及び 1 日 2 回照射 21 例）では、放射線照射 30 分前または抗癌剤投与時に本剤 1 回 $40\mu\text{g/kg}$ の予

防投与が行われた。一方、対照群 27 例中 TBI が行われた 19 例（すべて化学療法との併用、スケジュールは 1 日 1 回照射 5 例及び 1 日 2 回照射 14 例）では、メトクロプラミドを中心とした制吐剤の併用療法が試験参加施設それぞれにおいて予防投与及び嘔吐出現時に行われた。前処置中の嘔吐抑制率（1 日の嘔吐回数が 2 回以内）は、本剤群 79.2% 及び対照群 22.3% で、本剤群の抑制率が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、両治療群において照射方法による嘔吐抑制率の相違は認められなかった。その後、医療現場より TBI に伴う悪心、嘔吐に対する本剤の適応症取得の要望が寄せられ、適応外使用を避けるため、申請者は適応症取得のための臨床試験実施の検討を開始した。さらに、
に日本骨髄移植研究会及び日本造血細胞移植学会より厚生大臣宛に本剤の TBI に対する効能追加要望書が提出されたことを受けて、
に申請者とその医学専門家により TBI に対する本剤の臨床試験に関する検討会では、以下の見解が示された。

- ①現在、放射線照射時の悪心、嘔吐に対して承認されている薬剤は、メトクロプラミドのみであり、比較試験の対照薬としてメトクロプラミドを用いることが提案されたが、この薬剤を骨髄移植の前処置としての TBI の制吐に用いる際には、承認用量より高用量の投与が必要となることが予想されること、
- ②既に、TBI に対する本剤（照射 30 分前に 1 回 $40 \mu\text{g/kg}$ を予防投与）とメトクロプラミド／ステロイドとの併用療法の国内無作為化比較試験で、本剤群での制吐効果が優れていることが示されており、また海外での本剤と既存の制吐剤の二重盲検無作為化比較試験で本剤群での制吐効果が優れていることが報告されていたこと（公表論文 Bone Marrow Transplant 15:445, 1995：二重盲検無作為化比較試験）より、TBI に起因する悪心、嘔吐に対する本剤の制吐作用はメトクロプラミド等の従来の制吐剤よりも優れていることが強く示唆されること、
- ③当時既に、本剤は欧州諸国では、放射線照射による悪心、嘔吐に対して多くの国で承認されていたこと（イギリス（1991 年 11 月承認、効能：Cytostatic therapy（抗悪性腫瘍剤および放射線照射等の治療を意味する）に伴う悪心、嘔吐の予防又は治療）、スウェーデン（1994 年 4 月承認、効能：TBI に伴う悪心、嘔吐）、ベルギー（1995 年 11 月承認、効能：第 11 胸椎～第 3 腰椎の領域に 1 回 1.5Gy 以上の放射線照射、若しくは総線量 8Gy 以上の放射線照射に伴う悪心、嘔吐）、欧州 11 カ国（1993 年 11 月～1997 年 1 月承認、効能：放射線照射に伴う悪心、嘔吐））、
- ④比較試験の同意説明の際に、(1)TBI に際して本剤は既存の制吐剤よりも臨床効果が優れていることが、国内及び海外の比較臨床試験で示されていること、(2)本剤は TBI に対して既に欧州諸国で承認されていること、の内容を説明する必要があると考えられるが、その説明により患者がメトクロプラミドによる治療に同意することは困難と考えられること、
- ⑤試験の対象となる症例は骨髄移植を行うため、感染症などの合併症が起きやすい状態に置かれており、比較試験において効果が低いと明らかに予想される薬剤を対照群と

して割り付けることは可及的に避けるべきであると考えられること。

以上の理由より、本剤の TBI に対する効能追加のための比較試験の実施は困難であるとの結論が検討会で出された。これを受け、プラセボあるいは既存の制吐剤を対照とした比較試験の実施は困難であり、TBI に際して本剤の 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ 単一用量でのオープン試験を実施し、その試験成績に基づき適応追加申請を行うことと決定したと申請者は回答した。

