

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該当するものにチェックする。）	☒ 学会 （学会名； 日本麻酔科学会 ） ☐ 患者団体 （患者団体名； ） ☐ 個人 （氏名； ）	
要望する 医薬品	成 分 名 （一 般 名）	グラニセトロン塩酸塩
	販 売 名	カイトリル注 1mg、同注 3mg 同点滴静注バッグ 3mg/50mg、同点滴静注バッグ 3mg/100mg
	会 社 名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	（選定理由）
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	術後の悪心、嘔吐
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	予防 通常、成人にはグラニセトロンとして麻酔開始時もしくは終了直前に 30 秒かけて 1mg 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。 治療 通常、成人にはグラニセトロンとして術後の悪心、嘔吐発生時 30 秒かけて 1mg 静注又は点滴静注する。一日の最大使用量を 3mg までとする。

	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 <u>100 万</u> 人 <推定方法> 厚生労働省 医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況(2011年) 手術等の実施状況より、全身麻酔患者数:年間約 245 万人。そのうち、術後の悪心、嘔吐の発現率として 40%¹⁾と見積もった。	
国内の承 認 内 容 (適応外 薬のみ)	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。	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。複	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 術後の悪心、嘔吐は全身麻酔より覚醒した後にしばしばみられる不快な症状であり、その発現は患者にとって苦痛と不快感を与え、医学的側面においても様々な問題を抱えている²⁾³⁾。担癌患者を対象とした本邦での前向き実態調査の結果、術後の悪心、嘔吐の発現率は 40%程度¹⁾と推測されており、術後疼痛よりも術後の悪心、嘔吐の方を苦痛と感じる患者も多い⁴⁾⁵⁾。術後の悪心、嘔吐の発生は生死にかかわるような重篤な副	

数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)

作用ではないため、比較的軽視されるが、患者によっては術後痛より苦痛となる場合もある⁶⁾⁷⁾。また、術後の悪心、嘔吐に伴う体動による術後創部痛の増強や、早期離床を妨げるなど、患者が被る不利益は大きい⁷⁾⁸⁾。

国内で、術後の麻酔科外来を受診した患者に行ったアンケートにより、麻酔後合併症の有無と麻酔満足度との関係を検討した報告がある。それによると、全身麻酔による術後の悪心、嘔吐は27.4%に発生し、不満率は5.8%であり、全身麻酔の不満因子の1つであることが確認された⁹⁾。

麻酔後合併症の発生と不満評価との関係⁹⁾

麻酔後合併症	発生率 (%)	不満率 (%)	単変量解析	
			オッズ比	P値
術後ICU管理	8.0	3.7	0.93	0.7239
術前記憶欠如	26.1	2.7	0.92	0.6591
抜管記憶	6.1	11.2	3.96	<0.0001***
術中覚醒	0.2	69.2	61.19	<0.0001***
術後精神障害	13.5	5.0	1.52	0.0239
歯牙損傷	1.8	6.7	2.06	0.0402
咽頭痛	38.8	4.5	1.50	0.0049
嚔声	37.9	4.6	1.70	<0.0001
術後嘔心・嘔吐	27.4	5.8	2.07	<0.0001**
術後痛	40.6	5.1	1.73	<0.0001
硬麻・脊麻関連				
穿刺時痛	21.5	9.2	2.32	<0.0001
強い	5.9	16.3	4.42	<0.0001***
弱い	15.6	6.6	1.61	0.0339
硬膜穿刺後頭痛	2.4	22.6	6.09	<0.0001**
術後下肢神経症状	2.5	12.2	2.63	0.0082*

***：麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.0001

**：麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.001

*：麻酔後合併症で調整したオッズ比が P<0.01

海外でも、Myles らは、麻酔に対する不満因子として、術中覚醒(58.3%)、術後痛(10.0%)、術後の悪心、嘔吐(7.3%)が大きな因子であると報告しており¹⁰⁾、術後の悪心、嘔吐は、国内、海外を問わず、麻酔に対する不満の主な原因の一つとなっている。このように、術後の悪心、嘔吐は、手術後の患者の日常生活に大きな影響を与えるものと考え、「ウ」を選択した。

