

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 グラニセトロン塩酸塩
 術後の悪心、嘔吐

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 mL、同点滴静注バッグ 3 mg/100 mL	
	会社名：太陽ファルマ株式会社	
要望者名	公益社団法人日本麻酔科学会	
要望内容	効能・効果	術後の悪心、嘔吐
	用法・用量	<p>予防</p> <p>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。</p> <p>治療</p> <p>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 とする。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

術後の悪心、嘔吐（以下、「PONV」）は、患者にとって非常に大きな苦痛を伴い、術後の回復を遅らせる要因にもなることから、重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

グラニセトロン塩酸塩の静注製剤は、欧米等 6 カ国のうち米国、英国、独国、仏国、豪

州において PONV に係る効能・効果で承認されており、国内外の教科書・ガイドラインにおいて PONV に対する治療薬として記載されていることから、有用性は「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」と判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾ (販売名：GRANISETRON、会社名：Fresenius Kabi USA, LLC)	
効能・効果	(承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 成人における術後の悪心・嘔吐の予防及び治療
用法・用量	(承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 術後の悪心・嘔吐の予防に対してグラニセトロン塩酸塩 1 mg を希釈せずに麻酔導入前又は麻酔から覚醒する直前に 30 秒以上かけて静注する。 術後の悪心・嘔吐の治療に対してグラニセトロン塩酸塩 1 mg を希釈せずに 30 秒以上かけて静注する。
承認年月 (または米国における開発の有無)	2002 年 8 月
備考	
2) 英国 ²⁾ (販売名：Granisetron、会社名：Hameln pharma ltd)	
効能・効果	(承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 成人における術後の悪心・嘔吐の予防及び治療
用法・用量	(承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) グラニセトロン 1 回 1 mg (10 µg/kg) を緩徐に静脈内投与する。24 時間の最大投与量として 3 mg を超えないこと。 術後の悪心・嘔吐の予防のため、麻酔導入前に投与を終了する。
承認年月 (または英国における開発の有無)	1999 年以前
備考	2011 年 7 月 20 日に EU における添付文書等の内容が調整されている ³⁾ 。
3) 独国 ⁴⁾ (販売名：Kevatril、会社名：Roche Pharma AG)	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ

承認年月（または独 国における開発の有 無）	2002年1月以前
備考	2011年7月20日にEUにおける添付文書等の内容が調整されてい る ³⁾ 。
4) 仏国 ⁵⁾ （販売名：KYTRIL、会社名：ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.）	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	1991年4月
備考	2011年7月20日にEUにおける添付文書等の内容が調整されてい る ³⁾ 。
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加 国における開発の有 無）	要望内容に係る承認はない（2020年7月現在）。
備考	
6) 豪州 ⁶⁾ （販売名：KYTRIL、会社名：ATNAHS PHARMA AUSTRALIA PTY LTD）	
効能・効果	（承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋） 成人における術後の悪心・嘔吐の予防及び治療
用法・用量	（承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋） 術後の悪心・嘔吐の予防 1回1mgを麻酔導入前に30秒かけて静脈内投与する。 術後の悪心・嘔吐の治療 1回1mgを30秒以上かけて静脈内投与する。 待機的手術の麻酔を受ける患者の1日総投与量は3mgである。
承認年月（または豪 州における開発の有 無）	2004年8月以前
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

(予防)

- 1) Wilson AJ, et al. Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.*1996; 76: 515-8.⁷⁾

腹部開腹手術又は子宮全摘出術を受けるために全身麻酔を予定している成人患者 527 例（プラセボ群 133 例、グラニセトロン 0.1 mg 群 132 例、1.0 mg 群 134 例、3.0 mg 群 128 例）を対象に、PONV 予防の至適用量及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、グラニセトロン 0.1、1.0 又は 3.0 mg を麻酔導入 5 分前に 30 秒以上かけて単回静脈内投与した。

有効性について、手術後 6 時間及び 24 時間まで嘔吐が認められなかった患者の割合は、プラセボ群 49.6%及び 33.8%、0.1 mg 群 58.3%及び 44.7%、1.0 mg 群 78.4%及び 63.4%、3.0 mg 群 76.6%及び 61.7%であり、1.0 mg 群及び 3.0 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

