

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[®]錠2・錠4・シロップ

Zofran[®] Tablets · Syrup

塩酸オンダンセトロン錠・塩酸オンダンセトロンシロップ

剤形	錠剤・シロップ剤
規格・含量	錠 2 : 1錠中 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) 錠 4 : 1錠中 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) シロップ: 1mL中 塩酸オンダンセトロン 0.624mg 含有 (オンダンセトロンとして0.5mg)
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	錠 2 : 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7月14日 錠 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 シロップ: 承認年月日: 1999年6月16日 薬価基準収載年月日: 1999年8月13日 発売年月日: 1999年8月27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	

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版、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「海外での発売状況」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	9. 容器の材質	8
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	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	9
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	10
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	11
3. 構造式又は示性式	(5) 治療的使用	13
4. 分子式及び分子量	1) 使用成績調査・特別調査・	
5. 化学名(命名法)	市販後臨床試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2) 承認条件として実施予定の内容	
7. CAS登録番号	又は実施した試験の概要	13
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物	
2. 物理化学的性質	又は化合物群	15
(1) 外観・性状	2. 薬理作用	15
(2) 溶解性	(1) 作用部位・作用機序	15
(3) 吸湿性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点		
(5) 酸塩基解離定数	VII. 薬物動態に関する項目	
(6) 分配係数	1. 血中濃度の推移・測定法	16
(7) その他の主な示性値	(1) 治療上有効な血中濃度	16
3. 有効成分の各種条件下における安定性	(2) 最高血中濃度到達時間	16
4. 有効成分の確認試験法	(3) 通常用量での血中濃度	16
5. 有効成分の定量法	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	18
IV. 製剤に関する項目	2. 薬物速度論的パラメータ	18
1. 剤形	(1) 吸収速度定数	18
(1) 剤形の区別及び性状	(2) バイオアベイラビリティ	18
(2) 製剤の物性	(3) 消失速度定数	18
(3) 識別コード	(4) クリアランス	18
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、	(5) 分布容積	18
無菌の旨及び安定なpH域等	(6) 血漿蛋白結合率	18
2. 製剤の組成	3. 吸収	18
(1) 有効成分(活性成分)の含量	(1) 動物(ラット・イヌ)における吸収	
(2) 添加物	(参考)	18
3. 製剤の各種条件下における安定性	4. 分布	19
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	(1) 血液-脳関門通過性	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	(2) 胎児への移行性	19
6. 溶出試験	(3) 乳汁中への移行性	19
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	(4) 髄液への移行性	19
8. 製剤中の有効成分の定量法	(5) その他の組織への移行性	20
	5. 代謝	20
	(1) 代謝部位及び代謝経路	20

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	23
(1) 排泄部位	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
(1) 副作用の概要	26
1) 重大な副作用と初期症状	27
2) その他の副作用	27
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(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	30
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
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）	33
15. その他の注意	33
16. その他	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	34
2. 毒性	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	35

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	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	37
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	37
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
12. 再審査期間	37
13. 長期投与の可否	37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	37
15. 保険給付上の注意	37

XI. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 主な外国での効能・効果、用法・用量	41

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) ゾフラン錠の承認時までの調査症例379例中、32例（8.4%）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、頭痛、頭重感11例（2.9%）、便秘6例（1.6%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇4例（1.1%）であった（承認時）。

使用成績調査3,360例中、95例（2.8%）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、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常54例（1.6%）であった（再審査終了時）。

ゾフランシロップの承認時までの調査症例181例中、副作用発現例は3例（1.7%）で、頭痛1例（0.6%）、皮膚そう痒1例（0.6%）等である。また、臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇1例（0.6%）、ALT（GPT）上昇1例（0.6%）、Al-P上昇1例（0.7%）、総ビリルビン値上昇1例（0.6%）等であった（承認時）。

使用成績調査169例中、11例（6.5%）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）、総ビリルビン値上昇等を含む肝機能検査値異常9例（5.3%）であった。また、市販後臨床試験90例中、6例（6.7%）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、肝機能障害4例（4.4%）であった（再審査申請時）。

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®錠2 ゾフラン®錠4 ゾフラン®シロップ

(2) 洋名

Zofran® Tablets. Zofran® Syrup

(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

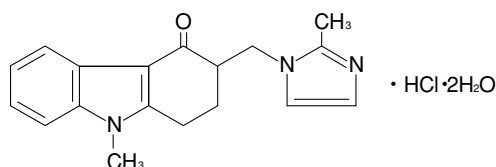
(1) 和名（命名法）

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 (1H) -one monohydrochloride dihydrate

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

103639-04-9

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、水またはエタノール (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。

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℃ (JP法：液化点)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.4 (溶解度法)

(6) 分配係数

pH	1-オクタノールとの分配係数 (有機層/水層)
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	保存形態	保存期間	結 果					
				外観	溶状	水分	含量	類縁物質	
規格	—	—	—	白色～微黄白色の結晶性の粉末 (測定開始時：微黄白色の結晶性の粉末)	無色澄明 (測定開始時：無色澄明)	9.0 10.5%	98.0 102.0%	0.5%以下	
長期保存試験	25℃75%RH 暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	36ヵ月	変化なし	変化なし	10.0	99.7	0.2	
苛 酷 試 験	温度・湿度	40℃75%RH 暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月	変化なし	変化なし	10.2	100.0	0.3
		40℃75%RH 暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	6ヵ月	変化なし	変化なし	10.2	99.7	0.3
	光	65℃規定せず 暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月	白色の結晶性の粉末	変化なし	9.2	100.3	0.3
		25℃蛍光灯下 (1,000lux)	シャーレ	2ヵ月	変化なし	変化なし	9.9	99.6	0.3
		約30℃ ライトキャビネット ^{*1}	無色ガラスバイアル (密栓)	1ヵ月	— ^{*2}	— ^{*2}	— ^{*2}	99.7	0.1

*1.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

*2.測定せず

4. 有効成分の確認試験法

本品及び塩酸オンダンセトロン標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：シアノプロピルシリル化シリカゲル

移動相：0.02mol/Lリン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えてpH5.4に調整した液500mLにアセトニトリル500mLを加える。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）







Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

錠 剤：フィルムコート錠

白色のフィルムコーティング錠でその形状は下記のとおりである。

販売名	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
ゾフラン錠2	 6.1mm		 3.0mm	90mg
ゾフラン錠4	 7.6mm		 3.8mm	183mg

シロップ剤：

販売名	性 状			
	色調	形状	味	におい
ゾフランシロップ	無色澄明	溶液	甘味、苦味	ストロベリーの芳香

(2) 製剤の物性

錠 剤：

溶出試験

Ⅳ-6の項参照

崩壊試験

錠 剤	ロット	崩壊時間 (分)		
		最小値	最大値	平均値
4mg錠	A	6.87	10.70	8.26
	B	4.73	10.97	9.20
	C	8.70	11.18	10.27
	D	9.80	11.87	10.47
	E	10.12	11.17	10.64

測定値は繰り返し3回の最小、最大及び平均値。試験液：水

(3) 識別コード

錠 2 : GX111

錠 4 : GX112

シロップ剤：-

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

シロップ剤：pH：3.3～3.7

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 2：1錠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）を含有する。

