

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	太陽ファルマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-57
	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1 mg、同注3 mg 同点滴静注バッグ3 mg/50 mg、同点滴静注バッグ3 mg/100 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	術後の悪心、嘔吐
	用法・用量 (要望された用法・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1 mg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1 mg静注又は点滴静注する。一日の最大使用量を3 mgまでとする。

	備 考	(特記事項等)
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。)		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。) <p>約 44 万人～100 万人 <推定方法> 奈良医科大学の文献¹⁾によると、男女合わせた術後の悪心、嘔吐 (PONV) の Incidence は Sevoflurane (吸入) で 18.1%、Propofol (注射) で 26.2%であった。 また、がん研有明の文献²⁾から、PONV の発現率は 0～24 時間で 40.6%、0～48 時間で 42.6%であった。しかしながら、当該文献はがんセンターによる研究であり、一般病院で扱う手術疾患とは傾向が異なる可能性があることを考慮する必要があると考える。 以上から PONV の発現率は 18%から最大 40%の幅にあると考えられる。日本麻酔科学会が要望書の推定方法にあげたように、例年約 245 万人が吸入式麻酔による手術を受けると仮定すると、対象患者数は、約 44 万人～100 万人と考えられる。なお、吸入式麻酔術の件数については、厚生労働省 医療施設 (静態・動態) 調査・病院報告の概況 (2011 年) 手術等の実施状況にて確認を行った。</p>
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし }
企業としての開発の意思		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本適応は海外で承認されていること、本邦のガイドラインに記載されていることから、本剤の有効性及び安全性については医学上公知であり、かつ術後の悪心、嘔吐を予防及び治療できる薬剤に対する患者、医療関係者のニーズはあると考えている。 当社では、本適応取得を目的とした臨床試験を実施する計画はないが、公知申請が可能であれば、適応追加を検討したい。

「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、分類した根拠について記載する。）

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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^{3),4)}。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²⁾と推測されている。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があり^{5),6)}、術後の悪心、嘔吐の方を苦痛と感じる患者も多いとの報告もある^{7),8)}。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^{8),9)}。

更に、回復室滞在時間延長や看護業務の増大、日帰り手術では予期せぬ入院が必要になるなど、術後の悪心、嘔吐は諸外国では軽微とはいえない重要な麻酔関連合併症に位置付けられている¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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¹²⁾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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

海外のガイドライン^{13),14)}において術後の悪心、嘔吐予防の重要性が指

	<p>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、嘔吐を呈する患者は多いが²⁾、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^{2),4),15)}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。</p>
備考	なし

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 ■豪州</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></p>	
	米国	販売名 (企業名)	KYTRIL(Roche)
		効能・効果	要望書のとおり (変更なし)
		用法・用量	要望書のとおり (変更なし)
		備考	添付文書の最新版 (2011 年 4 月版) を参考資料 16) として提出する。
	英国	販売名 (企業名)	Granisetron 1mg/ml(hameln)
		効能・効果	要望書のとおり (変更なし)
		用法・用量	要望書のとおり (変更なし)
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Kevatril 1 mg/1 ml Injektionslösung Kevatril 3 mg/3 ml Injektionslösung (Roche)
		効能・効果	要望書のとおり (変更なし)
		用法・用量	要望書のとおり (変更なし)
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	KYTRIL 3mg/3ml(Roche)
		効能・効果	要望書のとおり (変更なし)
		用法・用量	要望書のとおり (変更なし)
		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	販売名（企業名）	KYTRIL(Atnahs Pharma Australia Pty Ltd)
		効能・効果	要望書のとおり（変更なし）
		用法・用量	要望書のとおり（変更なし）
		備考	最新版の添付文書（2017年9月版）を参考資料17）として提出する。
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	
	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) PubMed を用いた検索

検索エンジンとして PubMed を用いて、2017年8月に要望者が検索した条件と同様の以下の検索条件で再度検索したところ、48報が捕捉された。そのうち、グラニセトロン単独の効果をプラセボと無作為化比較試験で比較した結果を記した文献で、要望書に記載されていなかった海外における臨床試験等は4報であった。追加すべき日本における臨床試験等はなかった。

