

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品レグナイト錠300mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品オキファスト注10mg及び同注50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品エビリファイ錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同散1%及び同内服液0.1%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びに医薬品エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg及び同OD錠24mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品サーティカン錠0.25mg、同錠0.5mg及び同錠0.75mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品アイファガン点眼液0.1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品アジルバ錠20mg及び同錠40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品ペグイントロン皮下注用50 μ g/0.5mL用、同皮下注用100 μ g/0.5mL用、同皮下注用150 μ g/0.5mL及びレトールカプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題8 医薬品イグザレルト錠10mg及び同錠15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題9 エベロリムスを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題10 tafamidis meglumineを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

[報告事項]

- 議題1 医薬品プラビックス錠25mg及び同錠75mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品カイトリル細粒0.4%、同錠1mg、同錠2mg、同注1mg、同注3mg、同点滴静注バッグ3mg/50mL及び同点滴静注バッグ3mg/100mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について

平成23年12月2日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 レグナイト錠300mg (アステラス製薬㈱)	製販	承認	<u>ガバペンチン エナカルビル</u>	中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当(予定) 製剤:非該当(予定)
2 オキファスト注10mg 同 注50mg (塩野義製薬㈱)	製販	承認	オキシコドン塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛を効能・効果とする新投与経路医薬品	6年	原体:毒薬(済) 製剤:劇薬(予定)
3 ① エピリファイ錠3mg 同 錠6mg 同 錠12mg 同 散1% 同 内用液0.1% ② 同 OD錠3mg 同 OD錠6mg 同 OD錠12mg 同 OD錠24mg (大塚製薬㈱)	製販	一変	アリピプラゾール	双極性障害における躁症状の改善の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	残余期間 (平成28年1月22日まで)	原体:劇薬(済) 製剤:劇薬(済)
4 サーティカン錠0.25mg 同 錠0.5mg 同 錠0.75mg (ノバルティス ファーマ㈱)	製販	一変	エベロリムス	腎移植における拒絶反応の抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残余期間 (平成29年1月25日まで)	原体:毒薬(済) 製剤:劇薬(済)
5 アイファガン点眼液0.1% (千寿製薬㈱)	製販	承認	<u>プリモニジン酒石酸塩</u>	他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合の緑内障及び高眼圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬(予定) 製剤:非該当(予定)
6 アジルバ錠20mg 同 錠40mg (武田薬品工業㈱)	製販	承認	<u>アジルサルタン</u>	高血圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当(予定) 製剤:非該当(予定)
7 ① ペグイントロン皮下注用 50μg/0.5mL用 同 皮下注用 100μg/0.5mL用 同 皮下注用 150μg/0.5mL用 ② レベトールカプセル200mg (MSD㈱)	製販	一変	① ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え) ② リバビリン	併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【優先審査】	4年	原体: ① 毒薬(済) ② 劇薬(済) 製剤: ①②共に劇薬(済)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
8 イグザレルト錠10mg 同 錠15mg (バイエル薬品㈱)	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>リバロキサパン</u>	非弁膜症性心房細動患者にお ける虚血性脳卒中及び全身性 塞栓症の発症抑制を効能・効 果とする新有効成分含有医薬 品	8年	原体：非該当 (予定) 製剤：非該当 (予定)
<報告品目>						
9 プラビックス錠25mg 同 錠75mg (サノフィ・アベンティス㈱)	製 販 製 販	一 変 一 変	クロピドグレル硫酸塩	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が 適用される下記の虚血性心疾 患 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 の効能・効果を追加とする新 効能医薬品	残 余 期 間 (平成26 年1月22 日まで)	原体：劇薬 (済) 製剤：非該当 (済)
10 カイトリル細粒0.4% 同 錠1mg 同 錠2mg 同 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 (中外製薬㈱)	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	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)の効能・効果を 追加とする新効能医薬品 【事前評価済公知申請】	—	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	エベロリムス	<p>結節性硬化症</p> <p>※結節性硬化症(TSC)は、様々な器官に良性腫瘍が形成され、腎の血管筋脂肪腫(AML)等の腎病変、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)等の中枢神経系病変、横紋筋腫等の心病変、肺のリンパ脈管筋腫症(LAM)、難治性てんかん、痙攣発作、自閉症、精神発達遅滞等、種々の障害がみられる疾患である。特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されており、本邦における患者数は約10,000～15,000人と推定されている。</p> <p>TSCに対する適切な医薬品はなく、既存の治療法は、病変部位切除等の外科的処置の他、腫瘍病変に由来する臨床症状に対する対症療法が主なものとなっている。本剤は、腫瘍病変の発現に関与する酵素の阻害剤であり、TSCに対する新規治療薬になる可能性がある。</p> <p>欧米では、TSCに伴うSEGAを効能効果として承認されている。現在、AMLを有するTSC患者又は孤発性のLAM患者を対象とした国際共同試験を本邦でも実施している。また、難治性てんかんを有するTSC患者を対象とした国際共同試験の実施も予定されており、本剤の開発の可能性はあると考えられる。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社

<p>2 tafamidis meglumine</p>	<p>トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー (家族性アミロイドポリニューロパチー)</p> <p>※トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチーは、遺伝的に変異を起こしたタンパクを前駆体として線維状の構造を持つアミロイドが形成され、末梢神経、自律神経系や他の組織に沈着することにより様々な障害を引き起こす疾患である。患者の病態としては、アミロイドの沈着部位によって異なり、感覚異常、腱反射及び筋力低下、自律神経系の障害(起立性低血圧、消化管運動障害及び重度の栄養不良等)の他、硝子体混濁等の眼症状及び腎不全が発現する場合もある。日本人における平均発症年齢は30代、生存年数は発症から約10年とされている。現在行われている薬物治療は臨床症状に対する対症療法のみであり、疾患の進行を抑制する方法は、肝移植のみである(本疾患の原因となっているアミロイド前駆タンパク質は主として肝臓で産生されるため)。</p> <p>有病率と本邦の総人口から算出した推定患者数は約110~140人。</p> <p>本剤は、トランスサイレチン4量体を安定化させ、アミロイド形成過程の律速段階である単量体への解離を阻害することで、アミロイドの形成を抑制し、疾患の進行を抑制すると考えられている。</p> <p>本剤は、欧州において2010年7月に承認申請を行っており、2011年7月21日付けで欧州医薬品評価委員会(CHMP)より承認勧告(Positive opinion)を受領している。また、米国では欧州での承認申請と同じ臨床データパッケージを用いて承認申請することでFDAと合意している。</p> <p>本邦においては、2011年11月よりトランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー患者を対象とする国内第Ⅲ相試験を実施する予定である。</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------