錠 4：1錠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）を含有する。

シロップ剤：1mL中に塩酸オンダンセトロンを0.624mg（オンダンセトロンとして0.5mg）含有する。

(2) 添加物

錠2、錠4：結晶セルロース、無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、トリアセチン、酸化チタン

シロップ剤：安息香酸ナトリウム、香料、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム、D-ソルビトール液（70%）、バニリン、プロピレングリコール

3. 製剤の各種条件下における安定性

錠 剤：

	保存条件	保存形態	保存期間	結 果			
				性状	崩壊時間 (分' 秒")	残存率	
規格	—	—	—	白色のフィルムコート錠 (測定開始時：白色の フィルムコート錠)	60分以内	—	
長期保存 試験	室温	PTP	24ヵ月	変化なし	6' 02"	99.9	
苛 酷 試 験	温度・ 湿度	25℃ 75%RH	PTP	24ヵ月	変化なし	8' 49"	100.0
		25℃ 75%RH	無包装	24ヵ月	変化なし	8' 52"	99.8
	40℃ 75%RH	PTP	6ヵ月	変化なし	9' 13"	99.5	
		無包装	6ヵ月	変化なし	10' 03"	99.2	
	* 光	室内散光	PTP	24ヵ月	変化なし	3' 43"	98.7
		ケミカルランプ	無包装	24時間	変化なし	5' 51"	101.0

測定結果は3ロット平均値

残存率はイニシャルを100とした。

*：塩酸オンダンセトロン 2mg錠での試験データ

シロップ剤：

本剤は、開発初期品の保存剤及び香料の量を低減した改良品であるため、安定性試験は開発初期品との相対比較試験を実施した。

開発初期品における長期保存試験では、25℃・60%RH・暗所・褐色ガラス瓶の条件において、性状・pH等の各項目とも測定開始時と36ヵ月後に差は認められなかった。

[相対比較試験]

	保存条件	保存形態	保存期間	結 果		
				性状	pH	含 量
規 格	—	—	—	無色澄明の液、 ストロベリーの芳香	3.3~3.7	表示量の95.0 ~105.0%
開 発 初 期 品	40℃ 75%RH, 暗所	褐色ガラス瓶	開始時	無色澄明の液、 ストロベリーの芳香	3.5	100.4
			3ヵ月	変化なし	3.6	99.6
本 剤	40℃ 75%RH, 暗所	褐色ガラス瓶	開始時	無色澄明の液、 ストロベリーの芳香	3.5	99.7
			3ヵ月	変化なし	3.5	99.6

測定結果は3ロット平均値

含量：対表示量%

—参考—

[相対比較試験]

	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
				安息香酸ナトリウム
開発初期品	40℃ 75%RH, 暗所	褐色ガラス瓶	開始時	100.6
			3ヵ月	99.4
本 剤	40℃ 75%RH, 暗所	褐色ガラス瓶	開始時	98.0
			3ヵ月	97.0

測定結果は3ロット平均値

安息香酸ナトリウム含量：対処方量%

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

シロップ剤：該当資料なし。

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

	化学名	構造式	由来
オンダンセトロン	(±)-2,3-dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl] carbazol-4(1H)-one		原薬合成 中間体
ジメチルアミノ体	3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one hydrochloride		原薬合成 中間体 原薬混在物
オレフィン体	1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-methylene-4H-carbazol-4-one		原薬合成 中間体 原薬混在物
カルバゾロン体	1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one		原薬合成 原料
脱メチル体	1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-one		原薬合成 副生成物 原薬混在物

6. 溶出試験

錠 剤：

(方法) 日局溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行う。

条件： 回転数 50rpm

試験液 水

(結果) 本品5ロットについて6個ずつ測定した結果、表示量に対して平均101% (範囲94~108%) であった。

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠 剤：

1. 呈色反応：本品を粉末とし、酢酸 (100) ・塩酸混液を加えて振り混ぜ、更にキサントヒドロールの酢酸 (100) 酸溶液を加え、80℃で15分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
2. 紫外吸収スペクトル：本品を粉末とし、0.1mol/L塩酸試液を加えてろ過し、ろ液に0.1mol/L塩酸試液を加えて、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長247~251nm、265~269nm及び308~312nmに吸収の極大を示す。

シロップ剤：

紫外吸収スペクトル

(極大吸収波長：247~251nm、265~269nm、308~312nm)

8. 製剤中の有効成分の定量法

錠剤・シロップ剤：液体クロマトグラフ法により定量する。

Ⅲ-5の項参照

9. 容器の材質

錠 剤：PTP；ポリプロピレン、アルミ箔

シロップ剤：本体；褐色ガラス瓶

内キャップ；ポリエチレン

外キャップ；ポリプロピレン

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

錠剤・シロップ剤：

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

錠 剤：

通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回経口投与する。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、同用量の注射液を投与できる。

シロップ剤：

通常、小児にはオンダンセトロンとして1回2.5mg/m²（シロップとして5mL/m²）、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大1回4mg（シロップとして8mL）とする。

また、効果不十分な場合には、同用量の注射液（2.5mg/m²）を投与できる。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

錠 剤：

1種の二重盲検比較試験を含む218例の臨床成績は以下のとおりである^{1)~5)}。

抗悪性腫瘍剤	悪心・嘔吐抑制効果有効率（%）
シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤	68.7% (68/99)
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤	78.2% (93/119)

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。

シロップ剤：

小児を対象に実施された臨床試験中、効果判定が行われた147例の臨床成績の概要は以下のとおりである⁶⁾。

抗悪性腫瘍剤	悪心・嘔吐抑制効果有効率（%）	
シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤	40.7% (11/27)	
シスプラチン用量別	75mg/m ² 未満	66.7% (6/9)
	75mg/m ² 以上	27.8% (5/18)
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤	77.5% (93/120)	

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

錠 剤：

健康成人8名に対して塩酸オンダンセトロン4mg、8mg、プラセボ錠を単回経口投与（change over）した結果、8例中1例に軽度の頭痛（4mg、8mg投与時）が投与6時間後に発現した。4mg投与時には無処置にて24時間後に消失したが、8mg投与時には32時間後に痛みが増強したため鎮痛剤を服用し、その3時間後に消失した。その他の一般症状、理学的検査、臨床検査には異常所見を認めなかった⁷⁾。

また、健常成人5名に対して塩酸オンダンセトロン8mgを1日3回、5日間経口投与した結果、5例中1例に投与5、6日目に便秘が発現したが、無処置にて投与終了後に回復した。その他の一般症状、理学的検査、臨床検査には異常所見を認めなかった⁷⁾。

注) 本剤の「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）」に対して承認されている用法・用量は「成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回」である。

シロップ剤：

次の理由から一般臨床試験にて本薬の小児癌患者に対する有効性と安全性を確認している。

- (a) 本邦においてオンダンセトロン注射剤の小児適応が「オンダンセトロンとして1回2.5mg/m²、1日1回投与」の用量で承認されている。
- (b) 一般に新生児を除き、小児では薬物の消化管からの吸収は成人とほとんど変わらないと言われている⁸⁾。
- (c) 海外の注射剤における小児と成人の薬物動態成績の比較から、小児と成人における本薬の消失過程に大きな差がないと考えられる。
- (d) ラットにおける単回投与毒性試験成績⁹⁾、経口及び静脈内投与による薬物動態試験では、幼若動物と成熟動物でほぼ同様の結果であった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