- ・使用した検索エンジン：PubMed
- ・検索式：(granisetron OR Kytril) AND (“prevention of postoperative nausea and vomiting” OR PONV)。ただし、First author が Y. Fujii のものを除いた。
- ・制限条件：Randomized Controlled Trial
- ・検索日：2018年10月3日

2) 医中誌 Web を用いた検索

検索エンジンとして医中誌 Web（医学中央雑誌刊行会のデータベース）を用いて、以下の条件で文献を検索したところ、6報が捕捉された。そのうち、グラニセトロン単独の効果をプラセボと無作為化比較試験で比較した結果を記した文献として、海外及び国内での臨床試験が各1報補足されたが、いずれも PubMed で捕捉されたものに含まれていた。そのうちの国内臨床試験の報告は、要望書の「(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について」に記載された文献と同一であった。

- ・検索式：(グラニセトロン OR カイトリル) AND (術後の悪心・嘔吐 OR PONV)
- ・検索日：2018年10月2日

<海外における臨床試験等>

1) Metaxari M, Papaioannou A, Petrou A, Chatzimichali A, Pharmakalidou E, Askitopoulou H. Antiemetic prophylaxis in thyroid surgery: a randomized, double-blind comparison of three 5-HT3 agents. *J Anesth* 2011 Jun;25(3):356-62.¹⁸⁾

甲状腺切除術を受ける女性患者を対象に、術後の悪心、嘔吐（PONV）の発生率と程度に関して、5-hydroxytryptamine type 3拮抗剤3種の制吐効果を、二重盲検無作為化試験により比較した。

試験コホートは、American Society of Anesthesiologists（ASA）PS I～IIの女性患者203例に、生理食塩液（プラセボ）、グラニセトロン3 mg、オンダンセトロン4 mg又はトロピセトロン5 mgのいずれかの溶液5 mLを麻酔導入時に急速静脈内投与した。悪心及び嘔吐を、麻酔後回復室（PACU）入室後1時間、術後6、12、18、24時間目の5時点で評価した。また、悪心の程度を視覚的アナログ尺度のスコア（0～10）を用いて評価した。

プラセボ群の患者は、PACU在室時、術後6、12、18時間目の悪心（それぞれ44%、60%、50%、34%）及び嘔吐（26%、42%、30%、10%）の発生率が高かった。グラニセトロンの投与により、術後6、12、18時間目の悪心（それぞれ26%、18%、2%）と術後6、12時間目の嘔吐（10%、6%）の発生率が有意に低下した。オンダンセトロンは、術後6時間目のみの悪心、嘔吐（それぞれ28%、12%）の発生率を有意に低下させた。トロピセトロンは、プラセボと比較してPONVの発生率に影響を及ぼさなかった。

甲状腺手術を受ける女性患者では、グラニセトロン3 mgが最も有効なPONV予防薬であった。トロピセトロン5 mgが有効ではないことが分かったのに対し、オンダンセトロン4 mgはグラニセトロン3 mgと同等に有効であったが、その作用は6時間しか持続しなかった。

2) Tseng LH, Liou SC, Chang TC, Tsai SC, Soong YK, Wong SY. A randomized blinded study of the incidence of postoperative nausea and vomiting in women after major gynecologic laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2006 Sep-Oct;13(5):413-7.¹⁹⁾

手術時間が1時間を超え一晩の入院が必要と予想される婦人科腹腔鏡大手術を予定しているASA PS I～IIの女性患者140例を対象として、術後の悪心、嘔吐（PONV）の発生率を評価するため、プラセボ対照二重盲検無作為化試験を実施した。