平成23年12月2日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	静注用フローラン0.5mg	グラクソ・スミスクライン (株)	エポプロステノールナトリウ ム	肺動脈性肺高血圧症	10年	平成11年1月25日
	残余(平成21年 1月24日まで)				平成13年3月15日	

(新聞発表用)

1	販売名	プラビックス錠 25 mg、プラビックス錠 75 mg
2	一般名	クロピドグレル硫酸塩
3	申請者名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成分・分量	プラビックス錠 25 mg (1錠中クロピドグレルとして 25 mg 含有) プラビックス錠 75 mg (1錠中クロピドグレルとして 75 mg 含有)
5	用法・用量	虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1日 1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1日 1回経口投与する。 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1日 1回経口投与し、その後、維持量として 1日 1回 75mg を経口投与する。 (下線部は今回変更)
6	効能・効果	虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 (下線部は今回追加)
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書案

日本標準商品分類番号

873399

貯法：湿気を避けて室温保存

使用期限：外箱に表示

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

抗血小板剤

プラビックス錠25mg

プラビックス錠75mg

Plavix.

クロピドグレル硫酸塩製剤



	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
承認番号	21800AMZ10009	21800AMZ10008
薬価収載	2006年4月	2006年4月
販売開始	2006年5月	2006年5月
効能追加		
国際誕生	1997年11月	

sanofi aventis

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有効成分 (1錠中)	クロピドグレル25mg (クロピドグレル硫酸塩として32.63mg)	クロピドグレル75mg (クロピドグレル硫酸塩として97.88mg)
添加物	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ	
色・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠	
外形		
直径(mm)	6.8	8.7
厚さ(mm)	3.7	4.9
重量(mg)	約120	約269
識別コード	S825	S875

【効能又は効果】

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
 - 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）
 - 安定狭心症、陈旧性心筋梗塞

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

【用法及び用量】

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合

通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。

- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合

1. 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。[[1. 慎重投与]の項参照]
2. 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg 1日1回投与などを考慮すること。

- (1)出血傾向及びその素因のある患者
- (2)重篤な肝障害のある患者
- (3)重篤な腎障害のある患者
- (4)高血圧が持続している患者
- (5)高齢者
- (6)低体重の患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。【4. 副作用】の項参照】
- (2) 虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。【臨床成績】の項参照】
- (3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じる。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。【臨床成績】、【薬効薬理】の項参照】
- (4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。【1. 慎重投与】、【3. 相互作用】の項参照】
- (5) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。
- (6) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。【4. 副作用】の項参照】
- (7) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。【薬効薬理】の項参照】

3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラザゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が减弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

○基礎治療としてアスピリンを使用しない場合

初回承認時までの国内臨床試験1,881例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は30.4%（571例）で、主な症状は、皮下出血2.2%（41例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇5.6%（106例）、γ-GTP上昇5.1%（96例）、AST(GOT)上昇4.5%（84例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少2.3%（44例）、白血球減少2.0%（38例）等の血液障害であった。

○基礎治療としてアスピリンを使用した場合

国内臨床試験1,243例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は35.6%（443例）で、主な症状は、皮下出血5.7%（71例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇7.9%（98例）、AST(GOT)上昇5.6%（69例）、γ-GTP上昇5.1%（64例）等の肝機能障害、好中球減少0.9%（11例）等の血液障害であった。（効能追加承認時）

海外においては、17,500例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。

(1) 重大な副作用

1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）

【脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等】…脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【吐血（頻度不明^{※1}）、下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等】…吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明^{※1}）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明^{※1}）…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸…ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{※1}）、肝炎（頻度不明^{※1}）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行う

こと。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明^{注1)})

…TTP があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査 (網赤血球、破碎赤血球の同定を含む) を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎 (0.1%未満) …間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (頻度不明^{注1)}) …血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑 (頻度不明^{注1)}) …中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注1)}) …筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1) 海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	国内の副作用発現頻度 [効能追加承認時までの調査の結果]		海外の副作用発現頻度 [市販後調査の結果]
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注2)}
血液	皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰莖出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
肝臓	AI-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎	

	国内の副作用発現頻度 [効能追加承認時までの調査の結果]		海外の副作用発現頻度 [市販後調査の結果]
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注2)}
消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、食欲不振	耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満、口渇、腸管虚血、消化不良	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎
代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K 上昇	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降、K 下降、血中尿酸上昇	
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、痒疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常	
精神神経系	頭痛、めまい、高血圧	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意識障害、筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)、気分変動、しびれ	
循環器	心拍数異常、浮腫	胸痛、不整脈、脈拍数低下、徐脈、頻脈、動悸	血管炎
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性	急性腎不全、尿閉、頻尿、腎機能障害、尿路感染	糸球体症
呼吸器		胸水、痰、気管支肺炎、咳	
その他	ほてり、関節炎、発熱、異常感(浮遊感、気分不良)	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP 上昇	筋痛、関節痛

注 2) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確

立していない。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取る。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

10. その他の注意

(1)海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の5 μ M ADP惹起血小板凝集に対する抑制率(血小板凝集抑制率：%)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM)群、Extensive metabolizer (EM)群、Intermediate metabolizer (IM)群、Poor metabolizer (PM)群の順に、40 \pm 21、39 \pm 28、37 \pm 21、24 \pm 26であり、その後4日間にわたって本剤75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率(%)は、それぞれ56 \pm 13、58 \pm 19、60 \pm 18、37 \pm 23と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。【薬物動態】の項参照]
(2)海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験²⁾及び複数の観察研究³⁻⁶⁾において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

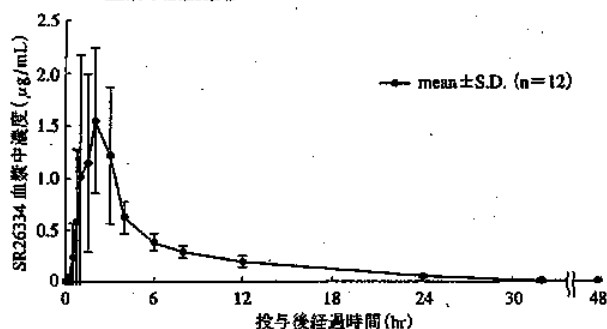
【薬物動態】

1. 吸収・代謝

クロビドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334(主代謝物)を生成する経路と、2) 薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される⁷⁾。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在した。健康成人にクロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして75mg)を食後に単回経口投与した場合のSR26334の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである⁹⁾。

クロビドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の血漿中濃度推移



クロビドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

t_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μ g \cdot hr/mL)
1.9 \pm 0.8	2.29 \pm 0.46	6.9 \pm 0.9	8.46 \pm 1.36

(mean \pm S.D., n=12)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 半減期
AUC₀₋₄₈: 血漿中濃度時間曲線下面積(0~48時間)

クロビドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6である^{8,10)}(*in vitro*)。また、SR26334はCYP2C9を阻害する¹¹⁾(*in vitro*)。

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-4-クロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして5.0mg/kg)を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25~2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった¹²⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない¹³⁾。

3. 排泄

参考(海外データ)

健康成人に¹⁴C-4-クロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして75mg)を単回経口投与した場合、投与5日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された¹⁴⁾。

4. 肝機能障害患者での体内動態

参考(海外データ)

肝硬変患者と健康成人にクロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして75mg/日)を10日間反復経口投与した結果、未変化体の C_{max} が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロビドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった¹⁵⁾。

5. 腎機能障害患者での体内動態

参考(海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度(5~15mL/分)と中等度(30~60mL/分)の2グループに分け、クロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして75mg/日)を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった¹⁶⁾。

6. CYP2C19遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響

参考(海外データ)

健康成人40例をCYP2C19の代謝能に応じて4群(各群10例)に分け、クロビドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を4日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型(CYP2C19*2、CYP2C19*3)についていずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群(PM群)では、活性代謝物H4のAUC及び C_{max} が、野生型ホモ接合体群(EM群:CYP2C19*1/*1)と比較して低下した。なお、日本人におけるPMの頻度は、18~22.5%との報告がある¹⁷⁾。

健康成人における CYP2C19遺伝子多型が活性代謝物 H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19遺伝子型 ^(*)			
		UM	EM	IM	PM
C _{max} (ng/mL)	300mg (1日目)	24±10	32±21	23±11	11±4
	75mg (5日目)	12±6	13±7	12±5	4±1
AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	300mg (1日目)	33±11	39±24	31±14	14±6
	75mg (5日目)	11±5	12±6	10±4	3±1

(mean±S.D.)

注1)

UM: CYP2C19*1/*17あるいはCYP2C19*17/*17

EM: CYP2C19*1/*1

IM: CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3

PM: CYP2C19*2/*2あるいはCYP2C19*2/*3

【臨床成績】

1. 国内での臨床成績

(1) 虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く)

虚血性脳血管障害患者を対象に、クロビドグレル硫酸塩(クロビドグレルとして75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験(1,151例)における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6% (15/578例) に対し本剤3.0% (17/573例) であり、本剤がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された (ハザード比0.977)。また、血液検査所見 (白血球減少、好中球減少、血小板減少)、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1% (87/578例) に対し本剤7.0% (40/573例) であり、本剤において有意に低かった (p<0.001)¹⁹⁾。

(2) 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞)

非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (799例) における有効性イベント (死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行) の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52% (38/399例) に対し本剤10.25% (41/400例) であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された (群間差点推定値-0.73% [両側95%信頼区間: -4.87, 3.41])。一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3% (219/396例) に対し本剤44.9% (178/396例) と本剤で低かった (群間差点推定値10.35% [両側95%信頼区間: 3.43, 17.28])。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57% (118/399例) に対し本剤が24.25% (97/400例) であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定では本剤が有意に低かった (p=0.0358)。出血性イベント (有害事象) の発現率は本剤で7.75% (31/400例)、チクロピジン塩酸塩で5.01% (20/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.1135) であり、出血性イベント (副作用) の発現率は本剤で2.00% (8/400例)、チクロピジン塩酸塩で2.01% (8/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.9960) であった。また、投与開始1~7日目に発現した出血性イベント (有害事象) は本剤で3.50% (14/400例)、チクロピジン塩酸塩で3.01% (12/399例) であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62% (10/382例)、冠動脈バイパス術施行例では70.59% (12/17例) であったのに対し、本剤ではそれぞれ1.88% (7/373例)、

59.26% (16/27例) であった。また、本剤の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休業期間が7日以上の場合では3/7例 (42.9%) であったのに対し、同7日未満の場合では13/20例 (65.0%) であった。¹⁹⁾

(3) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (931例) において12週目までの主要心イベント (全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症) の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7% (発現割合: 45/465例) に対し本剤9.0% (発現割合: 43/466例) で、有意な差は認められなかった (stratified log-rank test^{*}: p=0.7899、ハザード比0.945 [両側95%信頼区間: 0.622, 1.436])。また、主要心・脳血管イベント (全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中) の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4% (発現割合: 48/465例) に対し本剤9.0% (発現割合: 43/466例) で有意な差を認めず (stratified log-rank test^{*}: p=0.5611、ハザード比0.886 [両側95%信頼区間: 0.587, 1.337])、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8% (199/500例) に対し本剤20.2% (101/499例) と本剤で低かった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9% (発現割合: 159/465例) に対し本剤が8.9% (発現割合: 47/466例) であり、本剤が有意に低かった (stratified log-rank test^{*}: p<0.0001、ハザード比0.259 [両側95%信頼区間: 0.187, 0.359])。出血性イベントの12週目までの累積発現率は本剤1.3% (発現割合: 6/466例)、チクロピジン塩酸塩0.9% (発現割合: 4/465例) で有意な差は認められなかった (stratified log-rank test^{*}: p=0.5292、ハザード比1.497 [両側95%信頼区間: 0.422, 5.306])²⁰⁾。

※: アスピリンの前治療状況を因子とした stratified log-rank test

2. 海外での臨床成績

(1) 虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く)

動脈硬化性疾患 (虚血性脳血管障害等) 19,185例を対象とした二重盲検比較試験 (CAPRIE) で、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして75mg/日) についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故 (虚血性脳血管障害、心筋梗塞及び血管死) 発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された (p=0.045)。また、両群の有害事象発現率に差は認められなかった (p=0.640)²¹⁾。

(2) 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞)

非 ST 上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験 (CURE) で、アスピリン75~325mg/日を基礎薬とし、クロビドグレル硫酸塩 (クロビドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてプラセボを対照に、血管性事故 (心臓死、心筋梗塞及び脳卒中) 発症のリスク減少効果を検討し、本剤は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された (p<0.001)。また、血管性事故 (心臓死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血) 発症のリスク減少効果についても、本剤は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された (p<0.001)。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった (p=0.1251)²²⁾。

