

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 (1998年9月) に準拠して作成

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

ゾフラン[®]注2・注4

Zofran[®] Injection

塩酸オンダンセトロン注射液

剤形	注射液
規格・含量	注2：1アンプル（1mL）中 塩酸オンダンセトロン2.5mg 含有 （オンダンセトロンとして2mg） 注4：1アンプル（2mL）中 塩酸オンダンセトロン5mg 含有 （オンダンセトロンとして4mg）
一般名	和名：塩酸オンダンセトロン 洋名：Ondansetron Hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	注2 承認年月日：1996年 1月31日 薬価基準収載年月日：1996年 4月24日 発売年月日：1996年 7月18日 注4 承認年月日：1994年 1月19日 薬価基準収載年月日：1994年 4月15日 発売年月日：1994年 4月15日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本 I F は2005年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名 (命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 4
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 5
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 5
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 5
4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6

5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
7. 製剤中の有効成分の定量法 6
8. 容器の材質 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7
 - (1) 臨床効果 7
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 7
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 7
 - (4) 検証的試験 8
 - (5) 治療的使用 8
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 8
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11
 - (1) 作用部位・作用機序 11
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 12
 - (1) 治療上有効な血中濃度 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間・通常用量での血中濃度 12
 - (3) 中毒症状を発現する血中濃度 13
2. 薬物速度論的パラメータ 13
 - (1) 吸収速度定数 13
 - (2) バイオアベイラビリティ 13
 - (3) 消失速度定数 13
 - (4) クリアランス 13
 - (5) 分布容積 13
 - (6) 血漿蛋白結合率 14
3. 吸 収 14
4. 分 布 14
 - (1) 血液-脳関門通過性 14
 - (2) 胎児への移行性 14
 - (3) 乳汁中への移行性 14
 - (4) 髄液への移行性 14

(5) その他の組織への移行性	15
5. 代謝	15
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率・排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	19
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
1) 重大な副作用と初期症状	20
2) その他の副作用	20
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	21
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用 発現頻度	21
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	22
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	23

15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	25
2. 毒性	25
(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 生殖発生毒性試験	25
(4) その他の特殊毒性	26

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 承認条件	27
5. 包装	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	27
9. 薬価基準収載年月日	27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加 等の年月日及びその内容	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	27
12. 再審査期間	28
13. 長期投与の可否	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
15. 保険給付上の注意	28

XI. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	31
------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾフランは、英国グラクソ・スミスクライン社が開発した5-HT₃ (5-hydroxytryptamine、セロトニン)₃受容体拮抗型制吐剤である。

1970年代に固形癌に対し極めて有効な抗癌剤シスプラチンが導入され、その種々の有効性が報告されているが、一方、シスプラチンの強い催吐作用を軽減する制吐剤の開発が急務とされてきた。そこで英国グラクソ・スミスクライン社はセロトニンの基本骨格であるインドール基を有する化合物を中心に、5-HT₃受容体に対し拮抗作用を有する化合物の合成・探索を行い、その結果、1983年に選択的5-HT₃受容体拮抗剤としてオンダンセトロン[®]の制吐効果が確認され、1990年にオンダンセトロン製剤であるゾフラン注及び錠が開発された。ゾフランは癌化学療法における悪心・嘔吐に対する予防・治療薬として、既に世界100カ国を超える国々で広く使用され、また、日本においても1994年4月に「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）」の適応で承認され、臨床で広く使用されている。

一方、小児癌の領域においても癌化学療法は治癒率の向上もあり重要な治療法となっているが、成人領域同様、その悪心・嘔吐は患児に対し、肉体的・精神的苦痛を与える。説明して理解できる成人とは異なり、説明不可能な乳幼児や多感な小児では、悪心・嘔吐により抑鬱状態や情緒不安定になることもあり、本人や保護者の治療拒否により治癒率を下げてしまうこともある。しかしながら我が国では小児における5-HT₃受容体拮抗剤の適応がなかったため、ゾフラン注は小児領域への適応拡大を申請し、1996年1月に承認を取得した。さらに1999年6月にゾフランシロップ、1999年12月にゾフランザイデイス4が承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) ゾフランは注射剤、錠剤、口腔内速溶錠（ザイデイス）とシロップ剤をそろえた新しい5-HT₃受容体拮抗型制吐剤で、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う悪心・嘔吐に優れた効果を示す。
- (2) ゾフランは注射剤・錠剤・口腔内速溶錠（ザイデイス）・シロップ剤の中から、個々の患者の癌化学療法にあわせた制吐療法が可能である。
- (3) 注射剤・シロップ剤は国内で初めて小児適用を取得した。
- (4) 世界100数カ国で臨床応用されている。
- (5) ゾフラン注射剤の承認時までの調査症例918例中、62例（6.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱14例（1.5%）、頭痛、頭重感12例（1.3%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇12例（1.3%）であった（承認時）。

使用成績調査3,702例中、111例（3.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常58例（1.6%）であった（再審査終了時）。

重大な副作用として、ショック*、アナフィラキシー様症状*、てんかん様発作*があらわれたとの報告がある。

*頻度不明

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾフラン[®]注2、ゾフラン[®]注4

(2) 洋名

Zofran[®] Injection

(3) 名称の由来

オンダンセトロン発見当時、精神病 (Schizophrenia) に対する作用が示唆されたことから、下線部の発音をとってZofranと命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

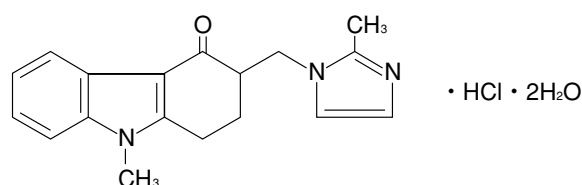
塩酸オンダンセトロン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ondansetron Hydrochloride (JAN)

Ondansetron (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₁₈H₁₉N₃O · HCl · 2H₂O : 365.86

5. 化学名 (命名法)

(±)-2, 3-dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl) methyl] carbazol-4 (1*H*) - one monohydrochloride dihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 日本 : SN-307

英国 : GR38032F

7. CAS登録番号

Ondansetron hydrochloride : 103639-04-9

Ondansetron : 99614-02-05, 116002-70-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

測定温度：室温

溶 媒	塩酸オンダンセトロン 1gを 溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
メ タ ノ ー ル	11.8	やや溶けやすい
水	34.6	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	95.8	やや溶けにくい
アセトニトリル	868.4	溶けにくい
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：172℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.4

(6) 分配係数

pH	1-オクタノール／水系
10.6	2.2
5.95	0.6

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品の水溶液（1→50）は旋光性を示さない。

pH規格：本品0.05gを水5mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃/75%RH 暗所	36ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	性状 溶状 水分 含量 類縁物質 (ただし、 ライトキャビネット 条件では、含量 と類縁物質のみ 測定)	変化なし	
苛酷試験	温度湿度 40℃/75%RH 暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)			
	40℃/75%RH 暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン (開栓)			
	65℃/規定せず 暗所	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)			
	光	25℃/蛍光灯下 (1,000Lux)	2ヵ月			シャーレ
		約30℃ ライトキャビネット*	1ヵ月			無色ガラスバイアル (密栓)

*ライトキャビネット中での1ヵ月は、通常の室内光下のおよそ2～3年に相当

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

注2：本品は無色澄明の水溶液で、1ガラスアンプル（1mL）中塩酸オンダンセトロン2.5mg（オンダンセトロンとして2mg）含有する。

注4：本品は無色澄明の水溶液で、1ガラスアンプル（2mL）中塩酸オンダンセトロン5mg（オンダンセトロンとして4mg）含有する。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
3.0~4.0	約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