2. 医療上の有用性

☐ ア 既存の療法が国内にない

☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

	海外のガイドライン^{11,12)}において術後の悪心、嘔吐予防の重要性が指摘されており、グラニセトロンは術後の悪心、嘔吐に対する標準使用薬である。本邦においても欧米と同様に術後の悪心・嘔吐に呈する患者は多いが¹⁾、国内にて術後の悪心、嘔吐の予防に効能・効果を有するセロトニン受容体拮抗薬等はなく、術後の悪心、嘔吐リスクの高い患者に対する有効な薬剤がない。国内外の術後の悪心、嘔吐の発現状況及びそのリスク因子は類似¹⁾³⁾¹³⁾しており、海外で有効性及び安全性が確認された本剤は本邦においても期待できると考える。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☒ 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)					
	米国 ¹⁴⁾	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td><td>KYTRIL (Roche)</td></tr> <tr> <td>効能・効果</td><td> 高用量シスプラチンを含む嘔吐を引き起こす抗がん剤治療の初期および反復投与に関連する悪心および嘔吐の予防 <u>成人における術後の悪心、嘔吐予防及び治療。他の制吐剤と同様に、悪心及び嘔吐が手術後に起こることがほとんど期待できない患者には、日常の予防は推奨されない。術後期間中に悪心、嘔吐を避けなければならない患者では、術後の悪心、嘔吐の発生率が低い場合でもカイトリル注射が推奨される。</u> </td></tr> <tr> <td>用法・用量</td><td> ・化学療法による悪心、嘔吐の予防 KYTRIL 注射の推奨用量は、化学療法開始前の 30 分以内に静脈内に投与される 10mcg/kg </td></tr> </table>	販売名 (企業名)	KYTRIL (Roche)	効能・効果	高用量シスプラチンを含む嘔吐を引き起こす抗がん剤治療の初期および反復投与に関連する悪心および嘔吐の予防 <u>成人における術後の悪心、嘔吐予防及び治療。他の制吐剤と同様に、悪心及び嘔吐が手術後に起こることがほとんど期待できない患者には、日常の予防は推奨されない。術後期間中に悪心、嘔吐を避けなければならない患者では、術後の悪心、嘔吐の発生率が低い場合でもカイトリル注射が推奨される。</u>	用法・用量
販売名 (企業名)	KYTRIL (Roche)						
効能・効果	高用量シスプラチンを含む嘔吐を引き起こす抗がん剤治療の初期および反復投与に関連する悪心および嘔吐の予防 <u>成人における術後の悪心、嘔吐予防及び治療。他の制吐剤と同様に、悪心及び嘔吐が手術後に起こることがほとんど期待できない患者には、日常の予防は推奨されない。術後期間中に悪心、嘔吐を避けなければならない患者では、術後の悪心、嘔吐の発生率が低い場合でもカイトリル注射が推奨される。</u>						
用法・用量	・化学療法による悪心、嘔吐の予防 KYTRIL 注射の推奨用量は、化学療法開始前の 30 分以内に静脈内に投与される 10mcg/kg						

			であり、化学療法が行われた日にのみ行われる。 ・術後の悪心、嘔吐の予防と治療 <u>術後の悪心、嘔吐の予防に推奨される投薬量は、麻酔導入前又は麻酔終了前に、カイトリル 1mg を 30 秒以上かけて静脈内投与する。</u> <u>手術後の吐き気及び/又は嘔吐の治療に推奨される投薬量は、1 日 1mg のカイトリルであり、希釈せずに 30 秒以上かけて静脈内投与する。</u>
		備考	
	英国 15)	販売名（企業名）	Granisetron 1 mg/ml (hameln)
		効能・効果	グラニセトロンは化学療法やがんの放射線療法などの治療や手術によって引き起こされる悪心、嘔吐を予防または治療するために使用される。
		用法・用量	・放射線療法または化学療法後の気分不快の予防 放射線療法または化学療法が始まる前に、30 秒から 5 分かけて通常 1～3mg 静注を行う。薬剤は、注射される前に希釈されていてもよい。 ・放射線療法または化学療法後の気分不快の治療 30 秒から 5 分かけて通常 1～3mg 静注を行う。薬剤は、注射される前に希釈されていてもよい。初回投与後に少なくとも、各用量の間に 10 分以上開けて追加投与は可能。グラニセトロンは 1 日 9mg が最大投与量。 ステロイドとの併用 注射または注入の効果は、副腎皮質ステロイドと呼ばれる医薬品の使用によって改善され得る。 ステロイド剤は、放射線治療または化学療法の前にデキサメタゾン 8～20mg、もしくはメチルプレドニゾロン 250mg 投与される。どちらの薬剤も治療後にも投与可能。