錠 剤：

海外での臨床試験において、錠剤の1日2回経口投与が3回投与とほぼ同等の効果を示し、また注射剤ではシスプラチン投与例において1日1回静注で嘔吐を抑制できる可能性が示された。このことから、錠剤でも1日1回投与で効果が得られる可能性が考えられたことより、non-platinum抗悪性腫瘍剤投与例を対象にして単回投与での検討を12施設（総投与例数：40例、うち悪心・嘔吐に対する抑制効果解析対象例39例、概括安全度解析対象例40例）で実施した¹⁰⁾。

Non-platinum 抗悪性腫瘍剤投与患者を対象としたゾフラン錠剤の単回投与による安全性ならびに用量の検討¹⁰⁾

対象患者	投与量及び投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果（有効以上）及び安全性：%
Non-platinum抗悪性腫瘍剤投与による化学療法を受けている患者で、前回の化学療法時に嘔吐がみられた悪性腫瘍患者	I. 4mg投与群： 4mg、1回投与	単回	I. 4mg投与群： 抑制効果：10/12 (83) 安全性に問題なし： 13/13 (100)
	II. 8mg投与群： 8mg、1回投与		II. 8mg投与群： 抑制効果：11/14 (79) 安全性に問題なし： 14/14 (100)
	III. 12mg投与群： 12mg、1回投与		III. 12mg投与群： 抑制効果：11/13 (85) 安全性に問題なし： 11/13 (85)
	経口単独投与。抗悪性腫瘍剤投与の2時間前に投与。		

注) 本剤の「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）」に対して承認されている用法・用量は「成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回」である。

シロップ剤：

シロップ剤の生物学的同等性

健常成人男子14名を1群7名の2群に分け、ゾフラン4mg錠1錠（対照薬）及び同用量の0.05w/v%シロップ剤（被検薬）の2製剤を経口投与して血中濃度を測定し、Cmax、AUC_{0-∞}corr及びMRT（平均滞留時間）を指標として、両製剤間の生物学的同等性を2×2ラテン方格法により検討した。

両製剤間の平均値の差の割合は、Cmaxで12.63%、AUC_{0-∞}corrで6.92%、MRT_{0-∞}で5.31%と小さく、分散分析の結果、両製剤で有意差を認めたのはCmaxのみであり、その左右対称信頼区間は±20.04%であった。以上より両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

項目	薬剤	平均値±SE	2製剤の平均値の差／ 対照薬の平均値(%)
Cmax (ng/mL)	4mg錠	10.09 ± 0.82	12.63
	シロップ剤 (4mg相当)	8.81 ± 0.68	
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4mg錠	67.64 ± 8.80	18.04
	シロップ剤 (4mg相当)	55.44 ± 4.22	
AUC _{0-∞} corr (mg/mL)	4mg錠	176.54 ± 11.39	6.92
	シロップ剤 (4mg相当)	164.33 ± 13.72	
MRT _{0-∞} (hr)	4mg錠	6.46 ± 0.40	5.31
	シロップ剤 (4mg相当)	6.12 ± 0.23	

(4) 検証的試験

錠剤：

1種の二重盲検比較試験を含む延べ100施設で実施された臨床試験中、効果判定が行われた218例の臨床成績は以下のとおりである。

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は、68.7% (68/99) である^{1)~3)}。

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は、78.2% (93/119) である^{3)~5)}。

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^{1)~3)}

対象患者	投与量及び投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果(有効以上):%
シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² または75mg/body以上)を受ける悪性腫瘍患者	薬 剤： ①オンダンセトロン錠4mg : O群 ②プラセボ錠 : P群 二重盲検法(群間比較) 1回経口投与。 原則としてシスプラチン投与の2時間前。	単回	O群: 25/43 (58.1) P群: 7/42 (16.7)
シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² または75mg/body以上)または少量連日投与(15~20mg/m ² 以上)を受ける悪性腫瘍患者	1回4mg、1日1回経口投与。 本剤の単独投与。 初回の投与は原則としてシスプラチン投与の2時間前。	3~5日間 (少量連日投与例は原則としてシスプラチンの投与期間と同一)	1回大量投与群: 17/22 (77.3) 少量連日投与群: 6/9 (66.7)
シスプラチンの1回大量投与(50mg/m ² または75mg/body以上)または少量連日投与(15~20mg/m ² 以上)を受ける悪性腫瘍患者	2mg錠1回2錠、1日1回経口投与(4mg/日)本剤の単独投与。 初回の投与は原則として抗悪性腫瘍剤投与の2時間前。	3~5日間	20/25 (80.0)
			68/99 (68.7)

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^{3)~5)}

対象患者	投与量及び投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果(有効以上):%
Non-platinum抗悪性腫瘍剤による化学療法を受けている患者で、前回の化学療法時に嘔吐がみられた患者	4mg 1回経口投与 本剤の単独投与。投与の開始は原則として抗悪性腫瘍剤投与の2時間前。	単回	10/12 (83.3)
Non-platinum抗悪性腫瘍剤また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	4mg 1日1回経口投与 本剤の単独投与。初回の投与は原則として抗悪性腫瘍剤投与の2時間前。	3~5日間	70/84 (83.3)
Non-platinum抗悪性腫瘍剤また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	2mg錠1回2錠、1日1回経口投与(4mg/日) 本剤の単独投与。初回の投与は原則として抗悪性腫瘍剤投与の2時間前。	3~5日間	13/23 (56.5)
			93/119 (78.2)

注) 本剤の「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)」に対して承認されている用法・用量は「成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回」である。

シロップ剤:

一般臨床試験としてシスプラチン1回大量投与ならびに規定のnon-platinum抗悪性腫瘍剤1回大量投与を中心とした化学療法を施行する各種悪性腫瘍患児を対象にゾフランシロップの単回投与試験を51施設(総症例数 181例。うち悪心・嘔吐に対する抑制効果解析対象例 138例)で、連日投与試験(シスプラチン投与例:1~3日間、non-platinum投与例:3~5日間)を9施設(総症例数 19例。うち悪心・嘔吐に対する抑制効果解析対象例 16例)で実施した⁶⁾。

各種抗悪性腫瘍剤投与患児における悪心・嘔吐に対する抑制効果⁶⁾

対象患者	投与量及び投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果(有効以上):%
I. シスプラチンの1回大量投与 (50mg / m ² 以上かつ4時間以内の持続点滴静注)	1回2.5mg/m ² 経口投与。 規定の抗悪性腫瘍剤投与の1～2時間前。	単回	I. シスプラチン投与例： 10/26 (38.5) (1) 75mg / m ² 未満： 5/8 (62.5) (2) 75mg / m ² 以上： 5/18 (27.8)
II. non-platinum抗悪性腫瘍剤投与			II. non- platinum投与例： 86/112 (76.8)
III. シスプラチンの1回大量投与 (50mg / m ² 以上かつ8時間以内の持続点滴静注)	1日1回2.5mg/m ² 経口投与。 但しシスプラチンの1回投与量が75mg / m ² 以上の場合1日1回5.0mg/m ² 経口投与。 規定の抗悪性腫瘍剤投与の1～2時間前。2日目以降は可能な限り初回と同時刻に1日1回投与。	III. 1～3日間	III. シスプラチン投与例： (1) 75mg / m ² 未満： 1/1 (2) 75mg / m ² 以上： 3/7 (42.9)
IV. non-platinum抗悪性腫瘍剤投与		IV. 3～5日間	IV. non- platinum投与例： 7/8 (87.5)

non-platinum抗悪性腫瘍剤： (1) イホスファミド：2g/m²以上の静注、(2) シタラビン：500mg/m²以上の静注または髄注、(3) シクロホスファミド：1g/m²以上の静注、(4) メトトレキサート：500mg/m²以上の静注または髄注(連日投与試験では10mg/m²以上の髄注)、(5) アクチノマイシンD：15 μ g/kg/日以上以上の静注。