注2：1アンプル（1mL）中に塩酸オンダンセトロン2.5mg（オンダンセトロンとして2mg）含有

注4：1アンプル（2mL）中に塩酸オンダンセトロン5mg（オンダンセトロンとして4mg）含有

(2) 添加物

pH調整剤（クエン酸、クエン酸ナトリウム）、等張化剤（塩化ナトリウム）

3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤を遮光し、25℃で36ヵ月及び40℃で6ヵ月間保存した結果、いずれの測定項目についてもほとんど変化は認められず安定であった。

ただし、本剤は光に対しては不安定であり、室温、室内光下昼夜連続照射、3~4日で着色した。

光安定性試験結果（室温室内光：約500ルクス昼夜連続照射）

試験項目	性状	不純物	オンダンセトロン含量 (対表示量%)
イニシャル	無色澄明	0.2	100.2
1日目	無色澄明	0.3	100.2
2日目	無色澄明	0.3	100.1
3日目	微黄色澄明(規格外)	0.5(規格外)	99.9
4日目	微黄色澄明(規格外)	0.7(規格外)	99.4
5日目	微黄色澄明(規格外)	1.2(規格外)	99.2

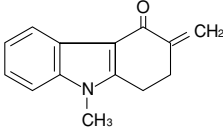
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH変動試験

投与方法	規格pH	試料pH	(A)1/10N HCl (B)1/10N NaOH	最終pH または 変化点pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験 注射用水500mL				浸透 圧比
							0 ^h	30'	1 ^h	3 ^h	
静	3.0~4.0	3.49	(A)10.0mL	1.05	2.44	—					約1
			(B) 0.2mL	5.96	2.47	+ 白濁	6.64 —	6.42 —	6.36 —	6.36 —	

—：無色澄明 注) 注射用水のpH：6.77
幸保文治：医薬ジャーナル, 29(10), 2229 (1993)

5. 混入する可能性のある夾雑物

	化学名	構造式	由来
オレフィン体	1,2,3,9-tetrahydro- 9-methyl-3- methylene-4H- carbazol-4-one		分解物 原薬混在物

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) カルバゾールのキサントヒドロールによる呈色反応（赤紫色）
- (2) 紫外吸収スペクトル法

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

8. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 用法及び用量

成人：通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

小児：通常、小児にはオンダンセトロンとして1回2.5mg/m²、1日1回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 成人の成績

2種の二重盲検比較試験を含む288例の臨床成績は以下のとおりである^{1)~6)}。

シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	70.9% (180/254)
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	67.6% (23/34)

また、シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤投与患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。

2) 小児の成績

144例の臨床成績は以下のとおりである⁷⁾。

シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	62.9% (22/35)
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	77.1% (84/109)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験⁸⁾

健康成人6名に対し、本剤（以下、本項目においてオンダンセトロンとしての用量を示す）4mg、8mgを単回静脈内投与及び本剤8mgを点滴速度1mg/hrで8時間にわたって持続点滴静注した。その結果、単回静脈内投与試験では、1例に4mg投与時において一過性軽度の季肋部圧迫感が発現し、持続点滴静注試験では軽度の頭痛1例及び発熱1例が発現したが、安全性、忍容性ともに特に問題はないものと考えられた。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、小児には1回2.5mg/m²を1日1回緩徐に静脈内投与し、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には同用量を追加投与できる。」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

シスプラチンの1回大量投与（50mg/m²又は75mg/body以上）を受け、嘔吐の発現が認められた悪性腫瘍成人患者66例に対し、本剤2mg、4mg又は8mgの3用量を緩徐に単回静脈内投与した結果、悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は4mg投与群で75.0%（24/32例）^①、8mg投与群で90.0%（9/10

例)であり、2mg投与群の36.4% (4/11例)に比較して高かった。安全性については、副作用は全例にみられず、臨床検査値異常として1例に尿酸値の一過性上昇がみられたのみであった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、小児には1回2.5mg/m²を1日1回緩徐に静脈内投与し、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には同用量を追加投与できる。」である。

(4) 検証的試験

	試験区分	対象患者	本剤（オンダンセトロンとしての用量記載）投与方法	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	文献	
成人	後期第Ⅱ相試験	シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² 又は75mg/body以上)を受ける悪性腫瘍患者	本剤4mg、8mg又は12mgの1回静脈内投与。原則としてシスプラチン投与開始15分前の投与。	単回	4mg投与群: 76.0%(19/25例) ⑥ 8mg投与群: 57.1%(12/21例) 12mg投与群: 83.3%(20/24例) 3群間に有意差なし	2)	
			本剤4mg又はプラセボ(生理食塩液)の1回静脈内投与。原則としてシスプラチン投与開始15分前の投与。		本剤:66.7%(22/33例) ③ プラセボ群:20.0%(6/30例) 両群間に有意差あり(P<0.001)	3)	
	シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² 又は75mg/body以上)を受け嘔吐の発現が認められた悪性腫瘍患者	本剤4mg又はプラセボ(生理食塩液)を嘔吐発現後速やかに1回静脈内投与。	本剤:64.0%(16/25例) ④ プラセボ群:5.9%(1/17例) 両群間に有意差あり(P<0.001)		4)		
	第Ⅲ相試験	シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² 又は75mg/body以上)又は少量連日投与(1回15~20mg/m ² 以上、3~5日間連日投与)を受ける悪性腫瘍患者	本剤4mgを1日1回静脈内投与。原則として抗悪性腫瘍剤投与開始15分前の投与。		1回大量投与时: 原則3日間 少量連日投与时: 3~5日間(原則シスプラチン投与日数と同一)	1回大量投与群: 3日間総合:71.1%(86/121例) ⑤ 少量連日投与群: 3~5日間総合:72.2%(13/18例) ⑥	5)
					非プラチナ系抗悪性腫瘍剤又はカルボプラチンによる化学療法を受ける悪性腫瘍患者で、前回の化学療法時に嘔吐がみられた患者	3~5日間	67.6%(23/34例) ⑧
小児		シスプラチン大量投与(50mg/m ² 以上)または非プラチナ系抗悪性腫瘍剤大量投与を受ける小児癌患者	本剤2.5mg/m ² を1回静脈内投与。原則として抗悪性腫瘍剤投与開始15分前の投与。	単回	シスプラチン大量投与群: 62.9%(22/35例) 非プラチナ系抗悪性腫瘍剤大量投与群: 77.1%(84/109例) 合計:73.6%(106/144例)	7)	

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、小児には1回2.5mg/m²を1日1回緩徐に静脈内投与し、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には同用量を追加投与できる。」である。

これら延べ151施設で実施された臨床試験結果から抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率はシスプラチンを含む群(上表中⑥~⑧及び前頁(3)探索的試験③の合計)では70.9%(180/254例)であり、シスプラチン以外の群(⑧)では67.6%(23/34例)であった。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

①使用成績調査

1994年7月1日から1997年3月31日まで306施設で実施し、3,891例収集した。安全性、有効性に関して特に問題となる点はみられなかった。

②特別調査

(a) 塩酸グラニセトロン注射液を対照薬とした比較試験

1996年8月から1997年7月にかけて、塩酸オンダンセトロン注射液の特徴を明確にすること

を目的として塩酸グラニセトロン注射液を対照薬として比較試験を実施した。急性の悪心・嘔吐に対する抑制効果（有効率）は、塩酸オンダンセトロン注射液及び塩酸グラニセトロン注射液ともに63.3%（50/79例）で、有意差はみられず、塩酸オンダンセトロン注射液の有効率は、開発治験時（二重盲検比較試験）の66.7%（22/33例）と同様な成績が示された。

また、悪心のコントロール（「良好」以上%）、嘔吐のコントロール（「Major control」以上%）、悪心及び嘔吐完全抑制率、悪心抑制時間、嘔吐抑制時間及び平均嘔吐回数の全ての評価項目において、有意な差はみられず、安全性についても塩酸グラニセトロン注射液と同様な安全性が確認され、塩酸オンダンセトロン注射液は塩酸グラニセトロン注射液とほぼ類似した特徴を有する薬剤であることが確認された。