安全性について、頻度の高い有害事象は便秘、頭痛及び腹痛であり、それらの発現頻度に投与群間での明らかな差は認められなかった。

- 2) D'Angelo R, et al. A randomized, double-blind, dose ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22: 774-9.⁸⁾

全身麻酔下開腹子宮摘出術を受ける患者 121 例（プラセボ群 30 例、グラニセトロン 0.1 mg 群 31 例、0.2 mg 群 27 例、0.3 mg 群 33 例）を対象に、各用量の有効性を比較するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、グラニセトロン 0.1、0.2 又は 0.3 mg を手術終了 15 分前に 30 秒かけて単回静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目である試験薬投与後 6 時間まで嘔吐が認められなかった患者の割合は、プラセボ群 77%、0.1 mg 群 94%、0.2 mg 群 96%及び 0.3 mg 群 91%であった。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 90%、0.1 mg 群 94%、0.2 mg 群 96%及び 0.3 mg 群 91%に認められた。頻度の高い有害事象は、胃腸障害、頭痛及び投与関連反応であった。ほとんどの有害事象は試験薬との関連が否定され、軽度又は中等度であった。重篤な副作用は認められず、有害事象による中止もなかった。

- 3) Jain V, et al. 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. ⁹⁾

開頭手術、標準的な全身麻酔を行った患者 87 例（プラセボ群 30 例、オンダンセトロン群 27 例、グラニセトロン群 30 例）を対象に、有効性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 4 mg 又はグラニセトロン 1 mg を硬膜閉鎖時に静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間までの嘔吐の発生割合は、プラセボ群 53%、オンダンセトロン群 14.8% 及びグラニセトロン群 10% であり、プラセボ群と比較して実薬群で低かった。

安全性について、副作用として頭痛（プラセボ群 3 例、オンダンセトロン群及びグラニセトロン群各 2 例）、めまい（グラニセトロン群 1 例）、錯乱（プラセボ群 1 例）が認められた。

- 4) Metaxari M, et al. Antiemetic prophylaxis in thyroid surgery: a randomized, double-blind comparison of three 5-HT₃ agents. *J Anesth.* 2011; 25: 356-62. ¹⁰⁾

甲状腺切除術を受ける女性患者 203 例（プラセボ群 50 例、グラニセトロン群 50 例、オンダンセトロン群 51 例、トロピセトロン群 52 例）を対象に、5-HT₃ 受容体拮抗薬の有効性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。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 を麻酔導入時に静脈内投与した。

有効性について、プラセボ群における術後 1～6、6～12 及び 12～18 時間での悪心の発現割合はそれぞれ 60%、50% 及び 34% であり、術後 1～6、6～12 及び 12～18 時間での嘔吐の発現割合はそれぞれ 42%、30% 及び 10% であった。グラニセトロン群では、プラセボ群と比較して、術後 1～6、6～12 及び 12～18 時間での悪心（それぞれ 26%、18%、2%）、術後 1～6 及び 6～12 時間での嘔吐（10% 及び 6%）の発生割合が低下した。オンダンセトロン群では、プラセボ群と比較して、術後 1～6 時間での悪心及び嘔吐（それぞれ 28% 及び 12%）の発生割合が低下した。トロピセトロン群では、術後の悪心、嘔吐の発生割合にプラセボ群との明らかな差は認められなかった。

安全性に係る記載はない。

- 5) Tseng LH, et al. A randomized blinded study of the incidence of postoperative nausea and vomiting in women after major gynecologic laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13: 413-7. ¹¹⁾

手術時間が 1 時間を超え一晩の入院が必要とされる婦人科腹腔鏡手術を予定している女性患者 140 例（各群 70 例）を対象に、PONV の予防効果を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はグラニセトロン 1 mg を麻酔導入後に静脈内投与した。

有効性について、試験薬投与後 24 時間までの PONV の発生割合は、プラセボ群 59%、グラニセトロン群 41% であり、嘔吐の発生割合は、プラセボ群 44%、グラニセトロン群 26% であった。