【薬効薬理】

1. 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は *in vitro* では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP 刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²¹⁾。

ラットではコラーゲン及び低濃度トロンピンによる血小板凝集の抑制も認められている。

健康成人男子24例にクロピドグレル10~75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている²¹⁾。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ(初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与)と非ローディングドーズ(75mgを1日1回6日間反復経口投与)の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用(血小板活性化の抑制)を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30~40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった²¹⁾。

2. 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。本薬は中大脳動脈血栓モデル(ラット)²²⁾、動脈脈シャントモデル(ラット)²³⁾、冠状動脈閉塞の血流減少モデル(イヌ)²⁴⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル(ウサギ)²⁵⁾、ステント留置動脈脈シャントモデル(ウサギ)²⁶⁾において血栓形成を抑制し、中大脳動脈血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動脈脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

3. 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプP2Y₁₂に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する³¹⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンピンによる血小板凝集に対する本薬の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出されたADPによる血小板凝集²⁸⁾を抑制することに基づくと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

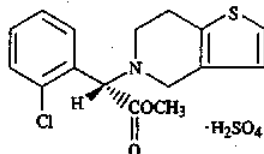
一般名: クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

化学名: (+)-(S)-Methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate monosulfate

分子式: C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量: 419.90

構造式:



性状: 本品は白色~微黄白色の粉末である。

本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)

又はジエチレングリコールにやや溶けやすく、アセトンに

溶けにくい。

本品は光によって徐々に褐色となる。

【包装】

ブラビックス錠25mg:

100錠 [10錠(PTP)×10]、140錠 [14錠(PTP)×10]、

500錠 [10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠 [14錠(PTP)×50]

ブラビックス錠75mg:

100錠 [10錠(PTP)×10]、140錠 [14錠(PTP)×10]、

500錠 [10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠 [14錠(PTP)×50]

【主要文献】

- 1) Diener, H. C., et al.: Lancet, 364(9431), 331, 2004 [PLV0057]
- 2) Mega, J. L., et al.: N. Engl. J. Med., 360(4), 354, 2009 [PLV1929]
- 3) Collet, J. P., et al.: Lancet, 373(9660), 309, 2009 [PLV1931]
- 4) Sibbing, D., et al.: Eur. Heart J., 30(8), 916, 2009 [PLV2082]
- 5) Giusti, B., et al.: Am. J. Cardiol., 103(6), 806, 2009 [PLV2122]
- 6) Simon, T., et al.: N. Engl. J. Med., 360(4), 363, 2009 [PLV1930]
- 7) 社内資料: クロピドグレルの推定代謝経路 [PLV-21]
- 8) 社内資料: 生物学的同等性試験 [PLV-22]
- 9) Savi, P., et al.: Thromb. Haemost., 72(2), 313, 1994 [PLV0010]
- 10) 社内資料: 代謝に関与する薬物代謝酵素 [PLV-43]
- 11) 社内資料: 薬物代謝酵素に及ぼす影響 [PLV-44]
- 12) 社内資料: ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 [PLV-42]
- 13) 社内資料: ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 [PLV-65]
- 14) 社内資料: 健康成人における薬物動態 [PLV-46]
- 15) Shugg, P. H., et al.: J. Clin. Pharmacol., 40(4), 396, 2000 [PLV0008]
- 16) Deray, G., et al.: Clin. Drug Invest., 16(4), 319, 1998 [PLV0009]
- 17) Furuta, T., et al.: Pharmacogenomics, 8(9), 1199, 2007 [PLV2794]
- 18) Fukuchi, Y., et al.: Cerebrovasc. Dis., 25(1-2), 40, 2008 [PLV1501]
- 19) 社内資料: 非ST上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験 [PLV-01]
- 20) 社内資料: 安定狭心症、陈旧性心筋梗塞に対する第Ⅲ相臨床試験
- 21) 社内資料: 動脈硬化性疾患に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-02]
- 22) 社内資料: 非ST上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-03]
- 23) Holmsen, H.: Eur. J. Clin. Invest., 24(Suppl 1), 3, 1994 [PLV0005]
- 24) 社内資料: 健康成人における連続投与試験 [PLV-05]
- 25) 社内資料: 健康成人における臨床薬理試験 [PLV-09]
- 26) Umemura, K., et al.: Thromb. Res., 80(3), 209, 1995 [PLV0006]
- 27) 社内資料: ラットにおける抗血栓作用 [PLV-15]
- 28) Yao, S. K., et al.: Circ. Res., 70(1), 39, 1992 [PLV0007]
- 29) Herbert, J. M., et al.: Thromb. Haemost., 80(3), 512, 1998 [PLV0321]
- 30) Hollopeter, G., et al.: Nature, 409(6817), 202, 2001 [PLV0015]
- 31) Savi, P., et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 283(2), 379, 2001 [PLV0004]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

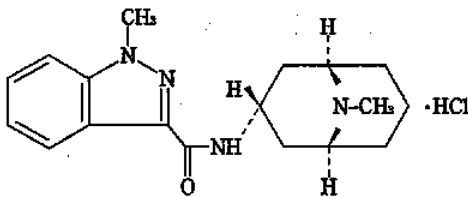
☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	カイトリル錠1mg, カイトリル錠2mg, カイトリル細粒0.4%
2	一 般 名	グラニセトロン塩酸塩
	本質・構造式	
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	カイトリル錠1mg 中にグラニセトロン塩酸塩1.12mg を含有する。 カイトリル錠2mg 中にグラニセトロン塩酸塩2.23mg を含有する。 カイトリル細粒0.4%の0.5g 分包中にグラニセトロン塩酸塩2.23mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	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。
6	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：今回追加)
7	備 考	本剤は、選択的セロトニン（5-HT ₃ ）受容体拮抗剤であり、今回、放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に関する効能効果について申請したものである。 「添付文書（案）」は、別紙として添付

規制区分：劇薬
 処方せん医薬品^{注1)}
 貯法：室温保存
 使用期限：3年(外箱に表示の
 使用期限内に使用
 すること)

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

カイトリル錠1mg
カイトリル錠2mg
カイトリル細粒0.4%
KYTRIL
 グラニセトロン塩酸塩製剤

	錠1mg	錠2mg	細粒0.4%
承認番号	20700AMY00171	20900AMY00268	21800AMX10062
薬価収載	1995年8月	1998年6月	2006年6月
販売開始	1995年8月	1998年6月	1995年8月
効能追加	××年×月	××年×月	××年×月
再審査結果	2004年3月	2004年3月	2004年3月