(b) 癌治療に対する有用性の検討⁴⁷⁾

塩酸オンダンセトロン（OND）注射液使用例において、5-HT₃受容体拮抗剤上市前と比べてシスプラチンの使用量及び癌化学療法の継続性が変化しているかどうかを、5-HT₃受容体拮抗剤が臨床使用されていなかった時期から過去にさかのぼって対象患者をレトロスペクティブに収集し、プロスペクティブに収集した使用例と比較した。また患者に対するQOL調査ならびに医師、看護師、患者に対するアンケート調査を併せて実施し、ONDの癌治療に対する有用性を評価した。

その結果、シスプラチンの使用量は婦人科領域で増加し、呼吸器科領域では減少したが、癌化学療法の遂行度に差は認められなかった。婦人科領域のシスプラチン使用量の増加は、支持療法として使用されたG-CSFによるものであり、呼吸器科領域でのシスプラチン使用量の減少は、非小細胞肺癌に対し推奨されるシスプラチン使用量の変遷によるものであった。また、医師のアンケート結果より、各患者に対する化学療法の遂行度は、悪心・嘔吐よりもむしろ骨髄抑制等の血液障害ならびに腎障害の発現に依存していた。

従って、OND注射液は癌化学療法のシスプラチンの使用量や遂行度には影響を与えず、OND注射液の登場により、抗悪性腫瘍剤の副作用発現を増加させることもないと考えられた。また、悪心・嘔吐の発現は患者のQOLに大きな影響を与えることから、化学療法における制吐治療は重要であることが示され、アンケート結果から本剤をはじめとした5-HT₃受容体拮抗剤の登場が患者の負担を減少させ、さらに、看護師・医療従事者の負担も軽減させることが確認された。

(c) 癌化学療法多クール施行時の有用性検討（産婦人科領域、呼吸器科領域、泌尿器科領域）⁴⁸⁾

シスプラチンを含む癌化学療法の多クール施行時の悪心・嘔吐に対する塩酸オンダンセトロン（OND）の有効性と安全性を検討した。

各クールの急性嘔吐に対しては1日目にOND注射液をシスプラチン投与開始前に静脈内投与し、遅延性嘔吐に対しては検討可能な症例についてシスプラチン投与翌日よりOND錠を4日間経口投与した。

その結果、急性の悪心・嘔吐に対する有効率は徐々に低下していたが、遅延性の悪心・嘔吐に対して低下はみられなかった。今回、クールを重ねることにより有効率の低下傾向がみられたのは、母集団に悪心・嘔吐を誘発しやすい女性、非高齢者が多かったこと、ならびに化学療法開始前より全身状態の悪化がみられたことがその要因と考えられた。

また、1クール目に有効と判定された症例についてその後のクールでの有効率の推移を検討したところ、4クール目まで前クールで有効以上の効果であった症例は80%以上が次クールでも有効以上と判定された。副作用は1例に白血球増多がみられたが、軽微であり回復した。

以上より、ONDは癌化学療法の多クール施行時の悪心・嘔吐に対し、良好な効果を示し、安全性にも問題はみられなかった。また、前クールにおける制吐効果はその後のクールでの効果に及ぼす影響は大きいことから、特に初回治療時に十分な制吐治療を行うことが重要であると考えられた。

(d) 癌化学療法多クール施行時の有用性検討（血液科領域）⁴⁹⁾

悪性リンパ腫患者でCHOP療法（シクロホスファミド+アドリアマイシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン）ならびにACOMP-B療法（シクロホスファミド+アドリアマイシン+ビンクリスチン+メトトレキサート+ブレオマイシン+プレドニゾロン）の多クール施行時に発現する悪心・嘔吐に対する塩酸オンダンセトロン（OND）の有効性と安全性を検討した。

各クールの急性の悪心・嘔吐に対しては、1日目にOND注射液を抗悪性腫瘍剤投与開始前に静脈内投与し、遅延性の悪心・嘔吐に対しては検討可能な症例について、抗悪性腫瘍剤投与翌日よりOND錠を4日間経口投与した。

その結果、急性及び遅延性の悪心・嘔吐に対し、多クールにわたり良好な制吐効果を示した。副作用は、ALT（GPT）上昇が1例にみられたが、軽微であり回復した。

以上より、ONDは急性及び遅延性の悪心・嘔吐に対し、多クールにわたり安定した抑制効果を示し、安全性にも特に問題がなく、有用な制吐剤であると考えられた。

(e) 健常高齢者における薬物動態試験⁴⁶⁾

高齢者における塩酸オンダンセトロン注射液の4mg単回静脈内投与時の薬物動態ならびに安全性について非高齢者を対象として比較した結果、血漿中未変化体濃度が高値となる傾向がみられ、血漿中薬物動態パラメータの一部において有意差がみられたものの、尿中排泄においては両群間で有意な差はみられず、高齢者で用法・用量の調整は必要ないものと考えられた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与により、消化管の小腸粘膜に存在する腸クロム親和性細胞（EC細胞=Enterochromaffin cell）から5-HT（セロトニン）が遊離する。遊離した5-HTは、求心性の腹部迷走神経にある5-HT₃受容体に結合することにより直接嘔吐中枢を、或いは、第四脳室最後野にある化学受容体引金帯（CTZ=Chemoreceptor Trigger Zone）からneurotransmitterを介して刺激を伝達し、嘔吐中枢を作動させ、悪心や嘔吐を引き起こすと考えられている。本剤は、5-HT₃受容体において選択的かつ強力な拮抗作用を示すことにより、

- 1) 抗癌剤投与により回腸部位の5-HTが増加し、求心性迷走神経末端上の5-HT₃受容体を介して起こる嘔吐を抑制する。
- 2) 最後野のCTZに存在する5-HT₃受容体に直接作用して、嘔吐を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 制吐作用

① シスプラチン誘発嘔吐に対する作用

フェレットにオンダンセトロンを静脈内あるいは経口投与した後、抗悪性腫瘍剤シスプラチン10mg/kgを静脈内または腹腔内投与した場合、誘発される嘔吐に対してオンダンセトロン静脈内投与では0.01mg/kg以上、経口投与では5.0mg/kg以上で有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現時間を延長させる^{9),10)}。

② シクロホスファミド誘発嘔吐に対する作用

フェレットにオンダンセトロンを経口投与し、30分後に抗悪性腫瘍剤シクロホスファミド200mg/kgを腹腔内投与した場合、誘発される嘔吐に対してオンダンセトロンは0.1mg/kgで有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現時間を延長させる¹⁰⁾。

2) 5-HT₃受容体拮抗作用

① 迷走神経の脱分極に対する作用

オンダンセトロンはin vitroにおいて、5-HT₃受容体を介した5-HTによるラット迷走神経の脱分極を強力かつ競合的に抑制する¹¹⁾。

② von Bezold-Jarisch反射に対する作用

麻酔ラットにおける5-HT₃受容体を介した5-HTによる反射性の徐脈に対し、オンダンセトロンは静脈内または経口投与により用量依存的に抑制する¹¹⁾。

③ 5-HT₃受容体への親和性

オンダンセトロンはラット最後野及び迷走神経のホモジネートを用いた放射性リガンド結合試験において、5-HT₃受容体に対して高い親和性を示す¹²⁾。

3) その他の受容体に対する作用

in vitro（ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット）において5-HT₁ like、5-HT₂受容体、並びにアドレナリン、ムスカリン及びヒスタミン等の5-HT以外の各種受容体が介在する反応に対して、オンダンセトロンは5-HT₃受容体拮抗作用を示す濃度の1,000倍以上を用いてもほとんど作用を示さない¹¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