全身麻酔の誘導後、1 mgのグラニセトロン（70例）又は生理食塩液（70例）を患者の静脈内に投与した。

両群の人口統計学的データは、概ねバランスが取れていた。手術期間は、グラニセトロン群の方が長かった。グラニセトロンの投与により、制吐剤が予防投与されていない患者でのPONVの発生率は41/70例（59%）から29/70例（41%）へ（ $P < 0.05$ ）、嘔吐の発生率は31/70例（44%）から18/70例（26%）へ（ $P < 0.05$ ）、制吐剤のレスキュー投与を必要とした患者数は47/70例（67%）から14/70例

(20%) へ ($P < 0.01$)、それぞれ低下した。

長い手術時間は、婦人科腹腔鏡手術を受ける女性の PONV に大きな影響を与える可能性があり、これは熟練した婦人科腹腔鏡医が必要であることを示唆している。

3) Munro HM, D'Errico CC, Lauder GR, Wagner DS, Voepel-Lewis T, Tait AR. Oral granisetron for strabismus surgery in children. *Can J Anaesth* 1999 Jan;46(1):45-8.²⁰⁾

斜視手術後の嘔吐 (POV) の予防に対する経口グラニセトロンの有効性を確認するため、73 例の小児患者を対象としてプラセボ対照二重盲検無作為化試験を実施した。

麻酔導入の 20 分前に、プラセボ、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のグラニセトロンのいずれかを患者に投与した。術後 24 時間の嘔吐の回数及び重症度を記録した。

グラニセトロン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は、プラセボ群と比較して術後 24 時間の POV の発生率を低下させた (両グラニセトロン群で 29%、プラセボ群で 84%、 $P < 0.05$)。更に、重度の嘔吐 (3 回以上の嘔吐) を経験した小児の数は、グラニセトロン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群及び 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で、プラセボ群よりも少なかった (それぞれ 4%、8% 及び 48%、 $P < 0.05$)。グラニセトロン群の患者はプラセボ群の患者よりも早期に退院した (それぞれ 105 分、124 分、 $P = 0.04$)。POV の発生率には 2 つのグラニセトロン群で差はなかった。

斜視手術を受ける小児に経口グラニセトロンの用量で術前に投与することにより、POV を効果的に予防することができた。

4) Taylor AM, Rosen M, Diemunsch PA, Thorin D, Houweling PL. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia. *J Clin Anesth* 1997 Dec;9(8):658-63.²¹⁾

全身麻酔を施行した手術の終了後 4 時間以内に術後の悪心、嘔吐 (PONV) を発症した ASA PS I~III の患者 519 例を対象として、PONV の治療に対するグラニセトロンの有効性を評価するため、プラセボ対照無作為化試験を実施した。

悪心又は嘔吐の症状がみられた際には、グラニセトロン 0.1 mg、1 mg、3 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した。

投与後の 24 時間に嘔吐の症状が認められなかった患者の割合は、0.1 mg、1.0 mg 及び 3.0 mg のグラニセトロンが投与された患者ではそれぞれ 38%、46% 及び 49%、プラセボが投与された患者では 20% であり、グラニセトロンのすべて用量でプラセボよりも有意に高かった ($P \leq 0.001$)。嘔吐コントロールとグラニセトロンの用量との間には、統計的に有意な直線関係があった ($P < 0.001$)。嘔吐の症状が消失するまでの時間の分布には、グラニセトロンが投与された患

者とプラセボが投与された患者との間に、統計的に有意な差があった。グラニセトロンの忍容性は良好であった。最も多く認められた有害事象は、疼痛、便秘、貧血及び頭痛であり、有害事象の発現率はいずれのグラニセترون群についてもプラセボ群よりも統計的に有意に高くはなかった。

グラニセترونは、すべての群でプラセボよりも有意に有効性が高かった。患者の特定のサブグループを対象とした更なる試験が必要かもしれない。

<日本における臨床試験等^{*}>

追加すべきものはない。

※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

2017年8月に要望者が検索した条件と同様の以下の検索条件で検索したところ、17報が捕捉された。そのうち、グラニセترون単独の効果をプラセボと無作為化比較試験で比較したメタ・アナリシスの結果を記した文献で、要望書に追加すべきものはなかった。

