

## 審査報告書

平成 23 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	①カイトリル錠 1mg、同錠 2mg ②カイトリル細粒 0.4% ③カイトリル注 1mg、同注 3mg ④カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注バッグ 3mg/100mL
[一 般 名]	グラニセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 10 日
[剤形・含量]	①1 錠中にグラニセトロン塩酸塩を 1.12mg 又は 2.23mg（グラニセトロンとして 1mg 又は 2mg）含有する錠剤（フィルムコーティング錠） ②1 包（0.5g）中にグラニセトロン塩酸塩を 2.23mg（グラニセトロンとして 2mg）含有する細粒剤 ③1 アンプル（1mL 又は 3mL）中にグラニセトロン塩酸塩を 1.12mg 又は 3.35mg（グラニセトロンとして 1mg 又は 3mg）含有する注射剤 ④1 バッグ（50mL 又は 100mL）中にグラニセトロン塩酸塩を 3.35mg（グラニセトロンとして 3mg）含有する注射剤
[申 請 区 分]	①、②医療用医薬品（4）新効能医薬品 ③、④医療用医薬品（4）及び（6）新効能・新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 7 月 29 日薬食審査発 0729 第 1 号）に基づく公知申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 11 月 8 日

[販 売 名] ①カイトリル錠 1mg、同錠 2mg  
②カイトリル細粒 0.4%  
③カイトリル注 1mg、同注 3mg  
④カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注バッグ 3mg/100mL

[一 般 名] グラニセトロン塩酸塩

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 8 月 10 日

[審査結果]

平成 23 年 7 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の放射線照射に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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）

（下線部追加、変更）

[用法・用量] 〈カイトリル錠 1mg、同錠 2mg、カイトリル細粒 0.4%〉

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。

（変更なし）

〈カイトリル注 1mg、同注 3mg、同点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注バッグ 3mg/100mL〉

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 1 回 40 $\mu$ 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。

（下線部変更）

## 審査報告

平成 23 年 11 月 8 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①カイトリル錠 1mg、同錠 2mg ②カイトリル細粒 0.4% ③カイトリル注 1mg、同注 3mg ④カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注バッグ 3mg/100mL
[一 般 名]	グラニセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 10 日
[剤形・含量]	①1 錠中にグラニセトロン塩酸塩を 1.12mg 又は 2.23mg (グラニセトロンとして 1mg 又は 2mg) 含有する錠剤 (フィルムコーティング錠) ②1 包 (0.5g) 中にグラニセトロン塩酸塩を 2.23mg (グラニセトロンとして 2mg) 含有する細粒剤 ③1 アンプル (1mL 又は 3mL) 中にグラニセトロン塩酸塩を 1.12mg 又は 3.35mg (グラニセトロンとして 1mg 又は 3mg) 含有する注射剤 ④1 バッグ (50mL 又は 100mL) 中にグラニセトロン塩酸塩を 3.35mg (グラニセトロンとして 3mg) 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	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) <p style="text-align: right;">(下線部追加、変更)</p>
[申請時用法・用量]	<カイトリル錠 1mg、同錠 2mg、カイトリル細粒 0.4%> 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。 <p style="text-align: right;">(変更なし)</p> <カイトリル注 1mg、同注 3mg、同点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注バッグ 3mg/100mL> 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 40µg/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、40µg/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 40µg/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、40µg/kg を 1 回追加投与できる。  <u>放射線照射</u> 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 40µg/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。

(下線部変更)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

### 1. 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

グラニセトロン塩酸塩（以下、「本薬」）は、英国スミスクライン・ビーチャム社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）により開発された、選択的セロトニン（5-HT<sub>3</sub>）受容体拮抗剤である。本邦では、1992年に注射剤が、1995年に経口剤が抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（以下、「CINV」：chemotherapy-induced nausea and vomiting）に係る効能・効果を取得したのをはじめ、2000年に注射剤について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（悪心、嘔吐）に係る効能・効果が追加承認<sup>1</sup>されている。