			・術後の悪心、嘔吐 <u>30 秒から 5 分かけて静注を行う。用量は通常 1mg。グラニセトロン使用量上限は 1 日 3mg。</u>
		備考	
		独国 16)	販売名（企業名） Kevatril® 1 mg/1 ml Injektionslösung Kevatril® 3 mg/3 ml Injektionslösung (Roche)
		効能・効果	成人の予防、治療 化学療法や放射線療法に関連する急性悪心・嘔吐 <u>術後の悪心、嘔吐</u> 化学療法や放射線療法に関連する遅発性の悪心、嘔吐
		用法・用量	化学療法および放射線療法誘発性の悪心、嘔吐（CINV と RINV） 予防（急性及び遅延吐き気） 化学療法の開始前 5 分に 1～3mg（10UG/kg - 40UG/kg）をゆっくり静注する。又は 1mg 当たり 5ml まで希釈した Kevatril を点滴静注する。 治療（急性の吐き気） 1～3mg（10UG/kg - 40UG/kg）をゆっくり静注する。又は 1mg あたり 5ml まで希釈した Kevatril を 5 分かけて点滴静注する。 Kevatril は、最低 10 分の間隔で投与することができる。投与される最大用量は 24 時間で 9 mg。 ステロイドとの併用 注射または注入の効果は、副腎皮質ステロイドと呼ばれる医薬品の使用によって改善され得る。ステロイド剤は、化学療法の前にデキサメタゾン 8～20mg、もしくはメチルプレドニゾロン 250mg 投与される。どちらの薬剤も治療後にも投与可能。

			<u>術後悪心、嘔吐（PONV）</u> <u>1mg（10ug/kg）をゆっくり投与する。24 時間以内の最大用量は 3mg まで。</u> <u>PONV の予防のため麻酔導入前に投与を行う。</u>
		備考	
	仏国 17)18)	販売名（企業名）	KYTRIL 3 mg/3 ml (Roche)
		効能・効果	成人に対する予防、治療 化学療法や放射線によって誘発される急性悪心・嘔吐 <u>術後の悪心、嘔吐</u> 化学療法や放射線療法によって誘発される遅発性悪心、嘔吐の予防のために使用される。
		用法・用量	化学療法および放射線療法誘発性の悪心、嘔吐（CINV と RINV） 予防（急性および遅延吐気） 化学療法の開始前 5 分に 1～3mg（10UG/kg - 40UG/kg）をゆっくり静注する。または 1mg あたり 5ml まで希釈した Kevatril を点滴静注する。 治療（急性の吐き気） 1mg～3mg（10 UG/ kg の - 40 UG/ kg）をゆっくり静注をおこなう。または 1mg 当たり 5ml まで希釈した Kevatril を 5 分かけて点滴静注する。 Kevatril は最低 10 分の間隔で投与することができる。投与される最大用量は 24 時間で 9mg。 ステロイドとの併用 注射または注入の効果は、副腎皮質ステロイドと呼ばれる医薬品の使用によって改善され得る。ステロイド剤は、化学療法の前にデキサメタゾン 8～20mg、もしくはメチルプレ

			ドニゾロン 250mg 投与される。どちらの薬剤も治療後にも投与可能。 <u>術後の悪心、嘔吐（PONV）</u> <u>1mg（10ug/kg）をゆっくり投与する。24 時間以内の最大用量は 3 mg まで。</u> <u>PONV の予防のため麻酔導入前に投与を行う。</u>
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州 ¹⁹⁾	販売名（企業名）	KYTRIL (Roche)
		効能・効果	化学療法によって誘発される悪心・嘔吐の予防 放射線療法によって誘発される悪心・嘔吐の予防 化学療法によって誘発される悪心・嘔吐の治療 <u>術後の悪心、嘔吐の予防と治療</u>
		用法・用量	化学療法誘発悪心、嘔吐（CINV） 成人の吐気と嘔吐の予防 カイトリル 3mg を 20-50ml に希釈、化学療法開始前に 5 分以上かけて投与 悪心、嘔吐の治療 1mg を 5 分以上かけて投与。少なくとも 10 分の間隔で追加投与を行う。カイトリルの最大用量は 1 日 9mg。 放射線治療に伴う悪心、嘔吐 カイトリル 3mg を 20～50ml に希釈、療法開始前に 5 分以上かけて投与 <u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <u>麻酔導入前に 30 秒かけて 1mg 投与。</u>

			術後の悪心、嘔吐の治療 30 秒かけて 1mg 投与。 一日総投与量は 3mg。
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理

由の概略等＞

- 1) 検索方法：PubMedにて、PONV、randomized controlled trial、granisetron（ただし著者 Fujii を除く）を含む論文を検索
グラニセトロンとプラセボ比較のみの文献に絞った
- 2) 検索時期：2017 年 8 月に検索実施
- 3) 検索結果：海外及び本邦文献 5 報。
- 4) 選択理由：グラニセトロン単独の効果を見たものを抜粋した

＜海外における臨床試験等＞

- 1) Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth. 1996 Apr;76(4):515-8.²⁰⁾

術後の悪心、嘔吐の予防的療法として、グラニセトロン（Kytril）の 3 用量（0.1mg、1.0mg 及び 3.0mg）を比較した。開腹腹部手術または子宮全摘出術を受ける 527 人の成人患者を対象とした。