審査センターは、①国内及び海外の本剤による臨床試験成績より、TBI は催吐作用が強く、既に抗がん剤による悪心、嘔吐に対して承認されていた本剤の 1 回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ 以下の用量を用いて用量設定試験を行うことは低用量で十分な効果が得られない可能性が予想され倫理的な面からも困難であったと考えられること、②比較試験の実施可能性を検討した時点で、既に国内及び海外 (Bone Marrow Transplant 15:445, 1995) において、TBI に対する本剤とメトクロプラミドを中心とする既存の制吐剤の無作為化比較試験が報告され、これらの比較試験では、対象となる造血器疾患が均一でないこと、TBI のスケジュールが異なること、及び対照群において様々な制吐剤が用いられていたこと等から、試験結果の解釈には注意が必要であるが、TBI に際して、既存の制吐剤の制吐作用は弱く、本剤の有効性及び安全性が推測できると考えられることより、申請者の回答を了承した。

【放射線照射に対する本剤の効能について】

申請者は、今回申請時、TBI における臨床試験を実施したのみであるにもかかわらず、本剤の効能・効果を「放射線照射に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐)」と設定していた。審査センターは効能・効果に記載されている放射線照射の示す意味が不明瞭であると考えたため、放射線照射には TBI 以外も含まれるのか否かを申請者に尋ねた。

申請者の回答は以下の通りであった。放射線照射には TBI 以外に上半身照射 (腹部を含む) を含んでいる。上半身照射を今回の効能・効果に含めた理由として、放射線照射による悪心、嘔吐の発現頻度は TBI 94~100% (J Clin Oncol 12:2432, 1994, Blood 71:888, 1988, Proc Am Soc Clin Oncol 9:14, 1990 (abstr), Bone Marrow Transplant 17: 679, 1996)、及び上半身照射 81~91% (Int J Radiat Oncol 30:825, 1994, Clin Radiology 30:581, 1979, Semin Oncol 19:38, 1992 (suppl 15)) であり、上半身照射による悪心、嘔吐の発現頻度は高く、悪心、嘔吐をコントロールすることがその後の治療継続のために重要と考えられる。海外での下半身照射 (総線量は平均 8Gy) に対する本剤の予防投与 (1 回投与量 $20\mu\text{g/kg}$ 13 例、 $40\mu\text{g/kg}$ 9 例) の制吐効果の検討 (Clin Oncol 3:247, 1991) では、放射線照射開始 24 時間後の時点で、悪心、嘔吐を完全に抑制することが可能であった症例は、 $20\mu\text{g/kg}$ 群 9 例、 $40\mu\text{g/kg}$ 群 6 例であった。この成績は下半身照射による悪心、嘔吐を対象としているが、放射線局所照射に対する有効性が示唆された。このため、本剤の効果・効能を TBI 及び放射線局所照射の中でも悪心、嘔吐の誘発される頻度が高い上半身照射 (腹部を含む) とすることは妥当であると考えられた。また、本剤の効果・効能を「全身照射、上半身照

射（腹部を含む）に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」、用法・用量を「通常、成人にはグラニセトロンとして1回40 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1日2回投与までとする。投与期間は4日間を目安とする。」に変更すると申請者は回答した。