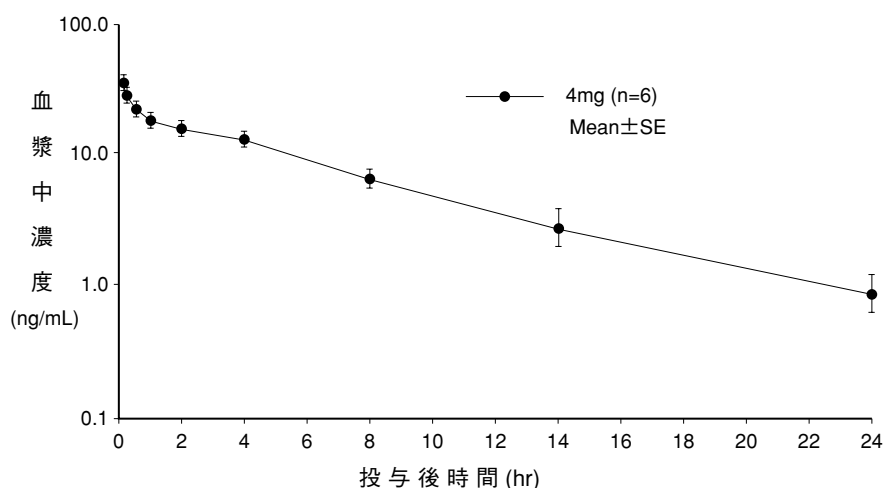
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間・通常用量での血中濃度

1) 成人における成績⁸⁾

健康成人男子（6名）に本剤（以下、本項目においてオンダンセトロンとしての用量を示す）4mgを早朝空腹時に5分間かけて単回静脈内投与したときの血漿中濃度の経時的推移及び薬物動態パラメータを図表に示す。



健康成人男子における単回静脈内投与時の血漿中オンダンセトロン濃度

健康成人男子における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$t_{1/2} (\alpha)$ (hr)	$t_{1/2} (\beta)$ (hr)	AUC _{0~24} (ng·hr/mL)
4	6	0.10±0.09	5.13±1.50	153.15±63.00

(Mean±SD)

2) 小児における成績^{13), 注)}

麻酔を施行する手術前の小児患者21例（3～12歳）に、本剤2mg（3～7歳）、または4mg（7～12歳）を麻酔導入直前に単回静脈投与後の $t_{1/2} (\beta)$ は各々2.6、3.1時間であった。

3) 肝障害患者における成績^{14), 注)}

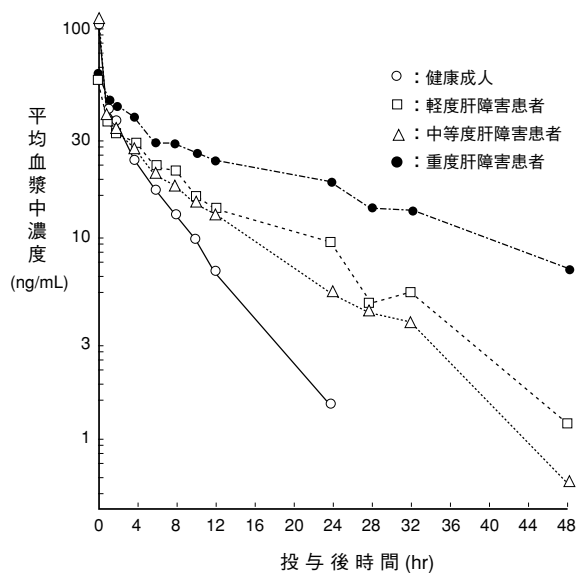
健康成人6名及び肝障害患者19名（軽度6名、中等度6名、重度7名）に本剤8mgを5分以上かけて単回静脈内投与した結果、肝障害患者ではAUCの増加、 $t_{1/2} (\beta)$ の延長及び血漿クリアランスの低下がみられた。

〔Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由〕の項（P.18）参照

注) 外国人による成績

	健康成人 (n=6)	肝障害患者		
		軽度 (n=6)	中等度 (n=6)	重度 (n=7)
Cmax (ng/mL)	97.2	68.6	105.5	93.7
AUC (ng·hr/mL)	279	633*	466	1,383*
CL (mL/min)	478	211*	299	96*
Vdss (L)	153	224*	230*	179
t _{1/2} (β) (h)	3.6	9.1*	9.2*	20.6*

*健康成人と比較して有意差 (P<0.05) が認められた。



(3) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない。

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス^{14), 注)}

478mL/min (健康成人6名に本剤8mgを単回静脈投与時)

(5) 分布容積^{14), 注)}

153L (健康成人6名に本剤8mgを単回静脈投与時)

注) 外国人による成績

(6) 血漿蛋白結合率¹⁵⁾

in vitroにおける¹⁴C-オンダンセトロン¹⁵⁾のヒト血漿蛋白に対する結合率を平衡透析法により測定した。血漿蛋白結合率は、下表に示すように添加濃度（10～1,000ng/mL）に関係なく約88%を示した。

	濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
ヒト	10	89.7±2.0
	100	87.2±2.4
	1,000	87.7±0.8

(n=3, Mean±S.D.)

3. 吸収

該当しない。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性¹⁶⁾, 注)

わずかに通過する。

(2) 胎児への移行性

ヒトでのデータではないが動物（ラット）での報告¹⁷⁾がある。

〈参考〉胎児への移行性（ラット）

妊娠12日目及び18日目のラットに¹⁴C-オンダンセトロンを0.5mg/kg単回静脈内投与した。

妊娠12日目ラットでは、投与5分後に母体血液と同程度の放射能が胎児に認められた。また、18日目ラットでは、投与5分後に母体血液より高い放射能が胎児の副腎、肝臓、脳に認められ、他の組織においては母体血液と同程度であった。

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでのデータではないが動物（ラット）での報告¹⁷⁾がある。

〈参考〉乳汁中への移行（ラット）

哺育中ラットに¹⁴C-オンダンセトロンを0.5mg/kg単回静脈内投与した結果、乳汁中放射能は投与30分後に最高濃度に達し、血漿中と同様の速度で消失した。乳汁中放射能は血漿中と比較して、投与後8時間までは3.5～7.4倍、24時間ではほぼ同濃度を示した。

(4) 髄液への移行性¹⁶⁾, 注)

15%以下との報告がある。

注) 外国人による成績

(5) その他の組織への移行性

ヒトでのデータはないが動物（ラット）における分布データ¹⁷⁾がある。

〈参考〉臓器組織内移行性（ラット）

ラットに¹⁴C-オンダンセトロン0.5mg/kgを単回静脈内投与した場合、いずれの組織においても最初の測定時間である投与後5分で最高濃度に達し、胃、肝臓、腎臓、副腎、下垂体及び肺等が高い分布を示した。

組 織	濃 度 (ng equiv. of ondansetron/g or mL organ)		
	5分	2時間	24時間
血 漿	216.0 ± 16.0	24.9 ± 2.1	5.7 ± 0.3
血 液	189.6 ± 17.8	20.8 ± 1.8	6.1 ± 0.6
大 脳	324.3 ± 49.5	7.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1
小 脳	268.8 ± 39.1	7.2 ± 0.4	2.0 ± 0.4
下 垂 体	2,168.9 ± 684.9	97.7 ± 27.4	N.D.
下 顎 腺	2,098.0 ± 695.6	308.1 ± 150.9	7.2 ± 0.3
舌 下 腺	1,131.1 ± 121.1	96.5 ± 6.3	6.5 ± 0.9
心 臓	510.0 ± 52.1	41.4 ± 4.2	4.3 ± 0.5
肺	2,198.0 ± 332.5	218.4 ± 23.4	30.0 ± 2.1
肝 臓	2,657.7 ± 515.9	462.7 ± 19.8	35.9 ± 5.5
腎 臓	2,697.3 ± 556.6	607.7 ± 15.1	85.4 ± 13.4
副 腎	4,165.1 ± 289.1	1,207.7 ± 113.2	159.7 ± 7.1
脾 臓	1,553.6 ± 283.0	63.8 ± 7.5	14.0 ± 1.2
膵 臓	1,485.8 ± 191.4	68.7 ± 6.4	5.9 ± 0.7
骨 髄	1,001.1 ± 51.2	41.9 ± 8.3	8.9 ± 0.1
胃	2,674.1 ± 96.7	56.6 ± 4.8	8.0 ± 1.1
十二指腸	1,021.3 ± 324.4	129.6 ± 12.8	9.2 ± 1.8