安全性について、プラセボ群と比較して、グラニセトロン群で明らかな副作用は認められなかった。

- 6) Dasgupta M, et al. Randomized, placebo-controlled trial of granisetron for control of nausea and vomiting during cesarean delivery under spinal anesthesia. J Obstet Gynecol India. 2012; 62: 419-23. ¹²⁾

脊椎麻酔下での帝王切開分娩を行う女性患者 80 例（各群 40 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。胎児臍帯をクランプした直後にプラセボ又はグラニセトロン 40 µg/kg を静脈内投与した。

有効性について、脊椎麻酔投与後 0～4 時間に完全奏効（術後の悪心及び嘔吐なし）が認められた被験者の割合は、プラセボ群 45%、グラニセトロン群 80% であった。また、脊椎麻酔投与後 4～24 時間に完全奏効（術後の悪心及び嘔吐なし）が認められた被験者の割合は、プラセボ群 55%、グラニセトロン群 82.5% であった。

安全性について、有害事象は、頭痛、口渇、口唇乾燥、めまい、便秘及び筋肉痛であり、臨床上、大きな問題は認められなかった。有害事象の発生頻度に群間差は認められなかった。

（治療）

- 7) Taylor AM, et al. 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; 9: 658-63. ¹³⁾

全身麻酔を施行した手術（婦人科系、腹腔鏡、消化器系、耳鼻咽喉科他）の終了後 4 時間以内に重度の悪心、嘔吐を発現した患者 519 例（プラセボ群 133 例、グラニセトロン 0.1 mg 群 128 例、1.0 mg 群 133 例、3.0 mg 群 125 例）を対象に、有効性（PONV 治療効果）及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。嘔吐又は重度の悪心発現時に無作為化し、プラセボ、グラニセトロン 0.1、1.0 又は 3.0 mg を 30 秒かけて単回静脈内投与した。

有効性について、投与後 24 時間までに嘔吐が認められなかった患者の割合は、プラセボ群 19.6%、0.1 mg 群 38.3%、1.0 mg 群 45.9%、3.0 mg 群 48.8% であり、いずれのグラニセトロン群においてもプラセボ群と比較して高かった。

安全性について、頻度の高い有害事象は疼痛、便秘、貧血及び頭痛であり、それらの発現頻度に投与群間での明らかな差は認められなかった。

<国内における報告>

(予防)

- 8) Hanaoka K, et al. Efficacy of prophylactic intravenous granisetron in postoperative emesis in adults. *J Anesth.* 2004; 18: 158-65. ¹⁴⁾

婦人科系手術又は胆嚢摘出手術を行った成人患者 341 例（プラセボ群 117 例、グラニセトロン 1 mg 群 110 例、3 mg 群 114 例）を対象に、有効性、安全性及び至適用量を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、グラニセトロン 1 又は 3 mg を麻酔終了前に静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目である無嘔吐割合（術後 24 時間まで嘔吐が認められなかった被験者の割合）は、プラセボ群 57.9%と比較して 1 mg 群及び 3 mg 群（83.7%及び 78.8%）で高かった。

安全性について、頻度の高い有害事象は、発熱（プラセボ群 7 例、1 mg 群 9 例、3 mg 群 7 例）、頭痛（プラセボ群 7 例、1 mg 群 6 例、3 mg 群 2 例）、かゆみ（プラセボ群 2 例、1 mg 群 2 例、3 mg 群 2 例）、めまい（プラセボ群 1 例、1 mg 群 1 例、3 mg 群 2 例）であった。グラニセトロンに特有の副作用は認められなかった。1 mg 群で重篤な心室細動 1 例が認められたが、グラニセトロンとの因果関係は「多分関連なし」であった。

- 9) Mikawa K, et al. The antiemetic efficacy of prophylactic granisetron in gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1995; 80: 970-4. ¹⁵⁾

婦人科手術を受ける患者 120 例（各群 40 例）を対象に、有効性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。生理食塩液、グラニセトロン 20 又は 40 µg/kg を腹膜縫合閉鎖時に 5 分以上かけて静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間まで嘔吐が認められなかった被験者の割合は、生理食塩液群 20%に対し、グラニセトロン 20 µg/kg 群 83%、40 µg/kg 群 78%であり、プラセボ群と比較してグラニセトロン群で高かった。