審査センターは、①国内第Ⅲ相臨床試験 ②では、TBI（1回線量2～3 Gy、1日2回照射、2～3日間、及び1回線量3 Gy、1日1回照射、4日間）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こと、③放射線局所照射において、放射線の照射部位、範囲、照射スケジュール（1回線量、及び総線量）、及び患者の全身状態によって悪心、嘔吐の発現頻度及び程度は異なることが予想されるが、今回の申請資料から、上半身照射（腹部を含む）に対する本剤の有効性について評価できないと判断した。このため、申請者の想定している上半身照射について国内での対象疾患及び照射スケジュールについて尋ねた。申請者は国内の放射線治療の専門家を訪問し、上半身照射の実施状況について調査を行った結果、頭頂から腸骨の範囲に対して、1回照射にて5～8Gy照射する方法が一般的で、主に乳癌、卵巣癌、及び前立腺癌等の多発性骨転移に対して腫瘍縮小効果及び疼痛緩和を目的として、1980年代後半から1990年代後半まで行われてきたが（年間1施設あたり約10～20例程度）、現在では全国的にほとんど実施されなくなった。その理由は、④広範囲に照射する方法よりも病巣部位に限局した照射方法が好まれるようになったこと、⑤骨疼痛に対してモルヒネが汎用されるようになったことであった。放射線治療専門家の回答より上半身照射は現在国内においてほとんど実施されていないことが推察されたため、放射線領域に対する本剤の効能・効果、用法・用量を「放射線全身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 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1日2回投与までとする。投与期間は4日間を目安とする。」に、また、用法用量に関する使用上の注意に「放射線全身照射に伴う消化器症状に対して使用する場合は、放射線全身照射前に点滴静注する。投与期間は4日間を目安とする。」に変更すると申請者は回答した。審査センターは、国内第Ⅲ相臨床試験 ⑥では、TBIに対してのみ本剤の有効性及び安全性が評価され、その放射線照射スケジュールは、1日2回照射、2～3日間、及び1日1回照射、4日間であったため、申請者が変更した効能・効果、用法・用量は妥当であると判断した。

【本剤の用量について】

本剤の成人に対する初回承認時の用量は、英国（1991年11月14日承認）及び国内（1992年1月21日承認）ともに、1回投与量40 $\mu\text{g/kg}$ であるが、それ以後に承認が得られた米国（1993年12月29日承認）の静注製剤の承認用量は、成人・小児ともに1回投与量10 $\mu\text{g/kg}$ である。このため、国内において本剤の成人及び小児の臨床推奨用量を再検討する必要性がないか否か審査センターは申請者に尋ねた。

申請者の回答は以下の通りであった。成人のシスプラチン投与症例を対象とした4つの用量反応試験

の成績（n=873例）を用いて、本

剤の1回投与量(0~160 μ g/kg)と制吐効果(シスプラチン投与開始24時間後の嘔吐完全抑制率)の関係をメタアナリシスにより検討したところ、本剤の用量増加に伴い、制吐効果は上昇し、10 μ g/kgを超えたところでプラトーに達し、用量を40から160 μ g/kgへ増加しても、更なる制吐効果の向上は認められなかった。一方、シスプラチンの1回投与量別で、本剤の用量と制吐効果の関係を同じデータベースを用いて検討したところ、シスプラチンの1回投与量が50~75mg/m²症例においては、10 μ g/kg群と40 μ g/kg群での制吐効果の明らかな差は認められなかったが、シスプラチン高用量投与($\geq$ 75mg/m²)時、本剤の用量10 μ g/kg群(98例)で48.0%、40 μ g/kg群(296例)で60.8%の制吐効果を認め、40 μ g/kg群の治療効果が高かった。抗悪性腫瘍剤投与症例では、化学療法のいずれの治療コースにおいても悪心、嘔吐を予防することは抗悪性腫瘍剤投与に伴う自覚症状を軽減し、かつ治療を計画通りに継続するという意味で重要である。したがって、成人に対する本剤の1回投与量は、40 μ g/kgが妥当であると考えている。