注) 本剤の「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)」に対して承認されている用法・用量は「オンダンセトロンとして1回2.5mg/m²(シロップとして5mg/m²)、1日1回」である。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

錠剤：

①使用成績調査

1994年7月1日から1997年3月31日まで402施設で実施し、3,639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³⁶⁾

高齢者における塩酸オンダンセトロン錠の4mg単回経口投与時の薬物動態ならびに安全性について非高齢者と比較した結果、血漿中薬物動態パラメータならびに尿中排泄のいずれにおいても高齢者群と非高齢者群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。

シロップ剤：

①使用成績調査

1999年9月から2002年8月まで41施設で実施し、193例収集した。ゾフランシロップの安全性及び有効性のプロフィールにおいて問題点は認められなかった。

②市販後臨床試験

次の項の市販後臨床試験を実施した。

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

シロップ剤：

承認時に「本剤の連日投与試験における成績は、悪心・嘔吐に対する抑制効果解析対象例が少なく、連日投与による効果を適切に評価することは困難であることから、今回の連日投与試験で規定した

癌化学療法を施行する患者を対象に同様な方法で市販後臨床試験を実施し、連日投与の制吐効果を明確にした上、速やかに報告すること」との承認条件が付与され、2000年4月から2002年2月まで25施設で市販後臨床試験を実施し、92例収集した。その結果、承認時の成績と同様であり、連日投与における悪心・嘔吐に対するゾフランシロップの抑制効果に関する承認時のデータを十分補完できるものと考えられた。

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（5-hydroxytryptamine、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、あるいは、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（セロトニン）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ndan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ndan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^{11) 12)}。

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ndan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ndan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¹²⁾。

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ndan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¹³⁾。

②von 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ndan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¹³⁾。

③5-HT₃ 受容体への親和性

オndan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¹⁴⁾。

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、ならびにアドレナリン、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ndan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¹³⁾。

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

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間

錠 剤：投与後2時間¹⁵⁾

シロップ剤：健康成人男子：約2時間

—参考—

小児：2.5mg/m²経口投与後採血可能であった2例では2.57及び1.17時間であった⁶⁾。

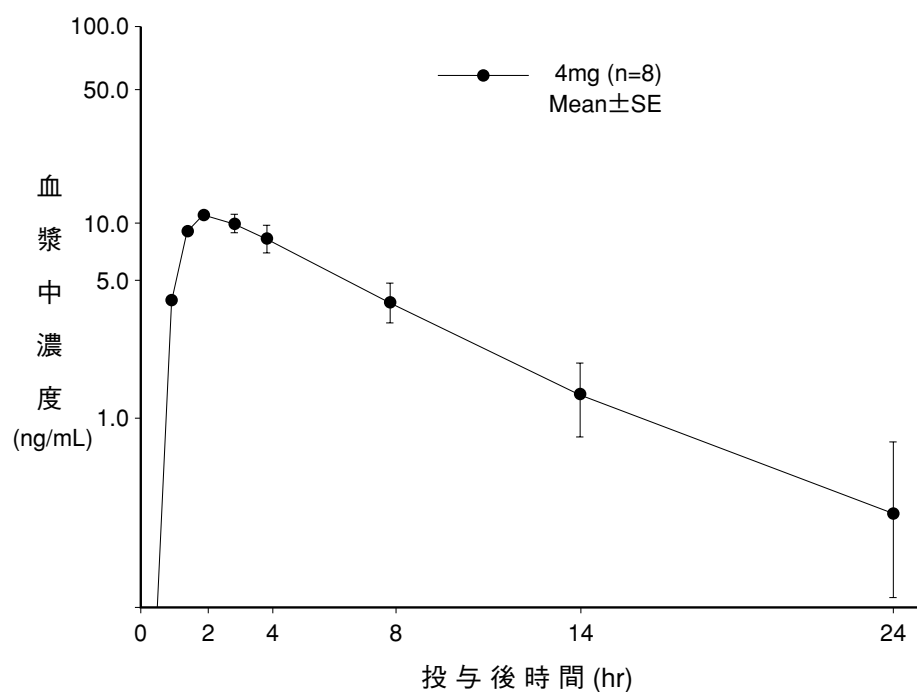
(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人における血中濃度

錠 剤：

健康成人男子8名にオンダンセトロン錠4mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度の経時的推移を図に示した。

オンダンセトロンは経口投与後約2時間で最高血漿中濃度を示し、その後、半減期 (β 相) 4.7~5.7時間で消失した。また、Cmax及びAUCは用量依存的に増加し、オンダンセトロンの血中動態に線形性が認められた¹⁵⁾。

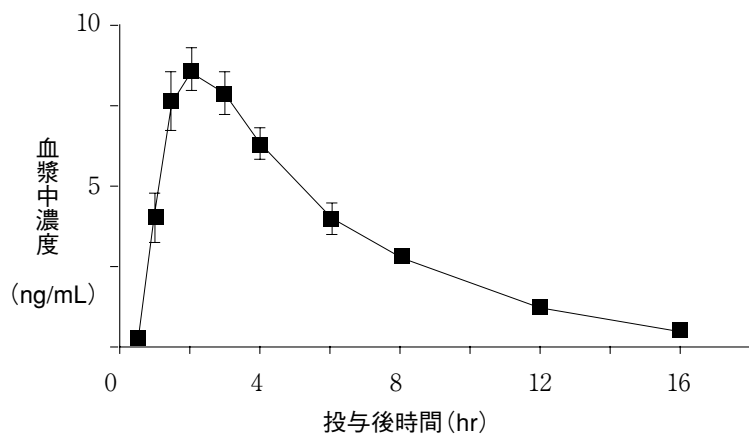


Cmax (ng / mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC _{0~24} (ng·hr / mL)
10.90±3.84	2.03±0.27	2.55±1.87	4.83±2.57	74.75±43.51

(n=8, Mean±SD)

シロップ剤：

健康成人男子14名によるシロップ剤8mL（4mg）と錠剤4mgの生物学的同等性試験より、シロップ剤8mL（4mg）単回経口投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示した。