N.D.: 検出限界以下 (Mean ± SD, n=3)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

健康成人男子に本剤8mgを静脈内投与したときの尿中代謝物を表に示した。

未変化体及び同定された各代謝物を併せて投与量の約40%が投与後24時間までの尿中に排泄され、未変化体は7.6%であった。オンダンセトロンの水酸化は8位 >> 7位 > 6位の順に多く、水酸化(OH)体の大部分はグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として存在し、未抱合体は僅かであった。

また、5-HT₃受容体拮抗作用が認められた8-OH体は、オンダンセトロン4mgを静脈内投与したとき、血中に検出されなかった。

オンダンセトロン投与後の尿中において、未変化体の存在は動物と同様に少なく、主要代謝物としてOH体、特に8-OH体のグルクロン酸あるいは硫酸抱合体が認められ、オンダンセトロンは動物と同様にヒトにおいても広範な代謝を受けることが認められた。また、ヒトの主要代謝経路はカルバゾール環の水酸化に続くグルクロン酸または硫酸との抱合体であり、動物において認められたN-脱メチル化反応はヒトではほとんど認められないが、代謝プロファイルは動物とよく近似した¹⁸⁾。

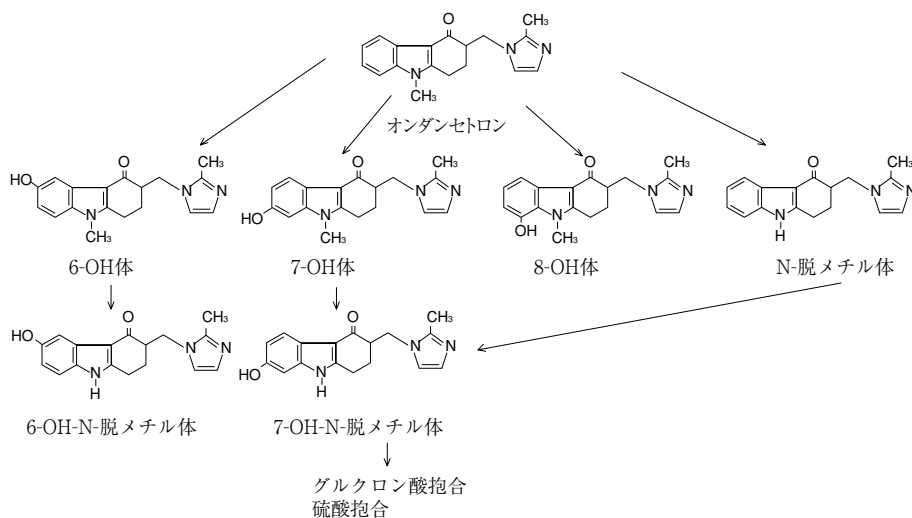
健康成人男子におけるオンダンセトロン静脈内単回投与時の主な尿中代謝物 (0-24時間)

	排泄率 (% of dose)
オンダンセトロン	7.6±1.2
Mc (7-OH体)	2.3±0.0
Md (8-OH体)	1.1±0.4
Me (N-脱メチル体)	0.8±0.1
Mf (6-OH体)	0.4±0.0
Mc-グルクロン酸抱合体	3.8±0.2
Md-グルクロン酸抱合体	15.3±1.2
Md-硫酸抱合体	5.7±0.6
Mf-硫酸抱合体	2.8±0.4
合計	40.2±2.2

(Mean±SD, n=6)

動物 (ラット、イヌ) における代謝経路 (参考)

ラット及びイヌにおける代謝経路は下図のとおりであり、オンダンセトロンは、経口あるいは静脈内投与後、広範に代謝され、主にカルバゾール環の6、7及び8位の水酸化及びN-脱メチル化あるいは両反応を受け、次いでグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合された。代謝プロファイルには、投与経路ならびに動物種間に顕著な差は認められなかった¹⁹⁾。



オンダンセトロンの推定代謝経路¹⁹⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種^{20) 21)}

CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²²⁾

〈参考〉動物 (ラット)

オンダンセトロンの主要代謝物である7-OH体及び8-OH体の5-HT₃受容体拮抗作用を、ラットBezold-Jarisch反射により検討した結果、8-OH体は原薬の約3倍強かったが、7-OH体は作用を示さなかった。しかし、ヒト血液中には8-OH体が検出されないことから8-OH体が生体内で活性を示す可能性はほとんどないと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排 泄

(1) 排泄部位

主として腎臓より排泄される。

(2) 排泄率・排泄速度

健康成人男子に早朝空腹時に本剤4又は8mgを静脈内単回投与したときの投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は、6.0~6.7%であった⁸⁾。

健康成人男子におけるオンダンセトロン投与後の尿中未変化体排泄率

投 与 方 法		投与量 (mg)	例数	時 間 (hr)	未変化体排泄率 (% of dose)
静脈内	単 回	4	6	0~24	6.70±1.82
		8	6		5.98±2.29

(Mean±SD)

また、健康成人に本剤8mgを静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体、水酸化体、並びに水酸化体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計尿中排泄率は投与量の40%であった¹⁸⁾。(「5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項 (P.15) 参照)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし。

(2) 血液透析

該当資料なし。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【解説】

薬剤に一般的な注意事項である。

ゾフランの成分に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、ショック等の重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので、問診等により薬物過敏症の既往歴を確認し、ゾフランの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与を避けること。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(2) 重篤な肝障害のある患者 [本剤は主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある]

【解説】

(1)

1) 薬剤に一般的な注意事項である。

薬物過敏症の既往歴のある患者においては、ゾフランの投与に伴い、より重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので、ゾフランの投与に際しては、問診等により、薬物過敏症の既往歴を確認し、その既往歴がある場合には、ゾフラン投与後の状態を十分観察するなど慎重に投与すること。

2) 交差過敏症について

外国において、他の5-HT₃受容体拮抗剤とゾフラン注との交差過敏症の症例報告²³⁾がある。

(2)

1) ゾフランは肝代謝型薬剤のため、重篤な肝障害患者では、血中濃度が上昇するおそれがある。重篤な肝障害患者にゾフランを投与する場合は、患者の状態を十分に観察するなど、慎重に投与すること。

2) 外国において、肝障害患者ではゾフラン注の代謝が遅れるとの報告¹⁴⁾がある。健康成人及び軽度、中等度、重度肝障害患者にゾフラン注8mgを5分以上かけて静注して血漿中濃度及び薬物動態パラメータを測定すると、肝障害患者では、代謝が遅延し、半減期が延長することが報告されている（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 最高血中濃度到達時間・通常用量での血中濃度 3) 肝障害患者における成績」の項 (P.12) 参照)。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は強い悪心・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) 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、投与後観察を十分に行うこと。

【解説】

- (1) 悪心・嘔吐は使用する抗悪性腫瘍剤の催吐性ならびに患者の反応性により症状に差異があるため、個々の患者の症状や治療内容に応じてゾフランを投与すること。
- (2) 外国において、消化管運動低下に基づく消化器症状の報告がある。ほとんどの症例において、ゾフラン以外の原因（患者の病態要因、併用薬、手術の影響等）も考えられ、ゾフランのみに関連性を特定することはできない。しかしながら、既に消化管通過障害のある患者では、ゾフランの投与により、症状を悪化させる可能性があるため、このような患者にゾフランを投与する場合には、投与後の状態を十分に観察すること。