安全性について、有害事象プロファイルはグラニセトロン群と生理食塩液群と同様であり、頻度の高い副作用は頭痛及びめまいであった。

- 10) Mikawa K, et al. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg.* 1997; 85: 652-6. ¹⁶⁾

待機的婦人科手術を受ける入院患者 200 例（各群 40 例）を対象に、グラニセトロン低用量の有効性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。生理食塩液、グラニセトロン 2、5、10 又は 20 µg/kg を麻酔導入直後（手術直前）に 5 分かけて静脈内投与した。

有効性について、手術後 24 時間まで嘔吐が認められなかった被験者の割合は、生理食塩液群、グラニセトロン 2 µg/kg 群、5 µg/kg 群、10 µg/kg 群及び 20 µg/kg 群でそれぞれ 18%、23%、68%、78%及び 75%であり、5 µg/kg 以上の群で生理食塩液群及び 2 µg/kg 群よりも高かった。

安全性について、グラニセトロン群で認められた有害事象は生理食塩液群と同様であった。各群 1～3 例に軽度の頭痛が認められた。発疹、下痢は認められなかった。頻脈、低血圧はいずれのグラニセトロン群においても認められなかった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

- 1) Tricco AC, et al. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2015; 13: 136.

17)

PONV に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の有効性を、ペアワイズメタ・アナリシス及びネットワークメタ・アナリシスを用いて評価した。MEDLINE、Embase 及び the Cochrane Central Register of Controlled Trials (2013 年 1 月 11 日まで) から検索した 450 の研究より 80,410 例の患者がスクリーニングされた。グラニセトロン+デキサメタゾン は効果的な制吐剤であり、NNT (number needed to treat) は 2 から 9 の範囲であった。また、グラニセトロン単独のプラセボとの比較ではオッズ比が 0.26 であり、他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比較して有効であった。

- 2) Tang DH, et al. 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. 18)

PONV に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の有効性を、ネットワークメタ・アナリシスを用いて比較した。PubMed 及び the Cochrane Library (最終検索時期: 2011 年 9 月) から検索した 85 の研究より 15,269 例の患者がスクリーニングされた。いずれの 5-HT₃ 受容体拮抗薬もプラセボと比較して悪心、嘔吐の予防において有効であった。悪心、嘔吐の予防に関して、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効であった。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の有効性は同程度であった。

(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 9th Ed. Elsevier. 19)

第 72 章: 外来 (日帰り) 手術の麻酔

制吐薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、1980 年代に導入されて以来、当時使用されていた薬剤と比較して比較的良好な副作用プロファイルを持っているため、PONV の管理に大きな役割を果た

してきた。手術終了直前に投与すると予防に効果的である。これらの薬剤は嘔吐のレスキュー療法に有効な薬剤であり、オンダンセトロンは悪心 (NNT=7) よりも嘔吐 (NNT=4) により効果があるように思われる。忍容性は比較的高いが、副作用のプロファイルには頭痛 (number needed to harm [NNH] =36) 及び肝酵素上昇 (NNH=31) のリスクの増加が含まれている。すべての 5-HT₃ 受容体拮抗薬もまた、QT 間隔延長と関連している。ドラセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン等の 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、予防に使用した場合、ハイリスク患者の PONV 率を同等に低下させるという同様の特徴を示すようであるが、これらの薬剤の半減期が長い (それぞれ 8、10、40 時間) ことから、退院後の PONV の症状に対する作用がより良好である可能性がある。特にパロノセトロンは、5-HT₃ 受容体の内在化につながるユニークな結合特性と長い半減期の性質から、退院後の PONV の症状の管理に役立つ可能性がある。

持続的な悪心・嘔吐の管理

予防処置を受けていない患者に対して、5-HT₃ 受容体拮抗薬は PONV の好ましい治療法であり、予防処置よりも治療に対する効果が最も証明されている薬物のクラスである。