- ・使用した検索エンジン：PubMed
- ・検索式：(granisetron OR Kytril) AND (“prevention of postoperative nausea and vomiting” OR PONV)
- ・制限条件：Meta-Analysis
- ・検索日：2018年9月28日

(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>

追加すべきものはない。

<日本における教科書等>

追加すべきものはない。

(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>

追加すべきものはない。

<日本におけるガイドライン等>

追加すべきものはない。

(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

追加すべきものはない。

(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>

要望内容は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

「未承認薬・適応外薬の要望」の「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記載されている国内の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版」では、PONVに対する本剤の使用法は「通常、40 µg/kgを1日1回静注又は点滴する」と記載されている。しかし、米国、英国、ドイツ、フランス及びオーストラリアでの本剤の「術後の悪心、嘔吐の予防及び治療」での用量は1 mg/bodyであること、及び「未承認薬・適応外薬の要望」の「(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について」に記載された国内試験の結果から本剤の至適用量は1 mgと予測されていることから、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

記載内容は妥当であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はない。

5. 備考

追加すべきものはない。

6. 参考文献一覧

- 1) Matsuura H, Inoue S, Kawaguchi M. The risk of postoperative nausea and vomiting between surgical patients received propofol and sevoflurane anesthesia: A matched study. Acta Anaesthesiol Taiwan 2016;54:114-20.
- 2) 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. (学会要望書 参考文献1と同じ)
- 3) Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 1992;77:162-84. (学会要望書 参考文献2と同じ)
- 4) Kapur PA. Editorial: The big “little problem”. Anesth Analg 1991;73:243-5. (学会要望書 参考文献3と同じ)
- 5) 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;53:161-6. (学会要望書 参考文献 6 と同じ)
- 6) 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;24:655-63. (学会要望書 参考文献 7 と同じ)
 - 7) Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Antiemetic Therapy* 2003;121-60. (学会要望書 参考文献 4 と同じ)
 - 8) Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:709-22. (学会要望書 参考文献 5 と同じ)
 - 9) 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;55:55-8. (学会要望書 参考文献 8 と同じ)
 - 10) 細井卓司, 山田高成, 森崎浩, 浦上研一, 楠原正俊, 玉井直. 術後悪心・嘔吐の予測は可能か? 日臨麻会誌 2017;37(4):407-17.
 - 11) 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;53:1136-42. (学会要望書 参考文献 9 と同じ)
 - 12) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6-10. (学会要望書 参考文献 10 と同じ)
 - 13) McCracken G, Houston P, Lefebvre 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. (学会要望書 参考文献 11 と同じ)
 - 14) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al.; Society for Ambulatory Anesthesiology Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113. (学会要望書 参考文献 12 と同じ)
 - 15) Gan TJ; Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98. (学会要望書 参考文献 13 と同じ)
 - 16) 米国添付文書 (2011年4月版)
 - 17) 豪州添付文書 (2017年9月版)
 - 18) Metaxari M, Papaioannou A, Petrou A, Chatzimichali A, Pharmakalidou E, Askitopoulou H. Antiemetic prophylaxis in thyroid surgery: a randomized, double-blind comparison of three 5-HT₃ agents. *J Anesth* 2011 Jun;25(3):356-62.
 - 19) Tseng LH, Liou SC, Chang TC, Tsai SC, Soong YK, Wong SY. A randomized blinded study of the incidence of postoperative nausea and vomiting in women after major gynecologic laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2006 Sep-Oct;13(5):413-7.
 - 20) Munro HM, D'Errico CC, Lauder GR, Wagner DS, Voepel-Lewis T, Tait AR. Oral granisetron for strabismus surgery in children. *Can J Anaesth* 1999 Jan;46(1):45-8.

21) Taylor AM, Rosen M, Diemunsch PA, Thorin D, Houweling PL. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia. *J Clin Anesth* 1997 Dec;9(8):658-63.