一方、2~16才の小児を対象に本剤の1回投与量10、20、40 μ g/kgによる二重盲検無作為化比較試験(抗悪性腫瘍剤による嘔吐完全抑制率10 μ g/kg群(n=29例)20.7%、20 μ g/kg群(n=26例)30.8%、40 μ g/kg群(n=25例)32.0% 公表論文 Proc XVIIth Congr Eur Soc Med Oncol: 20, 1992)を行い、3群間に有意差は認められなかったが、40 μ g/kg群の治療効果が高い傾向にあった。また、2~16才の小児に対して本剤40 μ g/kgを投与した際の薬物動態(n=22例)を検討したところ、体重で補正した際の分布容積及び総血漿クリアランスはほぼ一定の値を示し、小児における投与量は年齢よりも体重による換算が必要であること及び薬物動態のパラメーターは成人と類似していることが明らかとなった(Medical Pediatr Oncol 25:28, 1995)。これらの結果より、小児も成人と同じ40 μ g/kgが臨床推奨用量と考えている。米国での承認申請時、本剤の臨床推奨用量は効果の期待される最小用量という観点から選択されることが望ましいというFDA及びGastrointestinal Drug Advisory Committeeの見解が出され、成人及び小児ともに10 μ g/kgが米国での承認用量となった。このため、欧州及び国内と米国で本剤の承認臨床推奨用量が異なった。

安全性については、海外の成人に対する臨床試験での有害事象の発現件数は、10 μ g/kg投与群153例中162件、40 μ g/kg投与群2145例中1807件で、40 μ g/kg投与群で特に有害事象が増加する傾向は認められず、両用量における臓器別の有害事象発現頻度に明らかな差は認められなかった。また、本剤投与に伴い多く認められる頭痛及び便秘について、それぞれの重症度を用量間で比較したところ、頭痛;10 μ g/kg(153例中):13.1%(軽度8.5%、中等度4.6%、重度0%)、40 μ g/kg(2145例中):14.4%(軽度7.5%、中等度5.2%、重度1.1%、不明0.6%)、及び便秘;10 μ g/kg(153例中):5.9%(軽度3.3%、中等度2.6%、高度0%)、40 μ g/kg(2145例中):7.2%(軽度3.2%、中等度3.0%、重度0.9%、不明0.1%)であり、両用量で明らかな差は認められなかった。なお、有害事象の程度の判定は担当医師により、軽度(患者にとって容易に耐えうる程度)、中等度(患者にとって非常に不快で日常生活に

支障をきたす程度)、重度(患者にとって通常の日常生活が不能になる程度)の3段階で評価されたものである。一方、2~16才の小児を対象とした無作為化比較試験(

公表論文Proc XVIIth Congr Eur Soc Med Oncol: 20, 1992)で1件以上の有害事象発現率は10 μ g/kg投与群(29例中) 55.2%、40 μ g/kg投与群(25例中) 48.0%で両投与群間での明らかな差は認められず、有害事象の内容も特に投与群間で差は認められなかった。以上より、①本剤の国内での臨床推奨用量である40 μ g/kgは、最大有効用量に基づいて設定されていること、及び②成人及び小児に対する臨床試験成績の検討で、本剤の用量10と40 μ g/kgの間で器官別有害事象の発現頻度、主要な有害事象である頭痛及び便秘の発現率、重症度に明らかな相違が認められていないこと、より国内での成人及び小児の臨床推奨用量を変更する必要はないと考えていると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

【国内臨床試験の質について】

本申請に用いられた臨床試験の質については問題があったと審査センターは判断している。そのうち主たる問題点は下記のとおりである。

- 1) 小児領域における国内第Ⅲ相オープン試験 において、登録症例 189
例のうち、中止・脱落例は23例であった。そのうち、治験薬でなく本剤の市販品を投与された症例が9施設で14例認められた。

- 2) TBIに対する国内第Ⅲ相オープン試験 において、1日2回照射 68例
(2日間照射15例、3日間照射53例)での治験実施計画書の規定からの逸脱例は、照射1日目:併用禁止薬投与9例(制吐効果不十分5例、鎮静目的2例、有害事象の対症療法1例、被験者拒否1例)及び投与量規定違反6例、照射2日目:併用禁止薬投与11例(うち1例投与量規定違反と重複、制吐効果不十分7例、鎮静目的1例、有害事象の対症療法3例)及び投与量規定違反6例、照射3日目:併用禁止薬投与7例(うち1例投与量規定違反と重複、制吐効果不十分4例、鎮静目的1例、有害事象の対症療法2例)、及び投与量規定違反4例であった。なお、投与量規定違反は全例で本剤の投与量を体重換算で行わず、画一的に1アンプル(3mg)投与したため、実際の投与量を体重当たりで換算すると40 μ g/kg $\pm$ 20%を逸脱していた。また、1日1回4日間照射の4例中には逸脱例を認めなかった。