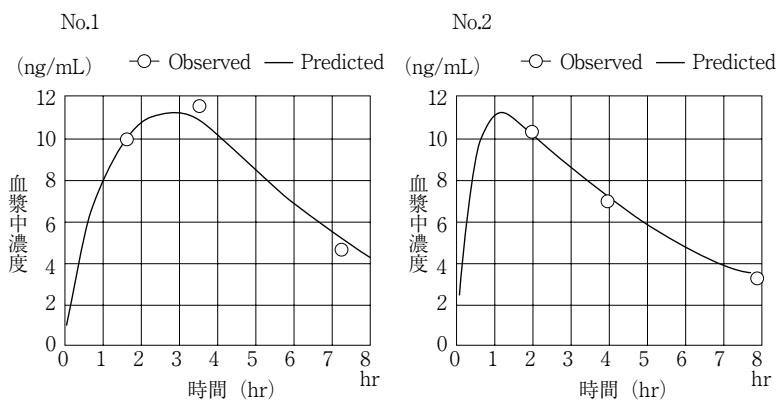
Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
8.81±0.68	2.07±0.16	3.73±0.21	55.44±4.22

(n=14, Mean±SE)

2) 小児における血中濃度（参考）

—参考—

一般臨床試験において、シロップ剤2.5mg/m²経口投与患児のうち採血可能であった患児の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを示した⁶⁾。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
No.1	11.29	2.57	1.80	78.96
No.2	11.16	1.17	3.65	73.37

3) 動物（ラット）における血中濃度（参考）

—参考—

幼若ラットと成熟ラットに塩酸オンダンセトロンを経口投与時（オンダンセトロンとして1mg/kg）の薬物動態パラメータ、静脈内投与時（オンダンセトロンとして1mg/kg）の薬物動態パラメータにおいて幼若ラットと成熟ラットに顕著な差はみられなかった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

錠剤・シロップ剤：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

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

錠 剤：53.3%

シロップ剤：該当資料なし。

(3) 消失速度定数

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(4) クリアランス

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(5) 分布容積

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitroにおける¹⁴C-オンダンセトロン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、添加濃度（10～1,000ng/mL）に関係なく約88%を示した。なお、¹⁴C-オンダンセトロン血漿蛋白との結合について表に示した¹⁶⁾。

	濃度 (ng eq./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±SD)

3. 吸 収

(1) 動物（ラット、イヌ）における吸収（参考）

1) 単回投与¹⁶⁾

ラットに¹⁴C-オンダンセトロン0.5mg/kgを経口投与し、血漿中放射能濃度及び未変化体濃度を測定した。放射能は、経口投与後約0.25時間に最高濃度に達した後、半減期11～22時間で消失した。また、未変化体の半減期は0.6時間以下で消失は速やかであり、血漿中放射能濃度及び未変化体濃度推移から、オンダンセトロンは初回通過代謝を受けやすく、未変化体の血漿中放射能濃度-時間曲線下面積AUC_{0→∞}から算出した生物学的利用率は13～22%であった。また、血漿中濃度推移に顕著な性差は認められなかった。

イヌに¹⁴C-オンダンセトロン0.2mg/kgを経口投与し、血漿中放射能濃度を測定した。経口投与後0.9時間以内に最高濃度に達し、ラットに比べて消失は遅かった（半減期35時間）。また、血漿中濃度推移に性差は認められなかった。

イヌに¹⁴C-オンダンセトロン1.0mg/kgを経口投与したときの血漿中放射能及び未変化体濃度を測定した結果、放射能の消失はゆるやかであったが、未変化体は投与後1時間で消失し、イヌについても速やかに代謝されることが示唆された。

2) 反復投与¹⁷⁾

ラットに21回反復経口投与したところ、毎回投与後24時間における血漿中放射能濃度は投与回数に伴い上昇したが、14回投与以降ほぼ定常状態に達した。1、7、14回経口投与後、経時的に測定したAUC_{0→∞}も投与回数に伴い上昇し、21回経口投与後のAUC_{0→∞}は単回投与の4倍を示し、また、最終投与後の血漿中放射能濃度の消失半減期も単回投与時の約3倍であった。

経口投与された¹⁴C-オンダンセトロンは小腸全域から吸収され、吸収率は非常に高かった。また、絶食時において若干高い吸収を示した^{17) 18)}。

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

わずかに通過する¹⁹⁾。(外国データ)

(2) 胎児への移行性

動物（ラット）における胎児への移行性（参考）

妊娠12日目及び18日目のラットに¹⁴C-オンダンセトロン0.5mg/kgを経口及び静脈内投与し、胎児への移行を臓器・組織内濃度及び全身オートラジオグラフィから検討した。

妊娠12日目ラットに経口投与した場合、胎児全身への移行がみられ、投与後30分の胎児全身の濃度は母体血漿の31%を示した。妊娠18日目ラットに経口投与した場合、投与後30分での胎児の組織内放射能濃度については肝臓で母体血漿と同程度、他の組織で母体血漿の36~54%であった。投与後48時間における胎児ならびに胎児の各臓器・組織内濃度は最高濃度の10%以下に減少した。静脈内投与後においても経口投与時と同様に放射能の胎児への移行が認められたが、その消失もまた速やかであった¹⁸⁾。

(3) 乳汁中への移行性

動物（ラット）における乳汁への移行性（参考）

哺育中のラットに¹⁴C-オンダンセトロン0.5mg/kgを経口及び静脈内投与したときの乳汁中移行性について検討した。両投与経路において乳汁中放射能は投与後30分に最高濃度を示し、血漿中放射能の3~7倍高く、比較的高い乳汁中移行を示し、血漿中濃度と同様の半減期（12~14時間）で消失した¹⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

動物（ラット）におけるその他の組織への移行性（参考）

ラットに¹⁴C-オンダンセトロン0.5mg/kgを経口投与した場合、小腸全域から速やかに吸収され全身に分布する。各組織濃度は、投与後15～30分で最高濃度に達し、肝臓、胃腸管及び腎臓に高い分布を示すが、168時間後にはほとんどの組織から消失する¹⁸⁾。

組 織	経 口 投 与		
	濃 度 (ng eq./g or mL)		
	15分	4時間	24時間
血 漿	141.4± 1.9	26.3± 2.4	10.1± 1.2
血 液	104.6± 2.6	20.0± 2.0	8.9± 0.7
大 脳	19.1± 3.8	6.2± 0.6	4.3± 0.9
小 脳	19.2± 3.0	7.5± 0.6	4.8± 0.7
下 垂 体	167.7± 15.8	46.4± 23.9	N.D.
眼 球	25.5± 3.1	10.2± 1.4	7.2± 1.9
甲 状 腺	215.5± 59.5	67.9± 19.9	35.1± 8.6
下 顎 腺	301.8± 22.8	79.6± 17.5	11.9± 0.4
舌 下 腺	189.7± 23.4	73.5± 8.2	10.2± 0.8
胸 腺	74.3± 1.4	36.9± 1.1	11.4± 1.0
心 臓	174.2± 24.5	30.8± 6.0	7.3± 0.9
肺	466.6± 68.8	153.5± 18.5	39.6± 1.6
気 管	145.2± 11.4	79.9± 22.8	41.8± 4.1
肝 臓	3,152.0±662.0	202.0± 27.4	44.1± 3.2
腎 臓	1,456.2±107.1	538.9± 18.2	157.4± 6.6
副 腎	804.6± 43.4	398.7± 83.5	75.9± 1.0
脾 臓	188.1± 3.0	44.1± 7.6	22.2± 1.7

