

貯 法：室温保存
有効期間：3年
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤
グラニセトロン塩酸塩製剤

グラニセトロン 静注液 1mg「明治」
グラニセトロン 静注液 3mg「明治」
グラニセトロン 点滴静注液 3mgバッグ「明治」
GRANISETRON Intravenous solution, Intravenous solution Bag「MEIJI」

	承認番号	販売開始
アンプル1mg	21900AMX00405000	2007年7月
アンプル3mg	21900AMZ00009000	2007年7月
バッグ3mg	22100AMX00254000	2009年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
グラニセトロン 静注液 1mg「明治」	1アンプル(1mL)中 グラニセトロン塩酸塩 1.12mg(グラニセトロンと して1mg)	1アンプル(1mL)中 クエン酸水和物2mg 等張化剤、pH調整剤
グラニセトロン 静注液 3mg「明治」	1アンプル(3mL)中 グラニセトロン塩酸塩 3.35mg(グラニセトロンと して3mg)	1アンプル(3mL)中 クエン酸水和物6mg 等張化剤、pH調整剤

販売名	有効成分	添加剤
グラニセトロン 点滴静注液 3mg バッグ「明治」	1バッグ(100mL)中 グラニセトロン塩酸塩 3.35mg(グラニセトロンと して3.00mg)	1バッグ(100mL)中 塩化ナトリウム ^{注)} 900mg クエン酸水和物6mg pH調整剤

注)塩化ナトリウム濃度 0.9w/v%

3.2 製剤の性状

販売名	形状	色	pH	浸透圧比 (日局生理食塩 液対比)
グラニセトロン 静注液 1mg「明治」	注射液	無色澄明	5.0～7.0	約1
グラニセトロン 静注液 3mg「明治」				

販売名	形状	色	pH	浸透圧比 (日局生理食塩 液対比)
グラニセトロン 点滴静注液 3mg バッグ「明治」	注射液	無色澄明	5.0～7.0	約1

*4. 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)
○術後の消化器症状(悪心、嘔吐)

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
5.2 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。

*6. 用法・用量

- 〈アンプル〉
〈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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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。

〈術後の消化器症状(悪心、嘔吐)〉

通常、成人にはグラニセトロンとして1回1mgを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。ただし、1日3mgまでとする。

〈バッグ〉

〈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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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。

〈術後の消化器症状(悪心、嘔吐)〉

通常、成人にはグラニセトロンとして1回1mg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3mgまでとする。

7. 用法・用量に関連する注意

〈製剤共通〉

7.1 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。

*7.2 術後の消化器症状に対して使用する場合は、患者背景や術式等を考慮し、術前から術後の適切なタイミングで投与すること。

〈バッグ〉

7.3 静脈内に点滴注射する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓、循環器系機能障害のある患者

〈バッグ〉(生理食塩液に関する注意)

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。

9.1.2 消化管通過障害の症状のある患者

本剤投与後観察を十分に行うこと。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。

9.2 腎機能障害患者

〈バッグ〉(生理食塩液に関する注意)

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。

9.5 妊婦

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。妊娠前及び妊娠初期投与(ラット、0.1～6.0mg/kg皮下)、胎児の器官形成期投与(ラット、0.3～9.0mg/kg静注、ウサギ、0.3～3.0mg/kg静注)、周産期及び授乳期投与(ラット、0.1～6.0mg/kg皮下)の各試験において、雌雄の生殖能、次世代児の発育・生殖能に影響はなく、催奇性もみられなかった^{1,2)}。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳中のラットに¹⁴C標識グラニセトロン塩酸塩3mg/kgを静脈内投与し、乳児に哺乳させた際の乳児の胃(乳汁を含む内容物)中の放射能を測定したところ、投与量の0.5%以下であった³⁾。

*9.7 小児等

〈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)〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)、術後の消化器症状(悪心、嘔吐)〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 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
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) MAO阻害剤 等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス等)があらわれるおそれがある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(痒痒感、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。

11.2 その他の副作用

種類\頻度	0.1～2%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤
精神神経系	不眠	めまい、頭痛
循環器	頻脈	
消化器	便秘、胃もたれ感	下痢、腹痛
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈バッグ〉

14.1.1 次の場合には使用しないこと。

- ・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。
- ・内容液が着色又は混濁しているとき。

14.1.2 残液は使用しないこと。

14.1.3 輸液セットの針はゴム栓の穿刺位置に、まっすぐに刺すこと。斜めに刺すと針がプラスチックバッグの首部を貫通し、液漏れを起こすことがある。

14.1.4 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈アンブル〉

本剤を静注する場合は、緩徐に投与すること。

〈バッグ〉

患者の体重による適正な用量を遵守すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人における成績

(1) 単回静脈内点滴投与

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^{4,5)}。

投与量 (μg/kg)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (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±S.D.

(2) 単回静脈内投与

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⁶⁾。

投与量 (μg/kg)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
40	42.77±22.33	3.18±1.57	64.99±39.60

Mean±S.D.

