

\* 規制区分：劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
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-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤

**カイトリル<sup>®</sup> 注 1mg**  
**カイトリル<sup>®</sup> 注 3mg**  
**KYTRIL<sup>®</sup>**

塩酸グラニセトロン注射液

	注 3mg	注 1mg
** 承認番号	21700AMY00071	21700AMY00070
** 薬価収載	薬価基準収載	薬価基準収載
販売開始	1992年5月	2000年9月
効能追加	2000年7月	—
再審査結果	2003年11月	2003年11月



Roche ロシュ グループ

### 【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
成分・含有量 (1アン プル中)	1 mL中	3 mL中
	塩酸グラニセトロン 1.12mg (グラニセトロンとして 1mg)	塩酸グラニセトロン 3.35mg (グラニセトロンとして 3mg)
添 加 物	クエン酸 2mg 等張化剤、pH調整剤 2 成分	クエン酸 6mg 等張化剤、pH調整剤 2 成分
性 状	無色澄明の液	
剤 形	注射剤(無色透明アンプル)	

### ＜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 (0.9%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】

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。

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. 放射線全身照射(TBI)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。投与期間は4日間を目安とする。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- (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)の投与の場合に限り使用すること。
- (2)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. 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10,933例中305例(2.79%)に副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇43件(0.39%)、肝機能障害31件(0.28%)、AST(GOT)上昇28件(0.26%)、頭痛26件(0.24%)、発熱23件(0.21%)等であった。(再審査終了時及び効能・効果、用法・用量の追加承認時)

このうち、追加承認時は安全性評価対象例235例中9例(3.83%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇4件(1.70%)、ALT(GPT)上昇3件(1.28%)等であった。

#### (1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状(掻痒感、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

	0.1~2%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注2)</sup>	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	胃もたれ感、腹痛、下痢
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常	
その他	発熱、全身倦怠感	顔面潮紅

注2)投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 3. 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。

#### 4. 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。

## 5. 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)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)  
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)。

## 6. 適用上の注意

### 調製時：

- (1)フロセミド注の原液及びジアゼパ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。
- (2)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。

## 7. その他の注意

### (1)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群の雌で肝細胞腺腫の増加がみられた。また、ラットでは5 mg/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、1 mg/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】

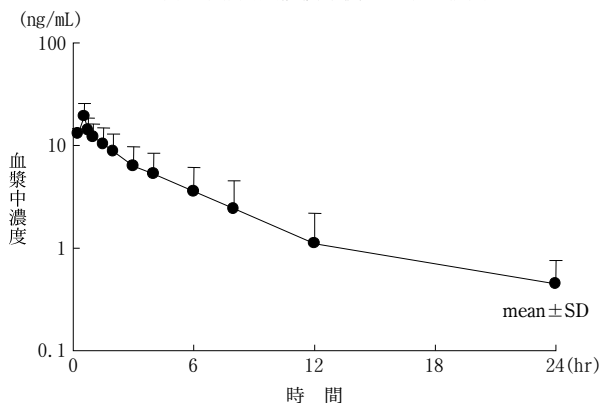
### <日本人における成績>

#### 1. 血中濃度

##### (1)単回静脈内点滴投与<sup>1)</sup>

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。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



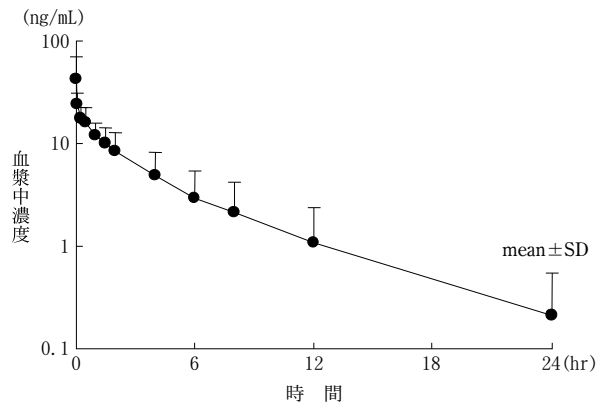
投与量 (µg/kg)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	19.48 ± 6.05	3.14 ± 1.20	63.06 ± 36.54	3.30 ± 1.22

mean ± SD

##### (2)単回静脈内投与<sup>2)</sup>

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 µg/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)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Vd (L/kg)
40	42.77 ± 22.33	3.18 ± 1.57	64.99 ± 39.60	2.18 ± 0.60