組 織	経 口 投 与		
	濃 度 (ng eq./g or mL)		
	15分	4時間	24時間
脾 臓	255.8± 23.3	45.2± 8.6	9.8± 0.6
脂 肪	33.2± 6.7	5.6± 0.6	3.7± 0.9
褐色脂肪	195.4± 50.1	54.2± 5.4	23.3± 1.8
骨 格 筋	75.0± 6.7	17.0± 2.8	5.1± 0.4
皮 膚	77.4± 3.0	44.6± 4.6	35.0± 5.6
骨 髄	135.1± 22.5	24.4± 3.5	9.7± 4.1
腸間膜リンパ節	171.7± 21.9	55.7± 17.5	15.1± 1.3
動 脈	329.8± 33.3	291.5± 47.0	228.4±116.3
精 巢	25.9± 1.7	22.6± 3.4	8.7± 0.6
精巢上体	45.7± 0.4	48.0± 9.3	21.9± 0.7
前 立 腺	88.8± 13.9	66.5± 10.6	13.4± 0.3
胃	2,618.9±1,770.0	35.5± 10.9	14.0± 1.8
十二指腸	2,445.6±1,320.5	110.0± 48.3	17.0± 1.5
空 腸	1,799.2±374.7	60.7± 35.3	23.2±15.6
回 腸	142.1± 62.1	135.3± 44.9	28.0± 9.3
大 腸	101.9± 22.4	71.8± 25.4	78.9±41.7

N.D.：検出限界以下 (n=3, Mean±SD)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

健康成人男子に塩酸オンダンセトロン注射液あるいは錠剤8mgを静脈内あるいは経口投与したときの尿中代謝物を表に示した。

静脈内及び経口投与時ともに、未変化体及び同定された各代謝物を合せて投与量の約40%が投与後24時間までの尿中に排泄され、未変化体は静脈内投与で7.6%、経口投与で5.0%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。なお、投与経路により尿中代謝物の質的、量的変化は認められなかった。

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

塩酸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、主要代謝物として水酸化体、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。

健康成人男子における塩酸オンダンセトロン単回投与時の尿中代謝物

(0-24時間)

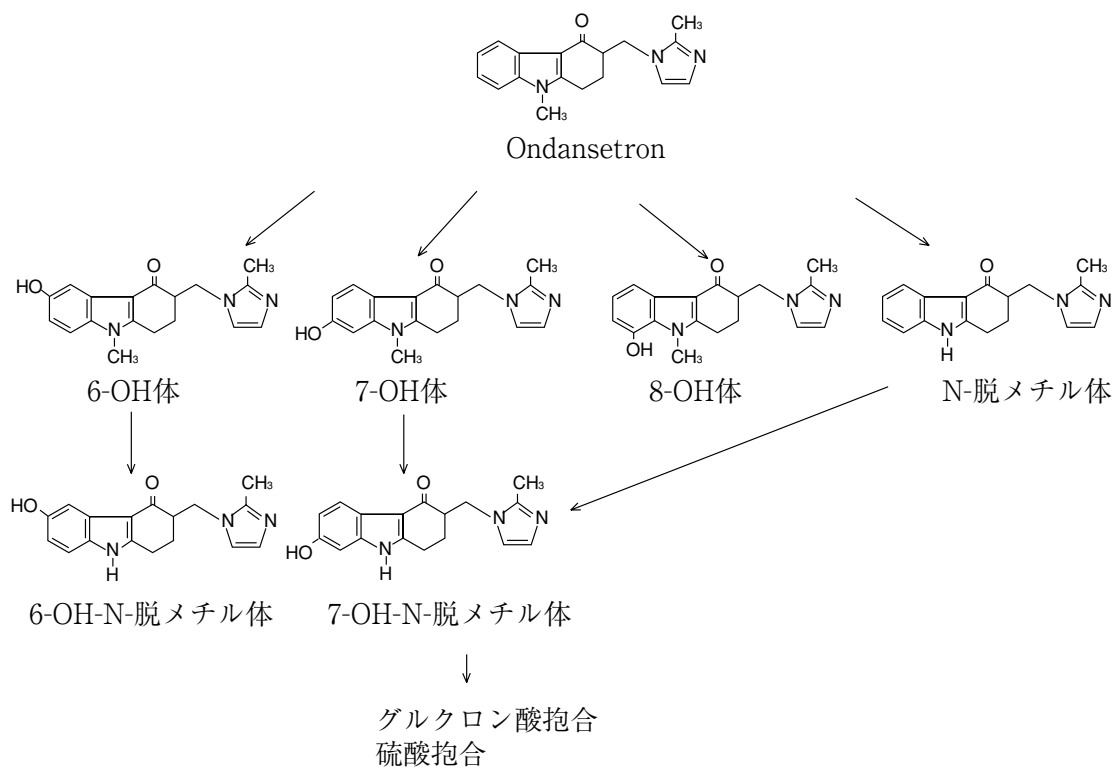
	排泄率 (% of dose)	
	静脈内投与	経口投与
オンダンセトロン	7.6±1.2	5.0±1.8
Ma (7-OH-N-脱メチル体)	N.D.	0.3±0.2
Mc (7-OH体)	2.3±0.0	2.6±0.3
Md (8-OH体)	1.1±0.4	1.3±0.6
Me (N-脱メチル体)	0.8±0.1	0.8±0.1
Mf (6-OH体)	0.4±0.0	0.4±0.1
Ma-グルクロン酸抱合体	N.D.	N.D.
Mc-グルクロン酸抱合体	3.8±0.2	3.4±0.5
Md-グルクロン酸抱合体	15.3±1.2	13.3±1.7
Me-グルクロン酸抱合体	0.2±0.1	0.1±0.0
Mf-グルクロン酸抱合体	0.4±0.1	0.5±0.3
Ma-硫酸抱合体	N.D.	0.1±0.1
Mc-硫酸抱合体	0.3±0.1	0.5±0.1
Md-硫酸抱合体	5.7±0.6	4.9±0.7
Me-硫酸抱合体	0.3±0.1	0.4±0.1
Mf-硫酸抱合体	2.8±0.4	3.5±0.7
合計	40.2±2.2	39.1±3.3

Mean±SD, n=6

N. D. : 検出限界以下

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次頁のとおり。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²⁰⁾。



オンダンセトロン²⁰⁾の推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種

CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2^{21) 22)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

オンダンセトロン²⁰⁾の主要代謝物である7-OH体及び8-OH体においては、自発運動量の軽度な増加がみられた以外、特に中枢神経系に關連した作用を認めなかった。さらに、8-OH体は高濃度で摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミン収縮を抑制した以外作用は認められなかった。また、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、これら代謝物はいずれも、臨床上問題となるような作用を持たないものと思われる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

錠剤・シロップ剤：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

健康成人男子に塩酸オンダンセトロン錠剤を空腹時に4、8及び16mg単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は、2.4~2.8%であった¹⁵⁾。

健康成人男子における塩酸オンダンセトロン単回経口投与後の尿中未変化体排泄率¹⁵⁾

投 与 方 法		投与量 (mg)	例数	時 間 (hr)	未変化体排泄率 (% of dose)
経 口	単 回	4	8	0~24	2.64±1.15
		8	8		2.42±1.35
		16	7		2.79±1.28