グラニセトロン 1.0mg 又は 3.0mg の用量はプラセボと比較して術後の悪心、嘔吐の発生の有意な減少をもたらした（ $P<0.001$ ）。

グラニセトロン 1.0mg 及び 3.0mg は、それぞれ手術後 6 時間で 78% 及び 77% の患者において、手術後 24 時間で 63% 及び 62% の患者において嘔吐が発生しなかった。プラセボ群では嘔吐なしの割合は最初の 6 時間で 50%、手術後 24 時間で 34% であった。グラニセトロンは耐容性が良好であり最適用量は 1.0mg であった。

- 2) A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol. 2005 Oct;22(10):774-9.²¹⁾

全身麻酔下開腹子宮摘出術を受ける患者に対し、グラニセトロン 0.1、0.2、0.3mg 又はプラセボを手術終了 15 分前に投与した。主要な有効性のエンドポイントは、投薬後 6 時間までに嘔吐の発生が認められないこととした。

結果：6 時間までの嘔吐が認められない患者の割合は各グラニセトロン群 0.1mg 94%、0.2mg 96% 及び 0.3mg 91% でプラセボ群 77% よりより高かった。24 時間までの嘔吐が認められなかった患者の割合は各群間で同様であった。中等度又は重度の嘔気のない患者の割合の分析結果、嘔気のエピソード、レスキュー投薬を必要とする患者の割合及び初回投与時間の結果より、プラセボと比較して、グラニセトロンの有効性が示された。

有害事象の発生に差はなかった。

結論：グラニセトロン 0.1、0.2 及び 0.3mg の投与はプラセボと比較して腹部手術 6 時間までの悪心、嘔吐を予防した。本研究では、用量反応関係は確認されなかった。

3) A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, granisetron, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Jul;21(3):226-30. ²²⁾

開頭手術、標準的な全身麻酔を行った患者を3群に分けて、プラセボ（生理食塩水）、オンダンセトロン 4mg 又はグラニセトロン 1mg を投与した。術後 24 時間までの嘔吐の発生、重度の嘔吐エピソード及び救済制吐薬使用はオンダンセトロン群とグラニセトロン群でプラセボ群と比較して少なかった ($P < 0.001$)。オンダンセトロン及びグラニセトロンは、嘔吐の抑制に同等の効果を有していた。吐気の発生率は3群全てで同等であった ($P = 0.46$)。オンダンセトロン 4mg 及びグラニセトロン 1mg は、どちらも術後の嘔吐を効果的に予防した。

<日本における臨床試験等※>

1) The antiemetic efficacy of prophylactic granisetron in gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1995 May;80(5):970-4. ²³⁾

婦人科手術を受ける 120 人の女性 (ASA 身体状態 I) を 3 つのグループ (グラニセトロン 20 μ g/kg 及びグラニセトロン 40 μ g/kg、生理食塩水：コントロール) のうちの 1 つに無作為に割り当てた (それぞれ $n=40$)。吐気、嘔吐及び合併症に関して術後 24 時間に評価を行った。嘔吐のない患者の数はグラニセトロン群で多かった (グラニセトロン 20 μ g/kg、40 μ g/kg 及び生理食塩水でそれぞれ 83%、78%及び 20%)。

24 時間にわたる吐気の予防においてもグラニセトロン群がコントロール群より有効であった (嘔気強さアナログスケールがグラニセトロン 20 μ g/kg、グラニセトロン 40 μ g/kg 群及び生理食塩水でそれぞれ 17mm、18mm 及び 49mm)。有害事象はグラニセトロン群、生理食塩水群で同様であった。

2) Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg.* 1997 Sep;85(3):652-6. ²⁴⁾

200 人の女性患者 (ASA 身体状態 I) を無作為に 5 群 (生理食塩水、グラニセトロン 2 μ g/kg、グラニセトロン 5 μ g/kg、グラニセトロン 10 μ g/kg、グラニセトロン 20 μ g/kg) のいずれか 1 つに割り当てた (それぞれ $n=40$)。麻酔開始直後に投与を行った。手術後 24 時間で嘔吐のない患者の割合は、グラニセトロン 5～20 μ g/kg 群は生理食塩水群及びグラニセトロン 2 μ g/kg 群よりも多かった。(生理食塩水、グラニセトロン 2 μ g/kg、5 μ g/kg、10 μ g/kg 及び 20 μ g/kg でそれぞれ 18%、23%、68%、78%及び 75%)

グラニセトロン 5 μ g/kg、10 μ g/kg 及び 20 μ g/kg 群は、生理食塩水及びグラニセトロン 2 μ g/kg 群より嘔気の発生を抑制した。

グラニセトロン 5 μ g/kg、10 μ g/kg 及び 20 μ g/kg 群では、レスキュー制吐剤の投与が生理食塩水群及びグラニセトロン 2 μ g/kg 群と比較して少なかった (生理食塩水、グラニセトロン 2 μ g/kg、5 μ g/kg、10 μ g/kg、20 μ g/kg 群でそれぞれ