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	カイトリル錠1mg	カイトリル錠2mg	カイトリル細粒0.4%
有効成分・含有量	グラニセトロン塩酸塩 1.12mg (グラニセトロンとして1mg)	グラニセトロン塩酸塩 2.23mg (グラニセトロンとして2mg)	グラニセトロン塩酸塩 2.23mg(0.5g分包中) (グラニセトロンとして2mg)
添加物	ヒプロメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80		トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、乳糖水和物
色	白色		
剤形	三角形のフィルムコーティング錠		細粒剤
外形			—
識別コード	K1	K2	—
垂線	約7.1mm	約8.5mm	—
厚さ	約2.7mm	約3.7mm	—
重量	約103mg	約206mg	—

【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)

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

1. 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対して使用する場合は、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与に限り使用すること。
2. 本剤を放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)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こと。

【用法・用量】

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・用量に関する使用上の注意＞

1. 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対して使用する場合は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に投与し、癌化学療法各クールにおける本剤の投与期間は6日間を目安とする。
2. 本剤を放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対して使用する場合は、放射線照射の1時間前に投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
細粒剤(アスパルテームに関する注意)：
 フェニルケトン尿症の患者〔細粒剤はアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。〕
2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、本剤投与後観察を十分に行うこと。
 (2) 抗悪性腫瘍剤投与後、本剤の効果が不十分で悪心、嘔吐が発現した場合には、他の制吐療法(注射剤の投与等)を考慮すること。
3. 副作用
 承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例4,556例中158例(3.47%)に副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇18件(0.40%)、AST(GOT)上昇13件(0.29%)、肝機能障害13件(0.29%)、便秘11件(0.24%)、LDH上昇9件(0.20%)等であった。(再審査終了時)
 放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)では副作用発現頻度が明確となる試験等を国内では実施していない。
 (1) 重大な副作用
 ショック、アナフィラキシー様症状(以上頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(そう痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 (2) その他の副作用
 以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	2%未満 ^{注2)}
過敏症	発疹
精神神経系	頭痛
消化器	便秘
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱

注2) 発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果

注1) 任意一医師等の処方せんにより使用すること

に基づく。

4. 高齢者への投与

一般に、高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。なお、国内で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、65才以上の高齢者での副作用発現は112例中3例(発熱1例、頭痛2例)であった。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(2)ラットにおいて乳汁への移行がみられたとの報告があるので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの熱軟により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

がん原性

マウス及びラットに1、5、50mg/kgを2年間経口投与し対照群と比較した。マウスでは50mg/kg群の雄で肝細胞がん、50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。また、ラットでは5mg/kg以上群の雄及び50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。しかし、1mg/kg群(臨床用量の25倍に相当する)では、マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった。

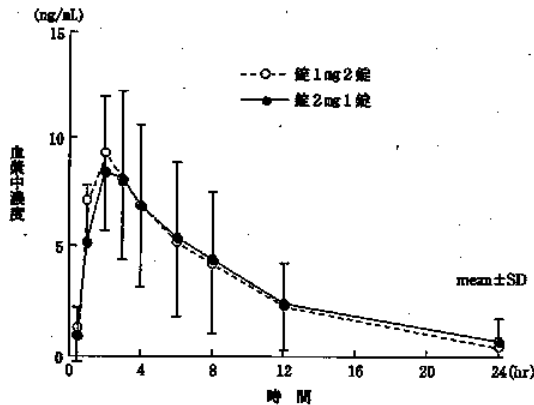
【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子20例にグラニセトロンとして2mg(錠1mgを2錠あるいは錠2mgを1錠)を単回経口投与したときの血漿中濃度は以下のとおりであった。

図 単回投与後の血漿中濃度



投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
1mg×2	1.85±0.59	9.91±3.33	5.05±2.11	79.48±48.83
2mg×1	2.05±0.69	9.05±3.52	5.29±3.34	79.61±50.00

mean±SD

2. 代謝

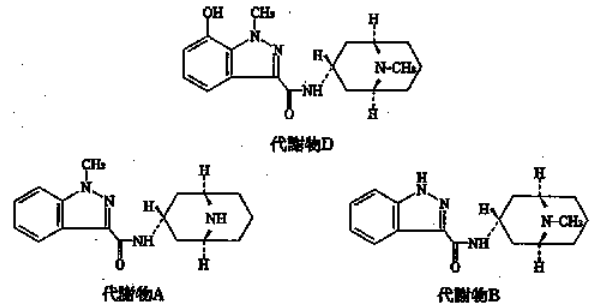
(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

1)主な代謝は、芳香環7位の水酸化(代謝物D)及びN-脱メチル化(代謝物A)であった。本剤0.1mg/kg投与時の血漿中濃度は、投与後0.5時間において遊離型及び抱合型を含め、グラニセトロン約49%、代謝物D約8%、代謝物A約5%、投与後24時間ではそれぞれ約16%、13%、6%であった。代謝物Bも認められた

が、24時間時に約4%であった。

2)ヒト肝ミクロゾームを用いて行なったin vitro試験の結果では、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている。



(2)代謝物の活性の有無

本剤の代謝物について、5-HT₂受容体に対する作用の有無をin vitro及びin vivoで検討したところ、代謝物D及びBは、本剤とほぼ同等の5-HT₂受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐に対しても制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。

3. 排泄

(1)排泄部位

主な排泄経路は腎臓。

(2)排泄率

健康成人に、グラニセトロンとして2mgを単回経口投与した際の尿中排泄を検討した。その結果、24時間後の累積排泄率(平均値)は、33.7%であった。²⁾

<外国人における成績(参考)>

排泄

健康成人(西欧人)に¹⁴C標識グラニセトロン塩酸塩0.1mg/kgを経口投与した際、168時間後の尿中及び糞中の累積排泄率はそれぞれ投与量の59%、38%であった。

【臨床成績】

臨床効果

二重盲検比較試験³⁾を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。^{4,5,11,12)}

抗悪性腫瘍剤投与1時間前にグラニセトロンとして2mgを投与した場合、有効率(有効以上)は83.7%(288/344例)であった。特に、シスプラチン投与前に投与した場合の有効率は81.3%(217/267例)、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与前に投与した場合は92.2%(71/77例)であった。