審査センターは、逸脱例とそれ以外の症例の背景因子に相違がないか申請者に尋ね、両者の背景因子に特に相違はないとの回答を得た。今回申請資料におけるTBIに関する国内臨床試験では逸脱例が多く認められたが、本剤の有効性及び安全性は評価可能であると判断している。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

- 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一

部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等)が認められたが、そのほかは、薬事法施行規則第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果は「一部不適合」とされ、小児領域における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐に対する臨床試験において除外基準違反であった3症例が申請資料より削除された。審査センターは、これらの症例を削除した上で提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の理由より、申請の効能・効果、用法・用量を一部変更の上、承認して差し支えないと判断している。

- ① 小児の抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対する抗悪性腫瘍剤投与後24時間以内の本剤による嘔吐完全抑制率は73.0%(119/163)であり、有効性は認められると判断され、また成人と比較して小児で特に有害事象発現の頻度及び重篤度が高いとは言えないため、小児に対する本剤の用法・用量は妥当であると判断していること。
- ② TBIに伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対する嘔吐完全抑制率は、1日2回照射(2日間照射15例、3日間照射53例):照射1日目54.4%(37/68)及び照射3日目56.6%(30/53)、1日1回4日間照射:1日目50.0%(2/4)及び4日目50.0%(2/4)であり、催吐作用が強いTBIに対する有効性は認められると判断され、また本剤投与に関連する重篤な有害事象は認められていないと判断されるため、TBIに際して本剤の用法・用量は妥当であると判断していること。

「申請時の効能・効果」を次のように一部変更する。(下線部変更部分)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与及び放射線全身照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

「申請時の用法・用量」を次のように一部変更する。(下線部変更部分)

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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ を1回追加投与できる。

放射線全身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 $\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、1日2回投与までとする。投与期
間は4日間を目安とする。

審査報告 (2)

平成 12 年 4 月 24 日作成

[販 売 名] カイトリル注射液
[一 般 名] 塩酸グラニセトロン
[申 請 者] スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 2 月 24 日

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門協議を行った。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

小児領域における国内第Ⅲ相オープン試験について

- 1) 小児の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対して、本剤 1 回投与量 $40 \mu\text{g/kg}$ の単一用量のオープン試験のみが行われたことに対して、①成人の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対して本剤は 1 回投与量 $40 \mu\text{g/kg}$ にて既に有効性及び安全性が検証されていると考えられること、②小児の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対する本剤の 1 回投与量 $40 \mu\text{g/kg}$ による国内使用成績が既にいくつか報告されており、その有効性及び安全性に関してほぼ推測可能であると判断できること、③小児がん症例は例数が少なく、用量設定試験のため症例集積を行うとなると長期間を要することが予想されること、④小児領域に対する本剤の臨床試験が行われた当時(試験開始)、既存薬に適切な対照薬がなく、比較試験が困難であったこと、より本剤の小児領域における有効性及び安全性を単一の用量のオープン試験のみで判断することは妥当とする審査センターの判断は専門委員より支持された。小児がん症例は例数が少なく、用量設定試験や適切な対照薬との比較試験の実施が困難である。しかし、今後、承認申請される薬剤については、有効性と安全性についてより適切に評価するために、国内において小児での薬物動態学的検討を行うことが望ましいとの意見が専門委員より出された。審査センターも同様の判断をしている。
- 2) 今回の小児に対する国内オープン試験の主要評価項目は、抗悪性腫瘍剤投与開始 24 時間の嘔吐回数であった。7 歳未満の悪心は評価困難であると申請者が判断したため、悪心は 7 歳以上の症例のみ評価されていた。このため、専門委員より、以下の意見が出された。小児癌患者では、成人で見られるように悪心の程度と嘔吐回数は相関しないことが多い。例えば、小児では悪心がなくても体位変換のみで嘔吐が誘発されたり、また小児では空嘔吐が成人よりも多く認められるが、空嘔吐の回数を評価するのは困難である。このため、小児において制吐剤の有効性を評価する上で、悪心の評価は重要であると考えられる。実際に本剤の同効薬である塩酸オンダンセトロンの抗悪性腫瘍剤による悪心、