<参考：消化管運動への作用について>

ゾフランの消化管運動に対する作用については、以下に示すとおり種々の報告がある。

1) 非臨床試験

- ①ゾフラン注、グラニセトロン、トロピセトロンの3剤は、胃・十二指腸の収縮運動に影響を与えたが、小腸には影響を与えない²⁴⁾。
- ②ゾフラン注、グラニセトロンは、胃収縮第3期の運動に限り抑制する²⁵⁾。

2) 臨床試験

- ①ゾフラン錠は胃運動と小腸通過時間に影響しないが、腸全体の通過時間を延長させる²⁶⁾。
- ②ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する²⁷⁾。
- ③胃手術後等のイレウスを起こすリスクの高い患者へのゾフラン投与は、消化管運動の低下を起こす危険性を高くする²⁸⁾。

7. 相互作用

本剤は、肝チトクロームP-450（CYP3A4、CYP2D6及びCYP1A2）で代謝される。

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
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある。
トラマドール	本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤との併用によりトラマドールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある。

【解説】

本剤は、肝チトクロームP-450(CYP3A4、CYP2D6及びCYP1A2)によって代謝され、主にCYP3A4が本剤の代謝に関与しているとの報告がある^{20) 21)}。また、本剤とCYP3A4誘導作用を有する薬剤(フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン等)との併用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下したとの報告があることから^{40) 41)}、「併用注意」の項に「CYP3A4誘導作用を有する薬剤」を記載した。

さらに、本剤とトラマドールの併用において、本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させたとの報告があることから^{42) 43)}、「併用注意」に「トラマドール」を記載し、注意喚起することとした。なお、トラマドールの鎮痛作用の減弱は、トラマドールが有する中枢におけるセロトニン作用を本剤が抑制したことによるとの報告がある^{42) 43)}。

国内においては、「CYP3A4誘導作用を有する薬剤」または「トラマドール」との相互作用に関する報告はまだない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査症例918例中、62例(6.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱14例(1.5%)、頭痛、頭重感12例(1.3%)、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇12例(1.3%)であった(承認時)。
使用成績調査3,702例中、111例(3.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等を含む肝機能検査値異常58例(1.6%)であった(再審査終了時)。

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック(頻度不明^{注1)})、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)})を起こすことがあるので、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し適切な処置を行うこと。
- 2) てんかん様発作(頻度不明^{注1)})があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

【解説】

- 1) ゾフラン注によると疑われる国内外⁴⁴⁾の症例報告に基づく記載である。
- 2) ゾフランによると疑われる「てんかん様発作」⁴⁵⁾の発現機序は明確ではないが、英国本社に集積された症例に基づき記載した。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発疹	そう痒
精神神経系		ふるえ感、眠気、頭痛、頭重感	
消化器		下痢、便秘	
循環器		動悸	胸痛、徐脈、不整脈、低血圧
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン値等の上昇		
注射部位		血管痛	発疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑等の局所症状、静脈炎
その他		全身倦怠感、発汗、しゃっくり、顔面紅潮、発熱	熱感、不随意運動 ^{注3)} 、一過性の視覚障害(霧視、一過性盲等)

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 眼球回転発作、ジストニー反応等錐体外路様症状の報告例がある。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時及び使用成績調査における臨床検査値の変動を含む副作用発現頻度は以下のとおりである。

ゾフラン注 副作用発現状況

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査施設数	203	345	548
調査症例数	918	3,702	4,620
副作用等の発現症例数	62	111	173
副作用等の発現件数	83	185	268
副作用等の発現症例率	6.75	3.00	3.74

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.33)	2 (0.05)	5 (0.11)
発疹	2 (0.22)	2 (0.05)	4 (0.09)
発汗	1 (0.11)	-	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	14 (1.53)	17 (0.46)	31 (0.67)
痙攣発作	-	1 (0.03)	1 (0.02)
振戦	-	1 (0.03)	1 (0.02)
頭痛	9 (0.98)	8 (0.22)	17 (0.37)
ふるえ	1 (0.11)	-	1 (0.02)
頭重(感)	3 (0.33)	4 (0.11)	7 (0.15)
しびれ(感)	-	2 (0.05)	2 (0.04)
めまい	-	1 (0.03)	1 (0.02)
頭のぼーっとした感じ	1 (0.11)	-	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
異臭感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害	1 (0.11)	3 (0.08)	4 (0.09)
眠気	1 (0.11)	3 (0.08)	4 (0.09)
消化管障害	6 (0.65)	15 (0.41)	21 (0.45)
イレウス	-	1 (0.03)	1 (0.02)
悪心	1 (0.11)	-	1 (0.02)
下痢	2 (0.22)	7 (0.19)	9 (0.19)
口渇	-	1 (0.03)	1 (0.02)
しゃっくり	-	5 (0.14)	5 (0.11)
食欲不振	2 (0.22)	-	2 (0.04)
便秘	1 (0.11)	3 (0.08)	4 (0.09)
肝臓・胆管系障害	20 (2.18)	59 (1.59)	79 (1.71)
肝機能異常	2 (0.22)	3 (0.08)	5 (0.11)
血清GOT上昇	10 (1.09)	39 (1.05)	49 (1.06)
血清GPT上昇	9 (0.98)	45 (1.22)	54 (1.17)
チモール混濁反応異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ビリルビン値上昇	6 (0.65)	7 (0.19)	13 (0.28)
γ-GTP上昇	3 (0.33)	10 (0.27)	13 (0.28)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
代謝・栄養障害	6 (0.65)	17 (0.46)	23 (0.50)
Al-P上昇	-	2 (0.05)	2 (0.04)
LDH上昇	4 (0.44)	11 (0.30)	15 (0.32)
血中尿酸上昇	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
血清カルシウム低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
尿糖	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
心拍数・心リズム障害	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
動悸	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	3 (0.33)	0 (0.00)	3 (0.06)
好酸球増多(症)	3 (0.33)	-	3 (0.06)
血小板・出血凝血障害	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
血小板減少(症)	1 (0.11)	-	1 (0.02)
鼻出血	1 (0.11)	-	1 (0.02)
泌尿器系障害	1 (0.11)	6 (0.16)	7 (0.15)
血中クレアチニン上昇	-	1 (0.03)	1 (0.02)
クレアチンクリアランス低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
尿潜血陽性	-	2 (0.05)	2 (0.04)
蛋白尿	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
BUN上昇	-	3 (0.08)	3 (0.06)
一般的全身障害	15 (1.63)	11 (0.30)	26 (0.56)
顔面浮腫	-	2 (0.05)	2 (0.04)
発熱	14 (1.53)	2 (0.05)	16 (0.35)
倦怠(感)	1 (0.11)	4 (0.11)	5 (0.11)
不快感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面潮紅	-	4 (0.11)	4 (0.09)
適用部位障害	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
血管痛	1 (0.11)	-	1 (0.02)

医薬品副作用用語集(1996年)の用語を用いて集計
再審査終了時

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

合併症別副作用発現状況一覧

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
有	863	38	4.40
無	2,837	73	2.57
不明	2	0	0.00

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(1) 重大な副作用
1) ショック (頻度不明^{注1)})、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{注1)}) を起こすことがあるので、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し適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

9. 高齢者への投与

高齢者の患者において、血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが、安全性、有効性に65歳以下の患者と差がないことから、高齢者で用法・用量の調整は必要ないとの報告がある⁴⁶⁾。なお、高齢者では生理機能が低下していることがあるので副作用が発現した場合には、副作用の程度と有効性を勘案し減量するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