Mean±SD

(3) 排泄速度

Ⅶ-6- (2) の項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(2) 血液透析

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

(3) 直接血液灌流

錠剤・シロップ剤：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

錠剤・シロップ剤：該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

錠剤・シロップ剤：

（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

錠剤・シロップ剤：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

錠剤・シロップ剤：該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

錠剤・シロップ剤：

（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の薬剤なので、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²⁴⁾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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

錠剤・シロップ剤：

- (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。

【解説】

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。

錠 剤：

- (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】

英国グラクソ・スミスクライン社の報告に基づく記載である。

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²⁵⁾。
- 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²⁶⁾。

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²⁷⁾。
- ②ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する²⁸⁾。
- 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²⁹⁾。

シロップ剤：

- (2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。

【解説】

一般に小児では自覚症状を訴える能力に欠けるため、時として症状の増悪や発現した副作用の発見が遅れたり、見逃されたりすることがある。これらを防止するためには、日常患児と生活している保護者に、患児の状態を十分に観察してもらうことが重要となる。本剤投与にあたっては、患児に異常が認められた場合には速やかに医師や看護師に連絡する等の注意を、保護者に行うこと。

シロップ剤：

(3) 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】

錠剤 (2) (P.25) と同じ。

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^{21) 22)}。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^{30) 31)}、「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^{32) 33)}、「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^{32) 33)}。

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

錠 剤：

承認時までの調査症例379例中、32例 (8.4%) 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、頭痛、頭重感11例 (2.9%)、便秘6例 (1.6%)、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇4例 (1.1%) であった (承認時)。

使用成績調査3,360例中、95例 (2.8%) 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AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等を含む肝機能検査値異常54例 (1.6%) であった (再審査終了時)。

シロップ剤：

承認時までの調査症例181例中、副作用発現例は3例（1.7%）で、頭痛1例（0.6%）、皮膚そう痒1例（0.6%）等である。また、臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇1例（0.6%）、ALT（GPT）上昇1例（0.6%）、AI-P上昇1例（0.7%）、総ビリルビン値上昇1例（0.6%）等であった（承認時）。

使用成績調査169例中、11例（6.5%）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）、総ビリルビン値上昇等を含む肝機能検査値異常9例（5.3%）であった。また、市販後臨床試験90例中、6例（6.7%）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、肝機能障害4例（4.4%）であった（再審査申請時）。

1) 重大な副作用と初期症状

錠剤・シロップ剤：

- 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³⁴⁾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」³⁵⁾の発現機序は明確ではないが、英国グラクソ・スミスクライン社に集積された症例報告に基づき記載した。

2) その他の副作用

錠剤：

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)}		そう痒、発疹	
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			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		
その他		発熱、全身倦怠感、顔面紅潮、しゃっくり	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。

シロップ剤：

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)}		そう痒、発疹	
精神神経系		頭重感、頭痛	ふるえ感、眠気
消化器			下痢、便秘
循環器			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		
その他		発熱	熱感、不随意運動 ^{注3)} 、全身倦怠感、顔面紅潮、しゃっくり、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

錠 剤：

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。

ゾフラン錠 副作用発現状況

	承認時迄 の状況	使用成績 調査	合 計
調査施設数	100	401	501
調査症例数	379	3,360	3,739
副作用等の発現症例数	32	95	127
副作用等の発現件数	41	145	186
副作用等の発現症例率	8.44	2.83	3.40

副作用等の種類	承認時迄 の状況	使用成績 調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.26)	3 (0.09)	4 (0.11)
そう痒	1 (0.26)	1 (0.03)	2 (0.05)
発疹	-	3 (0.09)	3 (0.08)
中枢・末梢神経系障害	12 (3.17)	7 (0.21)	19 (0.51)
頭痛	10 (2.64)	5 (0.15)	15 (0.40)
ふるえ	1 (0.26)	-	1 (0.03)
頭重(感)	1 (0.26)	1 (0.03)	2 (0.05)
しびれ(感)	-	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	2 (0.53)	0 (0.00)	2 (0.05)
眠気	2 (0.53)	-	2 (0.05)
消化管障害	8 (2.11)	16 (0.48)	24 (0.64)
イレウス	-	1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	-	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	1 (0.26)	3 (0.09)	4 (0.11)
しゃっくり	1 (0.26)	-	1 (0.03)
食思不振	-	1 (0.03)	1 (0.03)
胃痛	-	1 (0.03)	1 (0.03)
便秘	6 (1.58)	9 (0.27)	15 (0.40)
肝臓・胆管系障害	5 (1.32)	54 (1.61)	59 (1.58)
肝機能異常	-	7 (0.21)	7 (0.19)
血清AST (GOT) 上昇	2 (0.53)	28 (0.83)	30 (0.80)
血清ALT (GPT) 上昇	4 (1.06)	37 (1.10)	41 (1.10)
ビリルビン値上昇	1 (0.26)	8 (0.24)	9 (0.24)
γ-GTP 上昇	1 (0.26)	10 (0.30)	11 (0.29)

副作用等の種類	承認時迄 の状況	使用成績 調査	合計
代謝・栄養障害	2 (0.53)	18 (0.54)	20 (0.53)
AIP 上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
LDH 上昇	1 (0.26)	13 (0.39)	14 (0.37)
血清カリウム上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血清コレステロール上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血中尿酸上昇	1 (0.26)	-	1 (0.03)
血中ナトリウム低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血清アミラーゼ上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
コリンエステラーゼ低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害(一般)	2 (0.53)	0 (0.00)	2 (0.05)
血圧上昇	2 (0.53)	-	2 (0.05)
白血球・網内系障害	1 (0.26)	0 (0.00)	1 (0.03)
好酸球増多(症)	1 (0.26)	-	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血小板減少(症)	-	1 (0.03)	1 (0.03)
泌尿器系障害	1 (0.26)	1 (0.03)	2 (0.05)
蛋白尿	1 (0.26)	-	1 (0.03)
血中クレアチニン上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
一般的全身障害	4 (1.06)	6 (0.18)	10 (0.27)
発熱	1 (0.26)	1 (0.03)	2 (0.05)
倦怠(感)	2 (0.53)	2 (0.06)	4 (0.11)
顔面潮紅	1 (0.26)	4 (0.12)	5 (0.13)

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

シロップ剤：

本剤承認時、使用成績調査及び市販後臨床試験における臨床検査値の変動を含む副作用発現頻度を下表に示す。

ゾフランシロップ副作用発現状況

	承認時までの状況	使用成績調査	市販後臨床試験	合計
調査施設数	66	40	24	130
調査症例数	181	169	90	440
副作用等の発現症例数	8	11	6	25
副作用等の発現件数	10	13	10	33
副作用等の発現症例率	4.42	6.51	6.67	5.68