嘔吐の承認申請時の臨床試験では、すべての症例で悪心及び嘔吐を評価し、悪心と嘔吐を組み合わせた有効性を主要評価項目としていた(

公表論文;小児科診療 58:1819, 1995)。このため、今回の本剤の小児に対する国内オープン試験でもすべての症例において悪心の評価する必要性があったのではないかと専門委員より指摘を受けた。①今回の本剤の小児に対する臨床試験では、抗悪性腫瘍剤投与後の食事摂取量は全症例で評価されており、本剤の悪心に対する効果についてはある程度推測可能であると判断されること、②客観的指標である嘔吐回数を主要評価項目と設定していた、ことより今回の小児に対する臨床試験では本剤の有効性を評価可能であると審査センターは判断していると説明したところ、専門委員の同意が得られた。また、アメリカ臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology)の制吐剤の使用に関するガイドライン(J Clin Oncol 17:2971, 1999)では、抗悪性腫瘍剤投与による制吐剤の有効性の判定には、嘔吐回数の評価が最も重要な評価項目であり、また悪心は嘔吐回数と密接に関連していると記載されており、また悪心を客観的に評価することは困難を伴うことから、今のところ嘔吐回数を制吐剤の有効性の評価における主要評価項目とすることは妥当であるとの意見が専門委員より出された。

放射線領域における国内第Ⅲ相オープン試験において

- 1) 造血幹細胞移植の前処置としての放射線全身照射(TBI)による悪心、嘔吐に対して、本剤1回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ の単一用量でのオープン試験のみ行なわれた。①現在、放射線照射時の悪心、嘔吐に対して承認されている薬剤は、メトクロプラミドのみであり、比較試験の対照薬としてメトクロプラミドを用いることが提案されたが、この薬剤を骨髄移植の前処置としてのTBIによる制吐に用いる際には、承認用量より高用量の投与が必要となることが予想されたこと、②一方、国内において、TBIに対する本剤とメトクロプラミドを中心とする既存の制吐剤の無作為化比較試験の成績が報告(Bone Marrow Transplant 17: 679, 1996)されている。この試験では、対照となった造血器疾患が様々であり、各治療群のTBIのスケジュールも異なり、抗癌剤単独治療例が各治療群に含まれていること、及び対照群において様々な制吐剤が用いられているため、試験結果の解釈を慎重にすべきと考えられる。しかしながら、TBIによる悪心、嘔吐に対する本剤の制吐作用はメトクロプラミド等の従来の制吐剤とは作用機序が異なる上、その制吐作用は優れていることが今回の国内臨床試験の成績より示唆されること、③成人の抗悪性腫瘍剤投与による悪心、嘔吐に対して本剤は1回投与量 $40\mu\text{g/kg}$ にて既に有効性及び安全性が検証されていると考えられること、TBIにおける有効性及び安全性を単一の用量のオープン試験のみで判断することは妥当とする審査センターの判断は専門委員より支持された。しかし、今回のTBIに対する国内第Ⅲ相オープン試験では、併用禁止薬投与や投与量規定違反が認められたこと、また本剤のTBIによる悪心、嘔吐に対する有効性を示唆する国内比較試験(公表論文 Bone Marrow Transplant 17: 679, 1996)は対照群において様々な制吐剤が用いられている等、これらの臨床試験の質に問題があると考えら