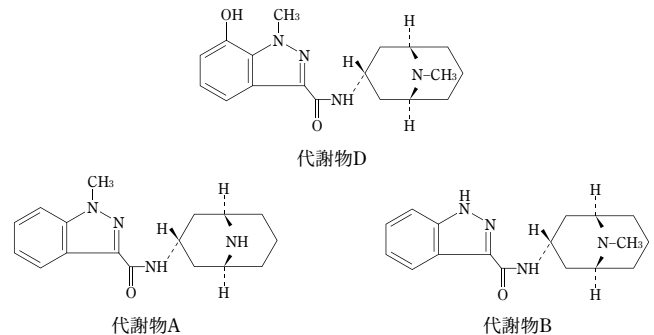
mean ± SD

## 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80 µg/kg投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度(Cmax)は未変化グラニセトロンのCmax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の遊離型及び抱合型が主要であり、40 µg/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)ヒト肝マイ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-HT<sub>3</sub>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、本剤とほぼ同程度の5-HT<sub>3</sub>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<sup>1)</sup>

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検討した。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%

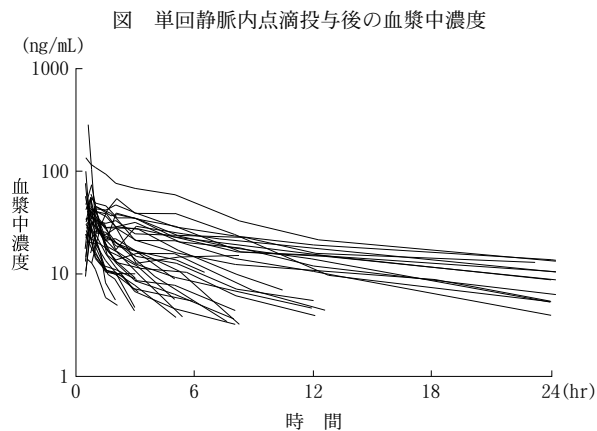
#### 2)単回静脈内投与<sup>2)</sup>

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 $\mu$ g/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)。



投与量 ( $\mu$ g/kg)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng $\cdot$ 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<sup>3)</sup>および一般臨床試験<sup>4,5)</sup>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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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<sup>6)</sup>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 $\mu$ g/kgを点滴静注したところ、著効率(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<sup>7)</sup>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 $\mu$ g/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<sup>8)</sup>

#### (1)シスプラチン誘発嘔吐抑制試験

フェレットに塩酸グラニセトロンを静注し、15分後にシスプラチン10mg/kgを静注したところ、塩酸グラニセトロン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、塩酸グラニセトロン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を静注する30分前及び30分後の2回、塩酸グラニセトロン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

フェレットに塩酸グラニセトロンを静注し、15分後に放射線全身照射を行ったところ、塩酸グラニセトロン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<sup>9,10)</sup>

### (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塩酸グラニセトロンの親和性を検討したところ、本剤は5-HT<sub>3</sub>受容体に対しては極めて高い親和性を示したが(K<sub>i</sub>値=0.26nM)、5-HT<sub>1</sub>(5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B/C</sub>、5-HT<sub>1C</sub>)、5-HT<sub>2</sub>、ドパミンD<sub>2</sub>、アドレナリン $\alpha$ <sub>1</sub>、 $\alpha$ <sub>2</sub>及び $\beta$ 、ベンゾジアゼピン、ピクロトキシン並びにヒスタミンH<sub>1</sub>、オピオイド $\mu$ 、 $\kappa$ 及び $\delta$ 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<sub>1C</sub>受容体以外の受容体:K<sub>i</sub>値>1000nM、5-HT<sub>1C</sub>受容体:IC<sub>50</sub>値>10000nM)。

### (2)5-HT誘発徐脈に対する作用

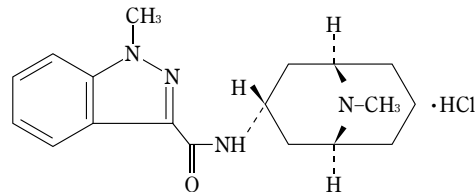
5-HTによる5-HT<sub>3</sub>受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対する作用を麻酔ラットで検討したところ、塩酸グラニセトロンはこの反射を用量依存的に抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: 塩酸グラニセトロン(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: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O $\cdot$ HCl

分子量: 348.87

性状: 白色~微黄色の粉末また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 $^{\circ}$ C(分解)

## 【包装】

カイトリル注 3mg: 3mg/3mL $\times$ 5アンプル

カイトリル注 1mg: 1mg/1mL $\times$ 5アンプル

## 【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) 仁井谷久暢, 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
- 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】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

\* 製造販売元



ロシュグループ

**中外製薬株式会社**  
東京都中央区八重洲2-1-6

®登録商標

84003421