- (1) ゾフランにおいて、高齢者で特記すべき副作用の報告はないが、一般に高齢者は生理機能が低下していることが多く、副作用の発現頻度は増加し、また、副作用が強くなる傾向がある。ゾフラン投与後、副作用が発現した場合には、副作用の程度と有効性を勘案し、適切な処置を行うこと。
- (2) 米国の添付文書では、「高齢者の患者において、クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが、安全性、有効性に65歳以下の患者と差がないことから、高齢者で用法・用量の調整は必要ない」と記載されている²⁹⁾。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。
- (2) 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 [動物実験(ラット)において乳汁への移行が報告されている]。

【解説】

- (1)
 - 1) 国内外ともにゾフランによる催奇形作用の報告はないが、ゾフランの妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、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回ると判断される場合にのみ投与すること。
 - 2) ラット静脈内投与において妊娠前、妊娠初期投与試験では8.0mg/kg/日以下、器官形成期投与試験では10mg/kg/日以下、周産期及び授乳期投与試験では4.0mg/kg/日以下の投与群で生殖能力ならびに次世代に対する影響は認められていない。ウサギによる器官形成期投与試験では、4.0mg/kg/日の投与群で着床後死亡率の増加が認められているが、その他特記すべき異常所見は認められていない^{30)~32)}。(「IX. 非臨床試験に関する項目 (3) 生殖発生毒性試験」の項 (P.25) 参照)

- (2) ゴフランは動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告¹⁷⁾されている。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁中への移行性」の項（P.14）参照）一般に、乳汁中への薬物の移行がわずかであっても、副作用を起こすおそれがあるので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止すること。なお、これまでに、母乳を介してゴフランの副作用が乳児に発現したとの報告はない。

11. 小児等への投与

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）。

【解説】

- (1) ゴフラン注は、低出生体重児、新生児、乳児では使用経験が少なく、安全性が確立されていないため記載した。
- (2) 小児の承認取得のために行った臨床試験において、乳児使用例は4例で、そのうちの1例は安全性に多少問題ありと評価された。この症例は、ゴフラン注投与の翌日から3日間にわたり発熱、大泉部の膨隆、四肢冷感が発現し、報告医師より、「これら発現症状と本剤との関連性は低いが否定はできない」とされた。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与²⁹⁾

<参考>

(症状)

オンダンセトロン1回150mg、1日総投与量252mg（3回投与）の静脈投与例では重大な有害事象はみられなかった。また、72mgを単回静脈投与した1例において、2～3分間の突発的な視力喪失（黒内障）と重度の便秘が発現した症例や、32mgを4分間で静脈投与後、一過性の2度の心ブロックを伴う血管迷走神経症状が発現した症例がある。これらの症例で有害事象は完全に改善している。

(処置)

本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はないので、適切な応急処置により患者管理を行うこと。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) 急速静注：急速に静注した場合、めまいを起こすことがあるので、緩徐に静脈内投与すること。
- (2) アンプルカット時：本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

【解説】

- (1) 英国本社に集積された報告に基づき記載している。外国において、ゴフラン注30mg以上の高用量を急速静注した際に、めまいが発現し、投与終了、中止または注射速度を遅くして5～10分以内に回復している。ゴフラン注の静注速度の目安となるデータはないが、5分以上かけて緩徐に投与することが望ましいと考えられる。
- (2) ワンポイントカットアンプル共通の注意事項である。

<参考：ワンポイントカットアンプル>

アンプルカッター（やすり）を用いずに容易に指で開封できるアンプル。アンプルの絞り部分

の1点に特殊な方法によって鋭利で小さいV字型の傷をつけたもので、ここから容易に折り取れるようになっている。アンプルカット時の微小片の発生がほとんどなく、異物混入・感染防止に役立つ。

15. その他の注意

該当資料なし。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{33) 34)}

オンダンセトロンの中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、平滑筋等に対する一般薬理作用を、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサルを用いて検討した。

オンダンセトロンは高用量適用時に、一般症状の変化、軽度な循環器系への影響、摘出平滑筋の収縮等に対する影響を示した以外、作用は認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{35) 36)}

ラットにおけるLD₅₀値 (mg/kg) 及びイヌ (ビーグル犬) における致死量 (mg/kg) は次のとおりであった。

動物種 性別	ラット LD ₅₀ 値 (mg/kg)		イヌ (ビーグル) 致死量 (mg/kg)
	♂	♀	♂
経口	76.1	90.5	>36.0
静脈内	18.7	16.2	>12.0

(2) 反復投与毒性試験^{37) 38)}

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	静注	5週	0.75, 3.0, 12	3.0
		26週	0.5, 2.0, 8.0	2.0
イヌ		5週	0.75, 2.25, 6.75	2.25
		26週	0.96, 2.4, 6.0	2.4

イヌにおける一般状態の変化の主なもの、放屁、流涎、振戦、散瞳などであったが、その出現頻度、程度ならびに全身状態の悪化を惹起しないことから、いずれも毒性学的意義の乏しいものと考えられた。また、ラットにおいては投与に対する器質的変化を伴わない機能的適応反応と解される血清中肝臓酵素活性の軽度な上昇がみられたが、これらの変化を含め認められた種々の変化は休業により回復可能なものであった。毒性学的無影響量は、静脈内投与で2.0~3.0mg/kg/日であり、毒性学的に意義のある著明な種差あるいは性差は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{30)~32)}

	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	
				親動物	胎児・出生児
繁殖試験	ラット	静注	0.5, 2.0, 8.0	8.0	8.0
器官形成期投与試験	ラット		1.0, 3.0, 10	10	10
	ウサギ		0.5, 1.5, 4.0	4.0	1.5
周産期及び授乳期投与試験	ラット		0.5, 1.5, 4.0	4.0	4.0

ラット静脈内投与において妊娠前、妊娠初期投与試験では8.0mg/kg/日以下、器官形成期投与試験では10mg/kg/日以下、周産期及び授乳期投与試験では4.0mg/kg/日以下の投与量で生殖能力ならびに次世代に対する影響は認められていない。また、ウサギによる器官形成期投与試験では、4.0mg/kg/日の投与群で着床後死亡率の増加が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験³⁹⁾

モルモット全身性アナフィラキシー及びウサギ抗体産生能を検討した結果、抗原性は認められていない。

2) 変異原性試験

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験により変異原性を検討した結果、変異原性は認められていない。

3) がん原性試験

マウスに1.0～30.0mg/kg/日を103週間経口投与、ラットに1.0～10.0mg/kg/日を104週間経口投与した結果、がん原性は認められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存、遮光

（本剤は光により着色するので、包装開封後も遮光袋に入れて保存すること。着色したものは使用しないこと。）

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

ゾフラン注2（1mL）：5アンプル

ゾフラン注4（2mL）：5アンプル

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾフラン錠2、ゾフラン錠4、ゾフランザイデイス4、ゾフランシロップ