れたことより、今後、TBI に対して本剤と同効の制吐剤が承認申請される場合には、本剤との比較試験を行うことが望ましいと審査センターは判断している。

- 2) 放射線領域に対する本剤の効能・効果及び、用法・用量を「放射線全身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 $40\mu\text{g/kg}$ を点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1日2回投与までとする。投与期間は4日間を目安とする。」と設定したことの妥当性について、今回の国内第III相オープン試験では、TBIによる悪心、嘔吐のみを対象とし、試験で行われたTBIのスケジュールに合わせて用法・用量が設定されているため、以下の審査センターの効能・効果、及び用法・用量の設定に対して専門委員の合意が得られた。

また、専門委員より、TBI以外の放射線照射に対する適応について検討する必要性について意見が出された。TBI以外の放射線局所照射では、放射線の照射部位、範囲、照射スケジュール（1回線量、及び総線量）、及び患者の全身状態によって悪心、嘔吐の発現頻度及び程度は異なることが予想されるため、TBI以外の放射線照射に対する悪心、嘔吐に対する本剤の効能を認めるためには、放射線の照射部位、範囲、及び照射スケジュール等をあらかじめ明確に規定した臨床試験を新たに行う必要があると審査センターは判断している。

審査センターは、今回設定した効能・効果について、TBIは現在造血幹細胞移植の前処置のためにのみ行われていること、及びより分かり易い記載とするために「造血幹細胞移植前処置としての放射線全身照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」へ変更する必要性について尋ねたところ、専門委員からも「必要あり」との回答が得られた。

審査センターは申請者に本剤の効能・効果、用量・用法を上記のごとく変更する必要性について尋ねたところ、「放射線全身照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を「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（悪心、嘔吐）」へ変更するとの回答を得、これを了承した。

なお、本剤のTBIにおける用法・用量に関して、投与期間については患者の状態等を医療従事者が把握した上で、投与の必要性を判断することになると考えられることから、用法・用量の欄に記載することの妥当性について検討を求めたところ、投与期間については用法・用量に関連する使用上の注意の欄に「TBIにおける本剤の投与期間は、4日間を目安とする。」と記載するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、審査報告（1）の「申請時の効能・効果、及び用法・用量」を次のように一部変更の上、本剤を承認して差し支えないと判断した。

「申請時の効能・効果」を次のように一部変更する。（下線部変更部分）

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び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（悪心、嘔吐）

「申請時の用法・用量」を次のように一部変更する。（下線部変更部分）

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 $40 \mu\text{g/kg}$ 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、 $40 \mu\text{g/kg}$ 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 $40 \mu\text{g/kg}$ 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、 $40 \mu\text{g/kg}$ を 1 回追加投与できる。

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）

通常、成人にはグラニセトロンとして 1 回 $40 \mu\text{g/kg}$ 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。

3. 再審査期間

本剤は、新効能、新用量医薬品であるので、今回申請された効能・効果、用法・用量について、再審査期間は 4 年が適当と考える。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知（平成5年8月25日薬発第725号）]の第1の2（1）イ（ア）に該当する医薬品（平成12年7月3日承認）

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等（注3）	再審査期間 （注1）	備 考
カイトリル注射液	スミスクライン・ピーチヤム製薬(株)	17αβエストラジオール中、塩酸ゲラセトロンをゲラセトロンとして1mg又は3mg含有する注射剤 新効能・新用量医薬品 （従来の効能・効果に対する小児の用法・用量の追加、並びに「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（悪心、嘔吐）」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」である。） （その他の消化器官用薬：239）	4 年 規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	再審査の対象は従来の効能・効果に対する小児の用法・用量の追加、並びに「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（悪心、嘔吐）」の効能・効果及びその用法・用量である。

（注1）薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。

（注2）薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ（1）ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の1第1号の（ ）内に規定する有効成分。

（注3）薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。