剤形別では、錠2mg(1mg2錠及び2mg1錠)を投与したときの有効率は82.6%(251/304例)、細粒2mgを投与したときの有効率は92.5%(37/40例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制

(1)シスプラチン誘発嘔吐抑制試験

フェレットにグラニセトロン塩酸塩を経口投与し、15分後にシスプラチン10mg/kgを静脈内投与したところ、グラニセトロン塩酸塩0.005mg/kg以上で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

(2)ドキシソルピシンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用

フェレットにドキシソルピシン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静脈内投与する15分前にグラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを経口投与したところ、嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

2. 作用機序の検討^{9,10)}

(1)各種受容体に対する親和性

ラット又はモルモット脳標本を用いて、各種受容体に対するグラニセトロン塩酸塩の親和性を検討したところ、本剤は5-HT₂受容体に対しては極めて高い親和性を示したが(Ki値=0.26nM)、5-HT₁(5-HT_{1A}、5-HT_{1B/C}、5-HT_{1C})、5-HT₂、ドパミンD₂、アドレナリンα₁、α₂及びβ、ベンゾジアゼピン、ピクロトキシン並びにヒスタミンH₁、オピオイドμ、κ及びδの各受容体に対する親和性はほとんど認められなかった(5-HT_{1C}受容体以外の受容体：Ki値>1000nM、5-HT_{1C}受容体：IC₅₀値>10000nM)。

(2)5-HT誘発徐脈に対する作用

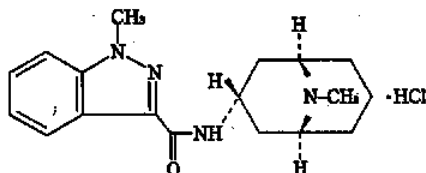
5-HTによる5-HT₂受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対する作用を麻酔ラットで検討したところ、グラニセトロン塩酸塩はこの反射を用量依存的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：グラニセトロン塩酸塩(Granisetron Hydrochloride)(JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₈H₂₄N₄O · HCl

分子量：348.87

性状：白色の粉末又は塊のある粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約291℃(分解)

【包装】

カイトリル錠1mg：20錠(PTP)

カイトリル錠2mg：10錠(PTP)

カイトリル細粒0.4%：0.5g×10包

【主要文献】

- 1) 工藤 忍, 他: 薬理と治療, 24: 1529, 1996
- 2) 岡田秀樹, 他: 薬理と治療, 21: 1771, 1993
- 3) 住永雅司, 他: 癌と化学療法, 20: 1211, 1993
- 4) 住永雅司, 他: 臨床医薬, 9: 1615, 1993
- 5) 松石英城, 他: 癌と化学療法, 20: 1339, 1993
- 6) 平岡 隆, 他: 癌と化学療法, 20: 1835, 1993
- 7) 加藤政和, 他: 臨床医薬, 9: 1925, 1993
- 8) 高橋康雄, 他: 臨床医薬, 9: 1401, 1993
- 9) Sanger, G. J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 159: 113, 1989
- 10) Blower, P. R.: Eur. J. Cancer, 26(Suppl. 1): 8, 1990
- 11) 高田 実, 他: 癌と化学療法, 24: 987, 1997
- 12) 吉谷徳夫, 他: 癌と化学療法, 24: 1141, 1997

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

登録商標



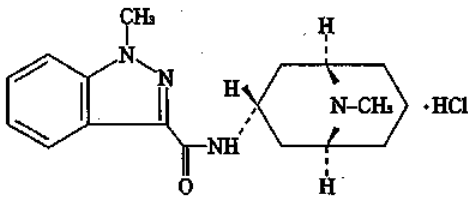
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

登録商標

©F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84007503

(新聞発表用)

1	販 売 名	カイトリル注1mg, カイトリル注3mg, カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL, カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL
2	一 般 名	グラニセトロン塩酸塩
	本質・構造式	
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	カイトリル注1mg, 1mL 中に, グラニセトロン塩酸塩1.12mg を含有する。 カイトリル注3mg, 3mL 中に, グラニセトロン塩酸塩3.35mg を含有する。 カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL, 50mL 中に, グラニセトロン塩酸塩3.35mg を含有する。 カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL, 100mL 中に, グラニセトロン塩酸塩3.35mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	<p>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。</p> <p><u>放射線照射に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐)</u> 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。</p> <p>(下線部: 今回追加)</p>
6	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: 今回追加)
7	備 考	本剤は, 選択的セロトニン (5-HT ₃) 受容体拮抗剤であり, 今回, 放射線照射に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐) に関する効能効果について申請したものである。 「添付文書 (案)」は, 別紙として添付

規制区分：劇薬
処方せん医薬品^(注1)
貯法：室温保存
使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

5-HT₂受容体拮抗型制吐剤

カイトリル注1mg

カイトリル注3mg

カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL

カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL

KYTRIL

グラニセトロン塩酸塩注射液

	注1mg	注3mg
承認番号	21700AMY00070	21700AMY00071
薬価収載	2005年6月	2005年6月
販売開始	2000年9月	1992年5月
効能追加	××年×月	××年×月
再審査結果	2006年3月	2006年3月

	バッグ3mg/50mL	バッグ3mg/100mL
承認番号	22200AMX00107	22100AMX02341
薬価収載	2010年5月	2010年5月
販売開始	2010年5月	2006年6月
効能追加	××年×月	××年×月
再審査結果	—	—



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	カイトリル注1mg		カイトリル注3mg	
	1mL中		3mL中	
成分・含有量 (1アンプル中)	有効成分	グラニセトロン塩酸塩 1.12mg (グラニセトロンとして 1mg)	グラニセトロン塩酸塩 3.35mg (グラニセトロンとして 3mg)	
	添加物	クエン酸水和物 2mg、 塩化ナトリウム 9mg、 pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム 27mg、 pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	
性状	無色澄明の液			
剤形	注射剤(無色透明アンプル)			

販売名	カイトリル点滴静注 バッグ3mg/50mL		カイトリル点滴静注 バッグ3mg/100mL	
	50mL中		100mL中	
成分・含有量 (1バッグ中)	有効成分	グラニセトロン塩酸塩 3.35mg (グラニセトロンとして 3mg)	グラニセトロン塩酸塩 3.35mg (グラニセトロンとして 3mg)	
	添加物	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム ^{注2)} 450mg、 pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	クエン酸水和物 6mg、 塩化ナトリウム ^{注2)} 900mg、 pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	
性状	無色澄明の液			
剤形	注射剤(バッグ)			