<日本における教科書等>

2) MGH 麻酔の手引 第7版. メディカル・サイエンス・インターナショナル.²⁰⁾

X. 術後悪心・嘔吐

A. リスクが低いと考えられる患者では、PONV の予防は勧められない。リスクが高い患者には、適切な場合には区域麻酔の使用を提案するべきである。高リスク患者が全身麻酔を受ける場合は、術前か術中に PONV の予防策をとるべきである。単剤又は別のクラスの 2～3 種類の併用による制吐薬治療とともに、PONV のベースラインの危険因子を減らすような方策をとることが推奨される。すなわち、術前の抗不安薬投与、麻酔導入および維持中のプロポフォールの使用、全静脈麻酔、十分量の水分投与、周術期のオピオイド投与を最小限にすること、などである。予防が行われていない患者で PONV が起こったら、セロトニン拮抗薬で治療を開始し、必要があれば他のクラスの薬物を追加する。予防が行われていた患者では、すでに投与された薬物とは別のクラスの薬物で治療する。PONV を治療するうえで、術後 6 時間以内に同じクラスの薬物を投与することが効果的だとは示されていない。よく用いられる制吐薬のクラスと薬物は以下のとおりである。

B. セロトニン拮抗薬 (オンダンセトロン 4 mg ボーラス静注、グラニセトロン 0.35～3 mg ボーラス静注、dolasetron 12.5 mg ボーラス静注) は手術終了時に投与される予防的制吐薬としても、PONV が発生した際の治療薬としても、よく研究されている。しかし、セロトニン拮抗薬がすでに予防的に投与されているならば、予防投与の 6 時間以内に治療として再投与することの利点は示されていない。

(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>

1) 米国ガイドライン (Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting, 2020.)²¹⁾

成人の PONV 予防に用いるグラニセトロン[®]の投与量及び投与タイミングは手術終了時に 0.35～3 mg を静脈内投与であると記載されている。

また、グラニセトロンに関して、以下の記載がある。

グラニセトロン 0.35～3 mg (5～20 µg/kg) の静脈内投与は、他の第 1 世代の 5HT₃ 受容体拮抗薬やデキサメタゾン 8 mg と同様に有効である。ある研究では、グラニセトロン 0.3 mg の静脈内投与がオンダンセトロン 4 mg の静脈内投与よりも優れた有効性を示している。中耳手術を受けた患者では、グラニセトロンは術後 24 時間までオンダンセトロンよりも PONV が少ないという結果であった。腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた患者では、グラニセトロンは術後 24 時間まではパロノセトロンと同様に有効であったが、術後 24～48 時間では効果が低かった。

PONV 予防を受けなかった、又は予防を受けたが PONV を発現した患者に対する治療に関して、以下の記載がある。

PONV 予防を受けたが PONV を発現した場合、患者は PONV 予防とは異なる薬理クラスの制吐剤治療を受ける必要がある。同じクラスの制吐剤を 6 時間以内に繰り返し投与しても、プラセボと比較した場合、追加の治療効果を与えるものではない。6 時間以上経過した場合、他に代替手段がなければ、2 回目の 5-HT₃ 受容体拮抗薬又はブチロフェノンの投与を検討してもよい。PONV 予防を受けなかった患者では、オンダンセトロンやラモセトロン等の 5-HT₃ 受容体拮抗薬が PONV 治療における第一選択の薬物療法である。推奨される救済治療制吐剤レジメンには、オンダンセトロン 4 mg の経口投与又は静脈内投与、ラモセトロン 0.3 mg の静脈内投与、グラニセトロン 0.1 mg、トロピセトロン 0.5 mg、及びプロメタジン 6.25 mg の静脈内投与が含まれる。

2) 加国ガイドライン (Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting, 2008.)²²⁾

PONV 予防に用いるグラニセトロン[®]の投与量及び投与タイミングは手術終了時に 0.35～1 mg を静脈内投与であると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

3) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版²³⁾

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

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

(3) PONV

◆成人及び小児に対して 40 µg/kg が至適投与量とされている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、プラセボに対するグラニセトロンの PONV 予防及び治療効果が示されており、欧米等 6 カ国のうち米国、英国、独国、仏国及び豪州で成人における PONV の予防及び治療に係る効能・効果で承認されている。

国内においてもプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施されており、プラセボに対するグラニセトロンの PONV 予防効果が報告されている。