れ 48%、40%、18%、13%、10%)。

グラニセトロンの制吐効果は、5 μ g/kg 以上の投与を受けた群では同程度であった。

結論として、グラニセトロンの最適用量は、予防のために 5 μ g/kg であることを示唆している。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) 検索方法：Pub Med にて、PONV、メタ・アナリシス、granisetron(ただし)を含む論文を検索
グラニセトロンとプラセボ比較のみの文献に絞った
- 2) 検索時期：2017 年 8 月に検索実施
- 3) 検索結果：15 報
- 4) 選択理由：グラニセトロン単独の効果が記載される文献を選択

1) Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2015 Jun 18;13:136. ²⁵⁾

術後の患者に対する悪心、嘔吐に対する 5-HT₃ 受容体アンタゴニストの有効性をメタ・アナリシスで比較。

MEDLINE、Embase、及び Cochrane Central Register で検索。

5-HT₃ 受容体アンタゴニストの有効性を、ペアワイズ・メタ分析とネットワーク・メタ分析を用いて評価した。450 の研究より 80,410 人の患者がスクリーニングされた。

プラセボと比較してオンダンセトロン+メトクロプラミド以外のすべての薬剤で嘔気の発生が少なかった。プラセボと比較してパロノセトロン+デキサメタゾン以外のすべての薬剤で嘔吐の発生が少なかった。

結論：グラニセトロン+デキサメタゾンは、しばしば最も効果的であった NNT は 2 から 9 の範囲であった。グラニセトロン単独ではプラセボと比較して OR 0.26 と他の 5-HT₃ 受容体アンタゴニストと比較して有効であった。

2) A network meta-analysis on the efficacy of serotonin type 3 receptor antagonists used in adults during the first 24 hours for postoperative nausea and vomiting prophylaxis. Clin Ther. 2012 Feb;34(2):282-94. ²⁶⁾

術後の患者に対する悪心、嘔吐に対する 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト有効性をネットワークメタ・アナリシスで比較。

85 の研究より 15,269 人の患者がスクリーニングされた。全ての 5-HT₃ アンタゴニストはプラセボよりも嘔気又は嘔吐の予防において統計学的に有意に

有効であった。嘔気の予防に関して、グラニセトロンはオンダンセトロン及びドラセトロンよりも有意に良好であった。嘔吐の予防に関して、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン及びドラセトロンは、同等の効力を有している。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) Miller's Anesthesia 7th Ed . Churchill Livingstone.2009 chapter 86 .Postoperative Nausea and Vomiting :2747-48

グラニセトロンは、高度に特異的な 5HT₃ アンタゴニストであり、半減期はオンダンセトロンの約 2 倍である。PONV 予防のための FDA 承認用量は 1mg である。これは、ウィルソンらの用量範囲試験に基づいており、0.1、1.0 及び 3.0mg 使用の術後の嘔吐発生リスク比はそれぞれ 0.94（有意ではない）、0.56 及び 0.66 であった。2 回目の用量応答試験で 2、5、10、20µg/kg の有効性が検討され、5µg/kg が最小有効用量であった。これは 70kg の成人患者では約 0.35mg に相当する。これらの比較的大きなランダム化比較試験の結果にもかかわらず、いくつかの最近の研究では、0.1mg という低用量が PONV の予防に有効である可能性が再考されている。ある研究では、腹部子宮摘出術を受けている患者において、0.1、0.2 及び 0.3mg をプラセボと比較した。最初の 6 時間以内に 3 用量の投与はすべて嘔吐が少ないが、24 時間にわたって有意な差は見られなかった。別の研究では、腹腔鏡検査患者においてデキサメタゾン 8mg グラニセトロン 0.1mg またはオンダンセトロン 4mg と比較した。しかし、この研究では、統計学的に有意な差を示すのに十分な power がなかったが、術後 2 時間の嘔吐発生は、グラニセトロン群で 6%、オンダンセトロン群で 3% であった。グラニセトロンに関する大多数の研究は、3mg が PONV の予防のために 1mg よりも優れているが、1mg は（0.1mg ではない）PONV 抑制に有効な量である。

＜日本における教科書等＞

1) 記載なし。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Society for Ambulatory Anesthesia. (USA) Anesth Analg. 2014 Jan;118(1):85-113. ¹¹⁾