注2)塩化ナトリウム濃度 0.9%w/v

＜注射液のpHと浸透圧比＞

単位・容量	pH	浸透圧比
3mg/3mL	5.0~7.0	約1(生理食塩液に対する比)
3mg/50mL	5.0~7.0	約1(生理食塩液に対する比)
3mg/100mL	5.0~7.0	約1(生理食塩液に対する比)

【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)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対して使用する場合は、強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与に限り使用すること。
2. 本剤を放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)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こと。

【用法・用量】

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。
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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
バッグ品(生理食塩液に関する注意)：
①心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
②腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、本剤投与後観察を十分に行うこと。
3. 副作用
承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例11,852例中323例(2.73%)に副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇43件(0.36%)、肝機能障害31件(0.26%)、AST(GOT)上

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

昇28件(0.24%)、頭痛26件(0.22%)、発熱24件(0.20%)等であった。(再審査終了時)

放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)では副作用発現頻度が明確となる試験等を国内では実施していない。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(以上頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(そう痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	0.1~2%未満 [※]	0.1%未満 [※]
過敏症	発疹	発赤
精神神経系	頭痛	めまい、不眠
循環器		頻脈
消化器		便秘、下痢、腹痛、胃もたれ感
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常	
その他	発熱	全身けん怠感、顔面潮紅

注3)発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

4. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(2)ラットにおいて乳汁への移行がみられたとの報告があるので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

6. 小児等への投与

(1)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)

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(2)放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

アンプル品及びバッグ品共通(調製時):

フロセミド注の原液及びブリアゼラム注との配合は沈殿が生じる場合があるので、避けること。

アンプル品(調製時):

アンプルカット時には、異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

バッグ品(投与時):

患者の体重による適正な用量を遵守すること。

8. その他の注意

がん原性

マウス及びラットに1、5、50mg/kgを2年間経口投与し対照群と比較した。マウスでは50mg/kg群の雄で肝細胞がん、50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。また、ラットでは5mg/kg以上群の雄及び50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。しかし、1mg/kg群(臨床用量の25倍に相当する)では、マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった。

【薬物動態】

<日本人における成績>

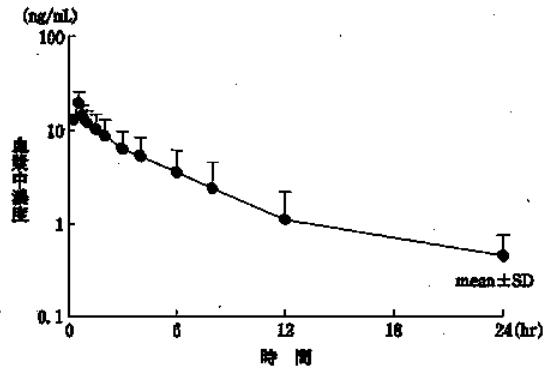
1. 血中濃度

(1)単回静脈内点滴投与^D

健康成人男子6例にグラニセトロンとして40μg/kgを30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、

以後2相性に消失した。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



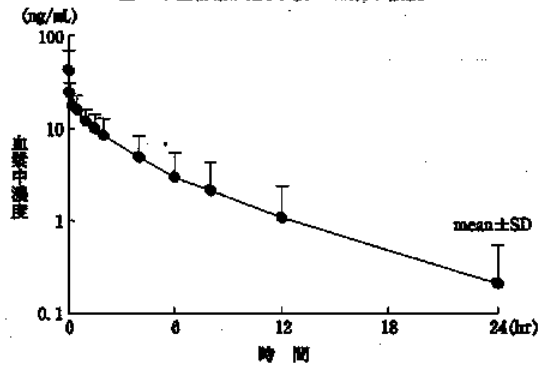
投与量 (μg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2β} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	V _d (L/kg)
40	19.48±6.05	3.14±1.20	63.06±36.54	3.30±1.22

mean±SD

(2)単回静脈内投与²⁾

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40μg/kgを2分間かけて静脈内投与した。血漿中濃度は投与後5分で最高値に達し、以後2相性に消失した。

図 単回静脈内投与後の血漿中濃度



投与量 (μg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	V _d (L/kg)
40	42.77±22.33	3.18±1.57	64.99±39.60	2.18±0.60

mean±SD

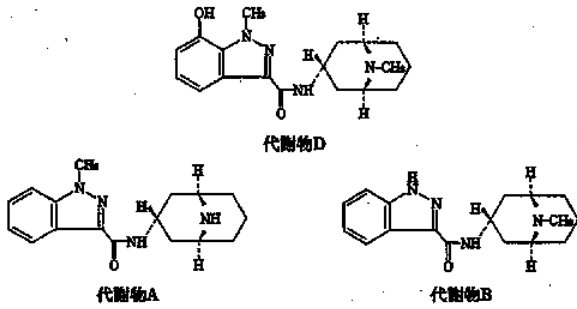
2. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 肝臓

1)本剤は水酸化及び脱メチル化の代謝を受け、主な代謝は芳香環7位の水酸化(代謝物D)であり、グラニセトロン40及び80μg/kg投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度(C_{max})は未変化グラニセトロンのC_{max}の1/6~1/8であった。尿中代謝物排泄量は、いずれの投与量においても代謝物Dの遊離型及び結合型が主要であり、40μg/kg投与時でそれぞれ投与量の14.5%及び6.4%であった。代謝物A及びBも認められたが、いずれも投与量の4%以下であった。尿中代謝物の存在比は各投与量間で差は認められなかった。

2)ヒト肝ミクロソームを用いて行なったin vitro試験の結果では、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている。



(2) 代謝物の活性の有無

本剤の代謝物について、5-HT₂受容体に対する作用の有無をin vitro及びin vivoで検討したところ、代謝物D及びBは、本剤とはほぼ同程度の5-HT₂受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐に対しても制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。

3. 排泄

(1) 排泄部位

主な排泄経路は腎臓。

(2) 排泄率

1) 単回静脈内点滴投与¹⁾

健康成人男子6例に、グラニセトロンとして40 μg/kgを30分かけて静脈内点滴投与した際の尿中排泄を調べた。その結果、未変化体の平均排泄率は以下のとおりであった。

時間(hr)	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	24~48
排泄率	7.6%	2.1%	1.9%	2.1%	1.8%	1.0%