がん患者では、化学療法や放射線照射による治療が多く行われるが、CINV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）の発現が治療継続を断念させる原因の一つとなっている。放射線治療による悪心・嘔吐の頻度及び重篤度は、1回線量、総線量、線量率、分割回数、照射野容積、照射部位、患者体位、放射線治療前・治療中の併用治療をはじめとする放射線治療因子及び患者の状態に影響され、特に全身照射（>90%）及び上腹部照射（60-90%）はRINVのリスクが高いとされている。欧米では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が、本邦では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、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬では本薬の注射剤が造血幹細胞移植前処置時のTBIに伴う消化器症状についてのみ効能を有している。本薬は、2011年10月現在、米国、欧州等、世界約100カ国で承認され、そのうち、約40カ国でRINVを効能・効果として承認されているが、本邦ではRINVに係る効能・効果は承認されていない。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、「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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成23年7月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬のRINVに対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年7月29

<sup>1</sup> 「造血幹細胞移植前処置時のTBIに伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に係る効能・効果が追加承認された際の申請時効能・効果は「放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」であったが、実施された臨床試験がTBIに伴う消化器症状のみであったため、当該効能・効果で承認された。

日 薬食審査発 0729 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)として厚生労働省から申請者である中外製薬株式会社に通知された。申請者は、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、今般の承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 品質及び非臨床に関する資料

品質及び非臨床に関する資料は提出されていない。

## 3. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出された。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

#### (2) 添付文書(案)について

##### 1) 投与開始時期について

申請時添付文書案において、申請者は「本剤を RINV に対して使用する場合には、放射線照射前に投与する」旨の注意喚起を追記しているが、機構は、RINV に対する投与開始時期を具体的に示す必要性について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

申請時添付文書案では投与開始時期を具体的に明示していなかったが、経口剤について、海外で実施された RINV に対する主要な臨床試験ではいずれも放射線照射 1 時間前に本薬を投与することとされていた。一方、CINV に対して国内で実施された臨床試験では、本薬経口投与時の  $T_{max}$  を考慮し、抗悪性腫瘍剤投与 1 時間前に投与することと設定され、添付文書においてもその旨が記載されている。以上を踏まえ、RINV についても同様に放射線照射 1 時間前に投与する旨を具体的に注意喚起することが適切と考えた。なお、注射剤については、経口剤と同様に海外臨床試験では放射線照射 1 時間前に本薬が投与されていたものの、CINV 並びに TBI でも具体的な投与開始時期の設定は行っていないこと、注射剤では  $T_{max}$  を加味した投与開始時期を設定する必要はないこと、及び海外添付文書並びに CCDS において RINV に対する具体的な投与開始時期は記載されていないことから、具体的な投与開始時期の記載は不要と判断した。

機構は、RINV に対する本薬の投与開始時期について、申請者の説明を了承した。

## 2) 本薬の投与対象となる患者について

申請時添付文書案において、申請者は「本剤を 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や上腹部照射等に限り使用する」旨の注意喚起を追記しているが、その理由として、以下のように説明している。

RINV の発生リスクは放射線照射部位によって異なっており、海外の各ガイドライン（NCCN ガイドライン〈Antiemesis V.2, 2010〉、MASCC ガイドライン〈Ann Oncol 17: 20-28, 2006〉及び ASCO ガイドライン〈J Clin Oncol 24: 2932-2947, 2006〉）のリスク分類において、全身照射や上腹部照射で発生リスクが高く、下胸部、骨盤、頭頸部等への照射では発生リスクが低くなり、必ずしも 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の投与が推奨されていない。以上より、RINV に対して本薬を使用する場合には、強い悪心、嘔吐が生じる場合に限り投与することが適切と考え、上記注意喚起を追記することとした。

機構は、欧米の主要ガイドラインに記載されている内容を参考に、強い悪心、嘔吐が生じる場合に限り使用する旨を注意喚起することについて、特段の問題はないと考える。

## (3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の適応症における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象はないと考えており、本薬の安全性プロファイルを理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 7 月 29 日 薬食審査発 0729 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## IV. 総合評価

平成 23 年 7 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 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)

(下線部追加、変更)

[用法・用量]

〈カイトリル錠 1mg、同錠 2mg、カイトリル細粒 0.4%〉

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。

(変更なし)

〈カイトリル注 1mg、同注 3mg、同点滴静注バッグ 3mg/50mL、同点滴静注  
バッグ 3mg/100mL〉

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 1 回 40 $\mu$ 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。

(下線部変更)