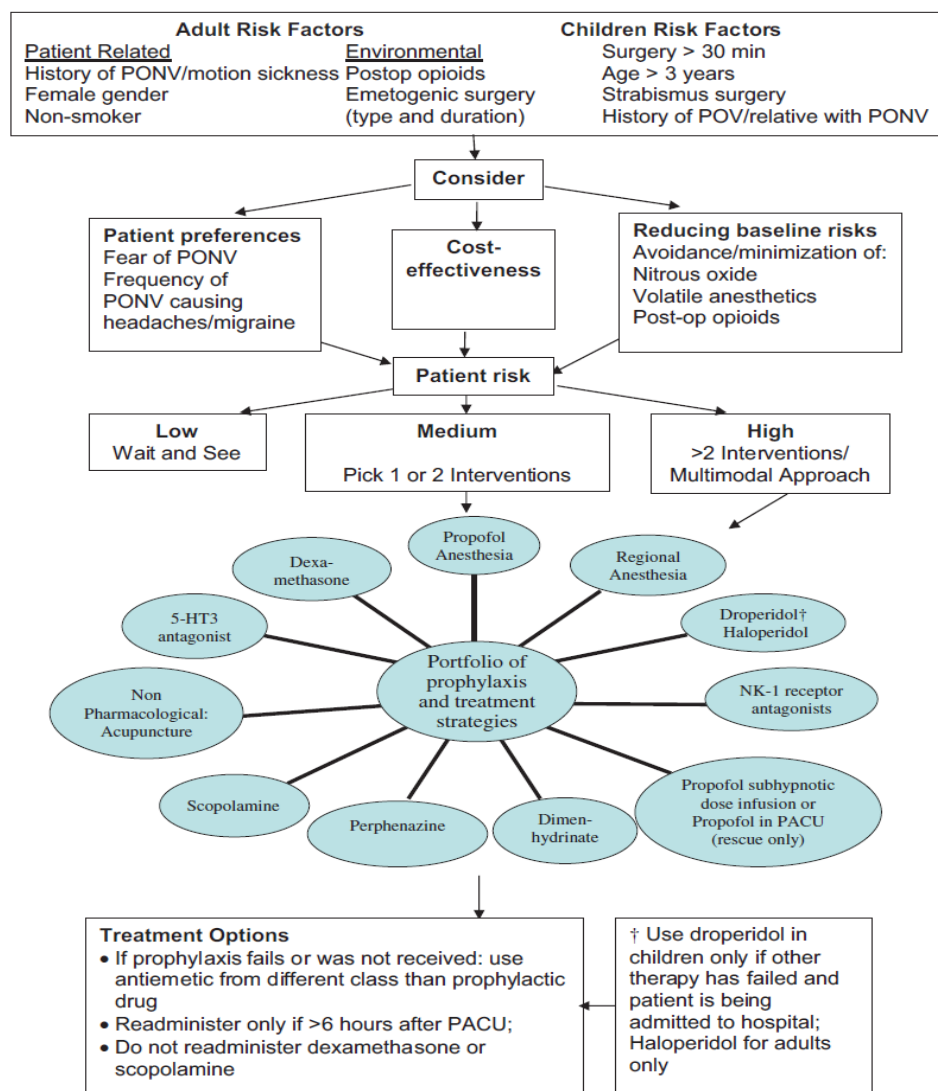


Figure 4. Algorithm for management of postoperative nausea and vomiting. PONV = postoperative nausea and vomiting.

Table 3. Antiemetic Doses and Timing for Prevention of PONV in Adults

Drugs	Dose	Evidence	Timing
Aprepitant	40 mg per os	A2 ^{113,115}	At induction
Casopitant	150 mg per os	A3 ^{117,118}	At induction
Dexamethasone	4–5 mg IV	A1 ¹²¹	At induction
Dimenhydrinate	1 mg/kg IV	A1 ^{152–154}	
Dolasetron	12.5 mg IV	A2 ^{84,85}	End of surgery; timing may not affect efficacy
Droperidol ^a	0.625–1.25 mg IV	A1 ^{138,139}	End of surgery
Ephedrine	0.5 mg/kg IM	A2 ^{223,224}	
Granisetron	0.35–3 mg IV	A1 ^{91–93}	End of surgery
Haloperidol	0.5–<2 mg IM/IV	A1 ¹⁴⁶	
Methylprednisolone	40 mg IV	A2 ¹³⁷	
Ondansetron	4 mg IV, 8 mg ODT	A1 ^{74,75}	End of surgery
Palonosetron	0.075 mg IV	A2 ^{105,106}	At induction
Perphenazine	5 mg IV	A1 ¹⁶²	
Promethazine	6.25–12.5 mg IV	A2 ^{222,295}	
Ramosectron	0.3 mg IV	A2 ¹⁰²	End of surgery
Rolapitant	70–200 mg per os	A3 ¹¹⁹	At induction
Scopolamine	Transdermal patch	A1 ^{157,158}	Prior evening or 2 h before surgery
Tropisetron	2 mg IV	A1 ⁹⁷	End of surgery

These recommendations are evidence-based, and not all the drugs have an FDA indication for PONV. Drugs are listed alphabetically.

^aSee FDA Black box warning.

(注 表内の参考文献番号は参考文献一覧への記載なし)

2) Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting.

Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Jul;30(7):600-7, 608-16. ¹²⁾

Recommendations

- Prophylactic antiemetics should be administered to patients with moderate or high risk of developing PONV.
- In patients with a high risk of developing PONV, combination antiemetic therapy should be considered.

Table 2. Prophylactic doses and timing for the administration of antiemetics

Drug	Dose	Timing	Adverse effects
Ondansetron	4–8 mg IV ³⁰	At end of surgery ³¹	Headache, lightheadedness, elevated liver enzymes
Dolasetron	12.5 mg IV ³²	At end of surgery ³²	Headache, lightheadedness, elevated liver enzymes
Granisetron	0.35–1mg IV ^{33–35}	At end of surgery ^{33,35}	Headache, lightheadedness, elevated liver enzymes
Tropisetron	5 mg IV ^{36,37}	At end of surgery ^{36,37}	Headache, lightheadedness, elevated liver enzymes
Dexamethasone	5–10 mg IV ^{38–40}	Before induction ⁴¹	Vaginal itching or anal irritation with IV bolus
Droperidol	0.625–1.25 mg IV ^{36,37}	At end of surgery ⁴²	Sedation, dizziness, anxiety, hypotension, EPS
Dimenhydrinate	1–2mg/kg IV ⁴³		Sedation, dry mouth, blurred vision, dizziness, urinary retention
Prochlorperazine	5–10mg IV ⁴⁴	At end of surgery ⁴⁴	Sedation, hypotension, EPS
Promethazine	12.5–25mg IV ⁴⁴	At end of surgery ⁴⁴	Sedation, hypotension, EPS
Scopolamine	Transdermal patch ^{45,46}	Prior evening or 4 hours before end of surgery ⁴⁶	Sedation, dry mouth, visual disturbances; CNS effects in elderly patients, renal or hepatic impairment
Metoclopramide	25 or 50 mg IV for prophylaxis ⁴⁷		Sedation, hypotension, EPS
Diclectin	10 mg doxylamine succinate and 10 mg pyridoxine hydrochloride	Before induction Prior evening, 2 tablets Before induction, morning of surgery, 1 tablet After surgery, 1 tablet	
Aprepitant	40 mg PO	1–3 hours prior to induction of anaesthesia	Headache, fatigue, dizziness elevated liver enzymes

(注 表内の参考文献番号は参考文献一覧への記載なし)

<日本におけるガイドライン等>

1) 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 2009-2017 公益社団法人日本麻酔科学会 p639-40 ⁽²⁷⁾

本要望効能・効果の該当箇所のみ抜粋

XII その他 3. 制吐薬・セロトニン受容体拮抗薬

グラニセトロン塩酸塩 granisetron hydrochloride (別名：塩酸グラニセトロン)

2) 適応

(3) 術後嘔気・嘔吐 (PONV)

◆ PONV の危険因子には、患者因子（女性に多い）や手術手技（婦人科手術、腹腔鏡下胆嚢摘出術、中耳手術、斜視手術、扁桃腺摘出術などに多い）、麻酔法（吸入麻酔に多い）などが挙げられ、これらリスクの高い手術を対象とした各種制吐薬の比較試験では、セロトニン受容体拮抗薬の有用性が示されている。

3) 使用法

(2) 注射液（1mg/1mL、3mg/3mL）、点滴静注液（3mg/100mL）

①通常、40 μ g/kg を 1 日 1 回静注または点滴静注する（小児には点滴静注のみ）。

②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。

(3) PONV

◆ 成人及び小児に対して 40 μ g/kg が至適投与量とされている。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

1) Efficacy of prophylactic intravenous granisetron in postoperative emesis in adults. J Anesth. 2004;18(3):158-65.²⁸⁾

患者 350 人（年齢 20～65 歳）に対して手術終了直前にグラニセトロン（1mg または 3mg）またはプラセボを投与。患者を 24 時間観察し、嘔気嘔吐の発生、安全性が記録された。

結果：グラニセトロン 1mg 及び 3mg を投与された患者の術後 24 時間の無嘔吐率はプラセボ群よりも有意に高かった（83.7%、78.8%及び 57.9%、 $P=0.0004$ （1mg 対プラセボ）、 $P=0.001$ （3mg 対プラセボ））。

初回嘔吐発生までの時間は、グラニセトロン 1mg 及び 3mg 群でプラセボ群より長かった。（time-to-event analysis, Kaplan-Meier, log-rank test; 83.2%、80.1%、59.1%。 $P = 0.0002$ 、 $P = 0.0010$ ）

重度の嘔気発生率はグラニセトロン投与群で低かった。（25.2%、11.5%、15.4% プラセボ、グラニセトロン 1mg 及びグラニセトロン 3mg $P=0.00003$ 及び $P=0.002$ ）

有害事象はすべての群で同様であった。グラニセトロンの嘔気嘔吐防止のための投与はプラセボ群と比べて有効で、安全性に問題はなかった。グラニセトロンの至適投与量は 1mg と予測される。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