2) 単回静脈内投与²⁾

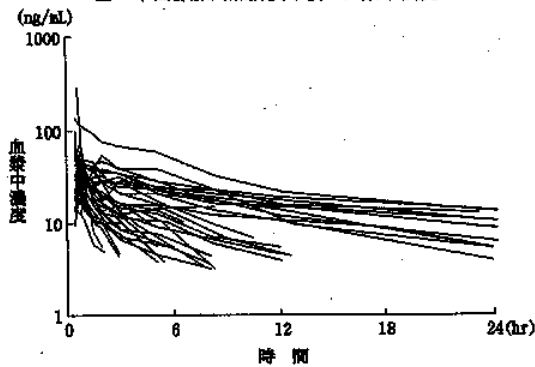
健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 μg/kgを約2分間かけて静脈内投与した際の48時間後までの尿中未変化体排泄率は11.04%であった。

〈外国人における成績(参考)〉

血中濃度

欧米人小児癌患者(2~16歳、36例)にグラニセトロンとして40 μg/kgを30分かけて静脈内点滴投与した。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後速やかに消失した(各患者の採血時間が異なるため、血中濃度推移は個々の患者ごとに示し、薬物動態学的パラメータも中央値と最小-最大で示した)。

図 単回静脈内点滴投与後の血漿中濃度



投与量 (μg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	43.1 (14.3~276) n=36	5.63 (0.9~21.1) n=27	185 (43.7~781) n=22	1.34 (0.541~2.71) n=22

中央値(最小-最大)

【臨床成績】

1. 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制

(1) 成人の成績

二重盲検比較試験³⁾および一般臨床試験⁴⁾の概要は次のとおりである。

抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与により発現した悪心、嘔吐に対しグラニセトロンとして40 μg/kgを点滴静注したところ、有効率(有効以上)は86.6%(71/82例)であった。また、抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前にグラニセトロンとして40 μg/kgを点滴静注した場合の有効率(有効以上)は83.3%(100/120例)であった。

(2) 小児の成績

一般臨床試験⁵⁾の概要は次のとおりである。

抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前にグラニセトロンとして40 μg/kgを点滴静注したところ、有効率(嘔吐なし)は73.0%(119/163例)であり、また、有効率(嘔吐2回以内)は85.3%(139/163例)であった。

2. 放射線照射誘発嘔吐の抑制

一般臨床試験⁷⁾の概要は次のとおりである。

放射線全身照射30分前にグラニセトロンとして40 μg/kgを点滴静注したところ、著効率(嘔吐なし)は54.4%(37/68例)であり、また、有効率(嘔吐2回以内)は77.9%(53/68例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制⁸⁾

(1) シスプラチン誘発嘔吐抑制試験

フェレットにグラニセトロン塩酸塩を静注し、15分後にシスプラチン10mg/kgを静注したところ、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kg以上で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

(2) シスプラチン誘発嘔吐に対する制吐作用

フェレットにシスプラチン10mg/kgを静注し、嘔吐を生じさせて、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを静注したところ、嘔吐は投与後60秒以内に抑制された。

(3) ドキソルピシンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用

フェレットにドキソルピシン6 mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する30分前及び30分後の2回、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを静注したところ、嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

2. 放射線照射誘発嘔吐の抑制

放射線全身照射誘発嘔吐に対する作用

フェレットにグラニセトロン塩酸塩を静注し、15分後に放射線全身照射を行ったところ、グラニセトロン塩酸塩0.05mg/kg以上で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間の有意な延長が認められた。

3. 作用機序の検討^{9),10)}

(1) 各種受容体に対する親和性

ラット又はモルモット脳標本を用いて、各種受容体に対するグラニセトロン塩酸塩の親和性を検討したところ、本剤は5-HT₂受容体に対しては極めて高い親和性を示したが(K_i値=0.26nM)、5-HT₁(5-HT_{1A}、5-HT_{1B/C}、5-HT_{1C})、5-HT₂、ドパミンD₂、アドレナリンα₁、α₂及びβ、ベンゾジアゼピン、ピクロトキシン並びにヒスタミンH₁、オピオイドμ、κ及びδの各受容体に対する親和性はほとんど認められなかった(5-HT_{1C}受容体以外の受容体: K_i値>1000nM、5-HT_{1C}受容体: IC₅₀値>10000nM)。

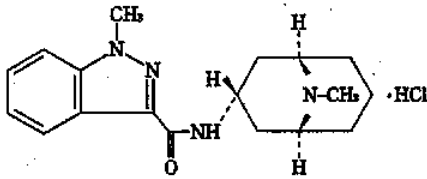
(2) 5-HT誘発徐脈に対する作用

5-HTによる5-HT₂受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対する作用を麻酔ラットで検討したところ、グラニセトロン塩酸塩はこの反射を用量依存的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：グラニセトロン塩酸塩(Granisetron Hydrochloride)(JAN)
化学名：1-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-
1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride

構造式：



分子式：C₂₃H₂₄N₄O · HCl

分子量：348.87

性状：白色の粉末又は塊のある粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約291℃(分解)

【取扱上の注意】

バッグ品：

1. 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
また、開封後は速やかに使用すること。
2. 次の場合には使用しないこと。
 - 1) 外袋が破損しているときや内側に液滴が認められるとき。
 - 2) 内容液が着色又は混濁しているとき。
3. 残液は使用しないこと。
4. 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

【包装】

カイトリル注 1mg：1 mg/1 mL×5 アンプル

カイトリル注 3mg：3 mg/3 mL×5 アンプル

カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL：3 mg/50mL×20袋

カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL：3 mg/100mL×10袋

【主要文献】

- 1) 熊倉博之, 他：臨床医薬 6(Suppl. 5)：25, 1990
- 2) 小柳純子, 他：臨床医薬 6(Suppl. 5)：35, 1990
- 3) 古江 尚, 他：臨床医薬 6(Suppl. 5)：63, 1990
- 4) 仁井谷久鶴, 他：臨床医薬 6(Suppl. 5)：87, 1990
- 5) 町田豊平, 他：臨床医薬 6(Suppl. 5)：107, 1990
- 6) 社内資料：小児領域での検討(1999)
- 7) 岡本真一郎, 他：今日の移植 12：437, 1999
- 8) Bermudez, J., et al. : Br. J. Cancer 58：644, 1988
- 9) Sanger, G. J., et al. : Eur. J. Pharmacol. 159：113, 1989
- 10) Blower, P. R. : Eur. J. Cancer 26(Suppl. 1)：8, 1990

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

©P. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
84009217/84009238