16.1.2 外国人における成績(参考)

欧米人小児癌患者(2～16歳、36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た(各患者の採血時間が異なるため、薬物動態学的パラメータは中央値と最小～最大で示した)⁷⁾。

投与量 (μg/kg)	Cmax (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)

16.1.3 生物学的同等性試験

グラニセトロン静注液3mg「明治」とカイトリル注3mgを、クロスオーバー法によりそれぞれグラニセトロンとして40μg/kg健康成人男子(n=18)に30分かけて絶食下单回点滴静脈内投与したときの血漿中グラニセトロン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

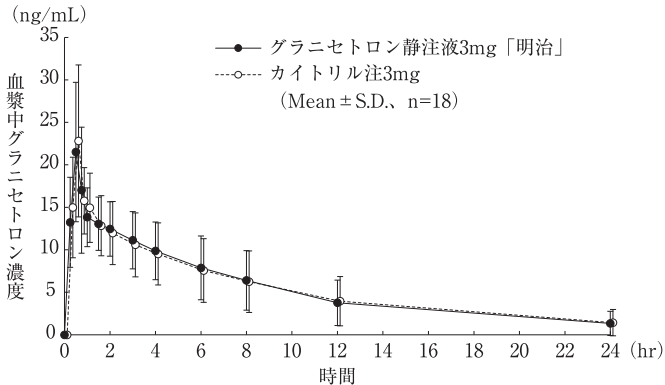


図 絶食下单回点滴静脈内投与時の血漿中グラニセトロン濃度推移
表 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ
		AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
グラニセトロン 静注液3mg「明治」	18	133.06±59.89	23.40±9.25	6.06±2.91
カイトリル注3mg	18	133.34±64.03	23.78±8.11	6.36±3.79

Mean±S.D.

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

16.4.1 代謝部位

肝臓⁹⁾

16.4.2 代謝経路

グラニセトロン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位の水酸化である。
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⁹⁾。

16.4.3 尿中代謝物

尿中代謝物は、7-hydroxyの遊離型及び抱合型が主であり、N'9-desmethyl及びN1-desmethylも認められた¹⁰⁾。

16.5 排泄

16.5.1 排泄部位

主な排泄経路は腎臓¹⁰⁾。

16.5.2 排泄率

(1) 単回静脈内点滴投与

健康成人男子6例に、グラニセトロンとして40 μ g/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、グラニセトロンの平均排泄率は以下のとおりであった⁴⁾。

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

健康成人男子11例にグラニセトロンとして40 μ g/kgを約2分間かけて静脈内投与した際の48時間後までの尿中グラニセトロン排泄率は11.04%であった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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¹¹⁾及び一般臨床試験^{12,13)}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 μ 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 μ 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¹⁴⁾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 μ 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。副作用は、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件であった。

17.1.2 放射線照射誘発嘔吐の抑制

一般臨床試験¹⁵⁾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 μ 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。副作用は、血中ナトリウム低下、好酸球増多、リンパ球減少、単球減少、GOT上昇、GPT上昇及びビリルビン値上昇が各1件であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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、グラニセトロン塩酸塩は5-HT₃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 α_1 、 α_2 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(K_i 値>1000nM)¹⁶⁾。

18.1.2 5-HT誘発徐脈に対する作用

5-HTによる5-HT₃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¹⁷⁾。

18.2 抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制

18.2.1 シスプラチン誘発嘔吐の抑制

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^{18,19)}。

18.2.2 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30秒以内に抑制された¹⁸⁾。

18.2.3 ドキソルビ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ビシン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、グラニセトロン塩酸塩0.5mg/kgを静注したところ、嘔吐回数の減少及び嘔吐潜伏時間の延長が認められた¹⁸⁾。

18.3 放射線照射誘発嘔吐の抑制

18.3.1 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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グラニセトロン塩酸塩(Granisetron Hydrochloride)

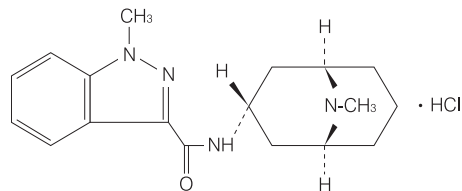
化学名：1-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride

分子式：C₁₈H₂₄N₄O・HCl

分子量：348.87

性状：グラニセトロン塩酸塩は白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。
本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

〈バッグ〉

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。

22. 包装

〈グラニセトロン静注液1mg「明治」〉

5ガラスアンプル

〈グラニセトロン静注液3mg「明治」〉

5プラスチックアンプル

〈グラニセトロン点滴静注液3mg「明治」〉

10バッグ

23. 主要文献

- 1) Baldwin, J. A., et al.: 基礎と臨床. 1990; 24(10): 5043-5053
- 2) Baldwin, J. A., et al.: 基礎と臨床. 1990; 24(10): 5055-5069
- 3) Haddock, R. E., et al.: 基礎と臨床. 1990; 24(13): 6821-6843
- 4) 熊倉博之ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 25-34
- 5) 小柳純子ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 3-24
- 6) 小柳純子ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 35-47
- 7) 欧米人小児癌患者及び成人癌患者における薬物動態(カイトリル注射液: 2000年7月3日承認、申請資料概要へ2.2-1)
- 8) 社内資料: グラニセトロン静注液3mg「明治」の健康成人における薬物動態の検討
- 9) Bloomer, J. C., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 38: 557-566
- 10) Clarke S. E., et al.: Xenobiotica. 1994; 24(11): 1119-1131
- 11) 古江 尚ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 63-86
- 12) 仁井谷久暢ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 87-105
- 13) 町田豊平ほか: 臨床医薬. 1990; 6(Suppl.5): 107-120
- 14) 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(カイトリル注射液: 2000年7月3日承認、申請資料概要ト.1)
- 15) 岡本真一郎ほか: 今日の移植. 1999; 12: 437-444
- 16) Blower, P.R.: Eur.J.Cancer. 1990; 26(Suppl.1): S8-S11
- 17) Sanger, G.J., et al.: Eur.J.Pharmacol. 1989; 159: 113-124
- 18) Bermudez, J., et al.: Br.J.Cancer. 1988; 58: 644-650
- 19) シスプラチン誘発嘔吐に対する作用(カイトリル注射液: 2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1-1)
- 20) 全身X線照射誘発嘔吐に対する作用(カイトリル注射液: 2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1-1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16