国内外の教科書、診療ガイドラインにおいて、PONV の予防及び治療における選択肢の一つとしてグラニセロンが記載されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、成人における PONV の予防及び治療に関するグラニセトロンの有効性は期待できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、グラニセトロン投与時に認められた有害事象は、便秘、頭痛、腹痛、疼痛、貧血、胃腸障害、投与関連反応、めまい、口渇、口唇乾燥、筋肉痛等であった。国内臨床試験において、グラニセトロン投与時に認められた有害事象は、発熱、頭痛、かゆみ、めまい、心房細動等であった。心房細動は重篤であったが、グラニセトロンとの因果関係は「多分関連なし」とされた。いずれのプラセボ対照試験においてもグラニセトロン群とプラセボ群の有害事象プロファイルに大きな違いはなかった（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照）。

検討会議は、以下のように考える。

上記の PONV に対するグラニセトロンの安全性に関する内容について、既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されている内容と比較して、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。PONV に対してグラニセトロンを使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、グラニセトロンの PONV に対する有効性が認められており、欧米等 6 カ国のうち米国、英国、独国、仏国及び豪州で成人における PONV の予防及び治療に係る効能・効果で承認されている（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されている内容と比較して、新たに問題となるようなものではなく、グラニセトロンの現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人の PONV に対するグラニセトロンの有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）

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）

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、グラニセトロン[®]のPONVに対する有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、既承認の効能・効果の記載も踏まえ、「術後の消化器症状（悪心、嘔吐）」と設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）

〈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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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1 mg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3 mgまでとする。

【設定の妥当性について】

米国、英国、独国、仏国及び豪州におけるグラニセトロン[®]の用量は、PONV 予防及び治療のいずれも1回1 mgとされている。英国、独国、仏国及び豪州では、1日投与量の上限は3 mgまでとされている。海外の診療ガイドラインにおける用量は、1回0.35～3 mg（5～20 µg/kg）及び0.35～1 mg、国内の診療ガイドラインにおける用量は1回40 µg/kgとされている。また、海外承認状況を踏まえて実施された国内臨床試験¹⁴⁾において、1回1 mg及び3 mg投与時の有効性及び安全性が確認されている。

予防投与のタイミングは、米国では麻酔導入前又は麻酔から覚醒する直前とされ、英国、独国、仏国及び豪州では麻酔導入前とされている。海外の診療ガイドラインでは、手術終了時とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、用法・用量を上述のように設定することが適切と考えた。

投与タイミングについては、各国の承認内容、診療ガイドラインの記載内容は様々であること、患者背景や手術の状況（麻酔薬の種類、手術時間、術式等）により適切な投与タイミングは異なると考えられることから、投与時期を規定する必要はないと考えた。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) Assessment report pursuant to Article 30 of Directive 2001/83/EC, as amended
- 4) 独国添付文書
- 5) 仏国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Wilson AJ, et al. Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth.1996; 76: 515-8.
- 8) D'Angelo R, et al. A randomized, double-blind, dose 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.
- 9) Jain V, et al. 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.
 - 10) Metaxari M, et al. Antiemetic prophylaxis in thyroid surgery: a randomized, double-blind comparison of three 5-HT₃ agents. *J Anesth.* 2011; 25: 356-62.
 - 11) Tseng LH, et al. A randomized blinded study of the incidence of postoperative nausea and vomiting in women after major gynecologic laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13: 413-7.
 - 12) Dasgupta M, et al. Randomized, placebo-controlled trial of granisetron for control of nausea and vomiting during cesarean delivery under spinal anesthesia. *J Obstet Gynecol India.* 2012; 62: 419-23.
 - 13) Taylor AM, et al. 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; 9: 658-63.
 - 14) Hanaoka K, et al. Efficacy of prophylactic intravenous granisetron in postoperative emesis in adults. *J Anesth.* 2004; 18: 158-65.
 - 15) Mikawa K, et al. The antiemetic efficacy of prophylactic granisetron in gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1995; 80: 970-4.
 - 16) Mikawa K, et al. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg.* 1997; 85: 652-6.
 - 17) Tricco AC, et al. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13: 136.
 - 18) Tang DH, et al. 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.
 - 19) Miller's Anesthesia 9th Ed. Elsevier.
 - 20) MGH 麻酔の手引 第7版. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
 - 21) Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting, 2020.
 - 22) Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting, 2008.
 - 23) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版