同効薬：塩酸グラニセトロン

塩酸アザセトロン

塩酸ラモセトロン

7. 国際誕生年月日

1990年2月23日（ベルギー）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

注2：承認年月日：1996年1月31日

承認番号：（8AM）第86号

注4：承認年月日：1994年1月19日

承認番号：（6AM）第22号

9. 薬価基準収載年月日

注2：1996年4月24日 注4：1994年4月15日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

注4：1996年1月31日（小児の適応拡大）

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

承認された効能・効果、用法・用量において、有効性、安全性の面で問題はなかった。

〔再審査結果 2003年11月〕

12. 再審査期間

注2：終了

注4：終了

13. 長期投与の可否

該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

注2：2391401A2022 注4：2391401A1026

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 池田正典ほか：癌と化学療法, **19** (11), 1905-1914 (1992)
- 2) 住永雅司ほか：癌と化学療法, **19** (9), 1333-1345 (1992)
- 3) 太田潤ほか：癌と化学療法, **19** (12), 2041-2055 (1992)
- 4) 池田正典ほか：癌と化学療法, **19** (12), 2071-2084 (1992)
- 5) 赤阪雄一郎ほか：癌と化学療法, **19** (9), 1359-1374 (1992)
- 6) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法, **19** (9), 1375-1385 (1992)
- 7) 恒松由記子ほか：小児科診療, **58** (10), 1819-1834 (1995)
- 8) 熊谷雄治ほか：臨床医薬, **8** (7), 1505-1513 (1992)
- 9) Stables, R. et al. : Cancer Treat. Rev., **14**, 333-336 (1987)
- 10) 南 勝ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1323-1335 (1992)
- 11) Butler, A. et al. : Br. J. Pharmacol., **94**, 397-412 (1988)
- 12) Kilpatrick, G. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., **159**, 157-164 (1989)
- 13) Spahr-Schopfer, I. A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **58**, (3), 316-321 (1995)
- 14) Blake, J. C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **35**, 441-443 (1993)
- 15) Halifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1337-1347 (1992)
- 16) Simpson, K. H. et al. : Psychopharmacology, **109**, 497-498 (1992)
- 17) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1349-1368 (1992)
- 18) 社内資料
- 19) Halifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1385-1399 (1992)
- 20) Dixon, C. M. et al. : Drug Metabolism and Disposition, **23** (11), 1225-1230 (1995)
- 21) Ashforth, E. I. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **37**, 389-391 (1994)
- 22) 社内資料
- 23) Kataja, V. et al. : Lancet, **347** (9001), 584-585 (1996)
- 24) Yoshida, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **256** (1) 272-278 (1991)
- 25) Itoh, Z. et al. : Gastroenterology, **100** (4), 901-908 (1991)
- 26) Gore, S. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., **4** (2), 139-144 (1990)
- 27) Talley, N. J. et al. : Dig. Dis. Sci., **35** (4), 477-480 (1990)
- 28) Arznei telegramm, **5** : 56 (1995)
- 29) Zofran® Injection, PDR
- 30) 金子康雄ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1119-S-1130 (1992)
- 31) 清水雅良ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1145-S-1164 (1992)
- 32) Secker, R. C. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1197-S-1209 (1992)
- 33) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, **15** (2), 1-16 (1989)
- 34) 左近上博司ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1297-1322 (1992)
- 35) 横山真二ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-995-S-998 (1992)
- 36) 小林和雄ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-999-S-1004 (1992)
- 37) 和田浩ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1005-S-1027 (1992)
- 38) Robert, K.L. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1067-S-1091 (1992)
- 39) 武田憲三ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1227-S-1234 (1992)
- 40) Britto, M.R. et al. : Clin Pharmacol Ther. **61**, 228 (1997)
- 41) Villikka, K. et al. : Clin Pharmacol Ther. **65**, 377-381 (1999)
- 42) De Witte, J.L. et al. : Anesth Analg. **92**, 1319-1321 (2001)
- 43) Arcioni, R. et al. : Anesth Analg. **94**, 1553-1557 (2002)
- 44) Kossey, J.L. et al. : Ann Pharmacother, **28** (9), 1029-1030 (1994)
- 45) Sargent, A.I. et al. : Clinical Pharmacy, **12**, 613-615 (1993)
- 46) 矢島忠孝ほか：臨床医薬, **14** (14), 2589-2601 (1998)
- 47) 古江尚ほか：癌と化学療法, **29** (2), 261-271 (2002)

- 48) 西田敬ほか：癌と化学療法, 29 (1), 81-87 (2002)
49) 児玉文雄ほか：癌と化学療法, 29 (2), 273-279 (2002)

2. その他の参考文献

なし。

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本剤は、次の国々をはじめ世界100数カ国で発売されている。

国名	販売名	発売
英国	Zofran	1990年 3月
フランス	Zophren	1990年 8月
スウェーデン	Zofran	1991年 1月
スイス	Zofran	1991年 8月
米国	Zofran	1991年 2月

国名	英国	米国
販売名	ZOFRAN® INJECTION (ガラスアンプル) ZOFRAN® FLEXI-AMP INJECTION (プラスチックアンプル)	ZOFRAN® Injection ZOFRAN® Injection Premixed (フレキシブル・プラスチック容器)
規格	オンダンセトロン2mg/mL 濃度：2mL、4mL	オンダンセトロン 2mg/mL 濃度：2mL、 20mL オンダンセトロン 32mg/50mL
効能・効果	・ 癌化学療法及び放射線に伴う悪心・嘔吐 ・ 術後の悪心・嘔吐	・ 化学療法に伴う悪心・嘔吐 ・ 術後の悪心・嘔吐
化学療法等に伴う悪心・嘔吐に対する用法・用量	<p>[化学療法及び放射線療法]</p> <p>成人：催吐性は、施行される化学療法や放射線療法における薬剤の投与量や組み合わせによって異なり、ゾフランは以下に示すように、1日 8～32mgの範囲で投与量や投与経路を自由に選択できる。</p> <p>(1) 催吐性の化学療法及び放射線療法 直腸、経口（錠剤またはシロップ）、静脈内又は筋肉内投与が可能である。通常、8mgを治療直前に緩徐に静脈または筋肉内投与し、続いて12時間毎に8mgを経口投与する。24時間後の遅延性又は持続性嘔吐の予防には治療後5日間までゾフランを経口または直腸投与する。</p> <p>(2) 催吐性の強い化学療法（高用量のシスプラチン等） 直腸、静脈内又は筋肉内投与が可能である。化学療法開始24時間後のゾフランの効果は以下の投与方法では同等である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 化学療法直前に8mgを緩徐に静脈内又は筋肉内投与する。 ・ 化学療法直前に8mgを緩徐に静脈内又は筋肉内投与し、その後さらに2～4時間の間隔をあけて8mgを2回静脈内または筋肉内投与、又は1mg/時間で24時間まで持続点滴する。 ・ 1回32mgを化学療法直前に15分以上かけて持続点滴する。 <p>ゾフランの用量は化学療法の催吐性の強さにより決定する。催吐性の強い化学療法におけるゾフランの効果は、化学療法前にリン酸デキサメタゾンナトリウム20mgを単回静脈内併用投与することにより増強される。24時間後の遅延性又は持続性嘔吐の予防には治療後5日間までゾフランを経口または直腸投与する。</p> <p>小児：化学療法直前に5mg/m²を静脈内投与し、続いて12時間後に4mgを経口投与する。4mg、1日2回を化学療法後5日間まで経口投与する。</p> <p>高齢者：65歳以上の患者において忍容性が優れている。投与量、投与回数あるいは投与経路の変更の必要はない。</p> <p>腎障害患者：投与量、投与回数あるいは投与経路の変更の必要はない。</p> <p>肝障害患者：中等度～重度の肝障害患者では本剤のクリアランスが減少し、血中半減期が延長するため、これらの患者では1日量として8mgを超えないこと。</p>	<p>[化学療法]</p> <p>32mg単回または0.15mg/kgの1日3回の静脈内投与。ただし、32mg単回投与は催吐性化学療法施行30分前に15分以上かけて点滴し、1日3回の場合は、初回については化学療法施行30分前に15分以上かけて点滴し、その後初回時から4及び8時間後に投与する。</p> <p>ZOFRAN® Injectionは、物理化学的適合性が確立していない溶液と混合しないこと。特にアルカリ製剤とは沈殿を生じることがある。</p> <p>バイアル：使用前に希釈すること。50mLの5%ブドウ糖または生理食塩液に希釈すること。</p> <p>フレキシブル・プラスチック容器： ZOFRAN® Injection Premixedでは、50mLの5%ブドウ糖に32mg含有されており希釈不要である。</p> <p>小児：利用可能な情報が限られているが、4～18歳では0.15mg/kgの1日3回投与とする。3歳以下の投与量に関してはほとんど情報は得られていない。</p> <p>高齢者：一般成人と同様である。</p>

（下線部は本邦の承認事項とは異なる。）



[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>