術後の悪心、嘔吐

グラニセトロンについて、国内では抗悪性腫瘍剤（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）」にて製造販売承認されている。一方、グラニセトロンの術後の悪心、嘔吐の予防に対する効果は、海外の臨床試験成績²⁰⁾、承認状況¹⁴⁻¹⁹⁾、ガイドライン^{11,12)}、国内の効果がランダム化臨床研究²⁸⁾で明らかに示されていることを踏まえると、日本人においても術後の悪心、嘔吐に対する効果はあると考える。

<要望用法・用量について>

術後の悪心、嘔吐

予防

通常、成人にはグラニセトロンとして麻酔開始時もしくは終了直前に 30 秒かけて 1mg 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。

治療

通常、成人にはグラニセトロンとして術後の嘔気嘔吐発生時 30 秒かけて 1mg 静注又は点滴静注する。一日の最大使用量を 3mg までとする。

海外でのガイドライン、承認状況と同じく国内において行われた臨床試験でもグラニセトロンの有効投与量は 1mg と結論付けられていることから考えれば、海外と同じ用法・用量とするのが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

術後の悪心、嘔吐の予防の薬物療法としては、海外の術後の悪心、嘔吐の治療ガイドラインで推奨されており、現在も広く使用されているセロトニン受容体拮抗薬は、本邦での術後の悪心、嘔吐に対する適応がない。それゆえ、本邦ではメトクロプラミドが汎用されているが効果は乏しい。したがって、グラニセトロンが術後の悪心、嘔吐の予防、治療に対して適応を有した場合、術後悪心、嘔吐に対する第一選択薬になると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

十分にエビデンスが有り、すでに国内において抗悪性腫瘍剤（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）に対して使用されており安全性に関しても十分なデータ蓄積が有る。更に海外でのガイドライン、承認状況と同じく国内において行われた臨床試験²⁸⁾でもグラニセトロンの有効投与量は 1mg と結論付けられていることから考えれば、海外と同じ用法・用量とするのが妥当と考える。

以上より特に実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Morino R, Ozaki M, Nagata O, Yokota M. Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan. *J Anesth*. 2013 Feb;27(1):18-24.
- 2) Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-184.
- 3) Kapur PA. Editorial: The big “little problem”. *Anesth Analg* 1991;73:243-245.
- 4) Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-243.
- 5) Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiology Clin N Am* 2002;20:709-722.
- 6) 大中仁彦, 山本廣光. バランス麻酔における PONV 発生頻度の術中併用鎮痛薬別比較検討. *麻酔* 2004;53:161-166.
- 7) 神立延久, 柴田康之, 廣川満, 堀場清, 小松徹. フェンタニル静脈内投与による術中・術後疼痛管理の合併症・副作用とその予防対策. *日臨麻会誌* 2004;24:655-663.
- 8) 森岡匡世, 熊取谷知征, 諸岡威, 渡辺恵介, 田山準子, 下村俊行, 他. 全静脈麻酔下の腹腔鏡下産婦人科手術症例におけるドロペリドールの術後の悪心・嘔吐に対する効果. *麻酔* 2006;55:55-58.
- 9) 中橋一喜, 本図淑子, 佐々岡紀之, 平井勝治, 北口勝康, 古家仁. 麻酔に対する不満要因からみた患者の麻酔の質の評価. *麻酔* 2004;53:1136-1142
- 10) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84:6-10.
- 11) McCracken G; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 ;30:600-7.
- 12) Gan TJ; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2014 ;118:85-113.
- 13) Gan TJ, Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006; 102:1884-98.
- 14) 米国添付文書
- 15) 英国添付文書
- 16) 独国添付文書
- 17) 仏国添付文書
- 18) 仏国添付文書
- 19) 豪国添付文書

- 20) Wilson AJ, Diemunsch P. Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1996 ;76:515-8.
- 21) D'Angelo R, Philip B. A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:774-9.
- 22) Jain V, Mitra JK. A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, granisetron, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 ;21:226-30.
- 23) Mikawa K, Takao Y. The antiemetic efficacy of prophylactic granisetron in gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1995 ;80 :970-4.
- 24) Mikawa K, Takao Y. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg.* 1997 ;85:652-6.
- 25) Tricco AC, Soobiah C,. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:136.
- 26) Tang DH, Malone DC. A network meta-analysis on the efficacy of serotonin type 3 receptor antagonists used in adults during the first 24 hours for postoperative nausea and vomiting prophylaxis. *Clin Ther.* 2012 ;34:282-94.
- 27) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版 2009-2017 p639-40
- 28) Hanaoka K, Toyooka H; Granisetron Study Group of Japan. Efficacy of prophylactic intravenous granisetron in postoperative emesis in adults. *J Anesth.* 2004;18:158-65.