副作用等の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	市販後臨床試験	合計
胃腸障害	0(0.00)	1(0.59)	1(1.11)	2(0.45)
肺炎NOS	-	1(0.59)	-	1(0.23)
嘔吐NOS	-	-	1(1.11)	1(0.23)
全身障害及び投与局所様態	0(0.00)	2(1.18)	0(0.00)	2(0.45)
発熱	-	2(1.18)	-	2(0.45)
肝胆道系障害	0(0.00)	7(4.14)	4(4.44)	11(2.5)
肝障害NOS	-	2(1.18)	1(1.11)	3(0.68)
肝機能異常NOS	-	5(2.96)	4(4.44)	9(2.05)
臨床検査	5(2.76)	3(1.78)	2(2.22)	10(2.27)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.55)	-	-	1(0.23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.55)	1(0.59)	-	2(0.45)
血中ビリルビン増加	1(0.55)	2(1.18)	-	3(0.68)
好酸球数増加	3(1.66)	-	-	3(0.68)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.55)	-	-	1(0.23)
血中コレステロール減少	-	-	1(1.11)	1(0.23)
血小板数減少	-	-	1(1.11)	1(0.23)
神経系障害	1(0.55)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.23)
頭痛	1(0.55)	-	-	1(0.23)
精神障害	1(0.55)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.23)
易興奮性	1(0.55)	-	-	1(0.23)
皮膚及び皮下組織障害	1(0.55)	0(0.00)	1(1.11)	2(0.45)
全身性そう痒症	1(0.55)	-	-	1(0.23)
紅斑	-	-	1(1.11)	1(0.23)
そう痒症	-	-	1(1.11)	1(0.23)

MedDRA ver.6.0の用語を用いて集計
再審査申請時

(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

錠剤：

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	638	29	4.55
無	2,721	66	2.43
不明	1	0	0.00

シロップ剤：

合併症別副作用発現状況一覧表

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
有	28	2	7.14
無	141	9	6.38

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

錠剤・シロップ剤：

【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

錠剤：

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歳以下の患者との差がないことから、高齢者で用法・用量の調整は必要ないと報告がある³⁶⁾。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、副作用が強く起こる傾向がある。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³⁷⁾。

シロップ剤：該当資料なし。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

錠剤・シロップ剤：

- (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) ラット経口投与における妊娠前、妊娠初期及び周産期、授乳期投与試験では15mg/kg/日以下、

器官形成期投与試験では40mg/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^{38)~40)}。

ウサギによる器官形成期経口投与試験では、胎児に2.5mg/kg/日以上投与群で発育遅延が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない⁴¹⁾。

- (2) ゾフランは、動物実験（ラット）において、母乳中に移行することが報告されている¹⁸⁾。一般に、母乳中への薬物の移行がわずかであっても、副作用を起こす可能性があるため、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。

なお、これまでに、母乳を介して、ゾ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

錠 剤：

小児等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】

ゾフラン錠は小児における使用経験が少なく、安全性が確立されていないため記載した。なお、ゾフラン注においては以下のとおり、小児の用法・用量の承認を得ている。

<参考>

- (1) ゾフラン注の小児の用法・用量

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。

- (2) ゾフラン注の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例あり、そのうちの1例に安全性に多少問題ありと評価された症例があった。

安全性に多少問題ありとされた症例は、ゾ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、四肢冷感が発現した症例であり、報告医師より、「これら発現症状と本剤との関連性は低いと否定はできない」とされたものである。

シロップ剤：

低出生体重児、新生児（使用経験がない）及び乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない。

【解説】

本剤は低出生体重児、新生児への使用経験がないため、安全性が確立していない。また、本剤承認時までの調査において、乳児への使用は8例のみで、乳児への使用経験が少ないため、安全性が確立していない。（乳児への使用例については、いずれも安全性に問題はなかった。）

低出生体重児：WHOの古い定義では、出生体重2,500g未満の児を在胎週数にかかわらず、「未熟児」と呼んできたが、その定義は「低出生体重児」となった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

13. 過量投与³⁷⁾

<参考>

(症状)

48mgのゾフラン錠を服用後、低血圧（及び失神）が発現した症例があるが、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）

錠剤・シロップ剤：

- (1) 投与時期：抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その1～2時間前に投与する。
- (2) 投与期間：癌化学療法各クールにおいて、本剤の投与期間は3～5日間を目安とする。

【解説】

- (1) 本剤は投与後速やかに吸収され、約2時間で最高血中濃度を示すことから、抗悪性腫瘍剤の投与1～2時間前に投与することを記載した。
- (2) 癌化学療法1クールにおいて、抗悪性腫瘍剤の投与が数日にわたって行われる場合は勿論のこと、1回大量投与の場合でも、悪心・嘔吐は化学療法施行日だけでなく、3～5日間持続する可能性があるため、投与期間の目安を記載した。

錠 剤：

- (3) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

【解説】

- 1) PTP包装*の薬剤共通の注意事項である。
PTP包装の薬剤一般においてPTP誤飲の症例報告が増加の傾向にある⁴²⁾ことから、これを防止する目的で、日本製薬団体連合会加盟会社の申し合わせに基づき記載している。
*Press Through Pack または Press Through Package
- 2) ゾフラン錠による誤飲例の報告はこれまでのところないが、ゾフラン錠の服用に際しては、PTPシートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。
- 3) PTP誤飲の社会的背景は、高齢化社会に伴い、長期、多種類の薬剤を服用することが多くなり、また、調剤時の便利性などからPTPシートの1錠毎にスリット、ミシンを入れたことなどが原因と言われている。一般に報告されているものの多くは不注意で無意識のうちに誤飲した偶発的なものである。

15. その他の注意

錠剤・シロップ剤：該当資料なし。

16. その他

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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。

以上よりオンダンセトロンは、高用量において若干の影響を与えた^{43) 44)}。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

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) は次の通りであった^{9) 45)}。

投与方法	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

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、経口投与で1.0~4.0mg/kg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^{46) 47)}。

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	経口	28週	1.0, 8.0, 64*→40	1.0
		18ヵ月	1.0, 6.0, 36	1.0
イヌ	経口	28週	1.0, 2.5, 15	2.5
		12ヵ月	1.0, 4.0, 15*→12.5	4.0

*死亡例出現のため投与量変更

(3) 生殖発生毒性試験

ラット経口投与における妊娠前、妊娠初期及び周産期、授乳期投与試験では15mg/kg/日以下、器官形成期投与試験では40mg/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胎児に2.5mg/kg/日以上投与群で発育遅延が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない^{38)~41)}。

	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	経口	1.0, 4.0, 15	15	15
器官形成期投与試験	ラット	経口	2.5, 10, 40	40	40
	ウサギ	経口	0.6, 2.5, 10	10	0.6
周産期及び授乳期投与試験	ラット	経口	1.0, 4.0, 15	15	4.0

(4) その他の特殊毒性

- 抗原性試験⁴⁸⁾

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。

- 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。

- 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

ゾフラン錠2・錠4：使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

ゾフランシロップ：使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

2. 貯法・保存条件

ゾフラン錠2・錠4：室温保存

ゾフランシロップ：室温保存、遮光

3. 薬剤取扱い上の注意点

ゾフラン錠2・錠4・ゾフランシロップ：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

ゾフラン錠2・錠4：該当しない。

ゾフランシロップ：

本剤の連日投与試験における成績は、悪心・嘔吐に対する抑制効果解析対象例が少なく、連日投与による効果を適格に評価することは困難であることから、今回の連日投与試験で規定した癌化学療法を施行する患者を対象に同様な方法で市販後臨床試験を実施し、連日投与の制吐効果を明確にした上、速やかに報告すること。

5. 包装

ゾフラン錠2・錠4：10錠（PTP）

ゾフランシロップ：30mL

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾフラン注2、ゾフラン注4、ゾフラン ザイデイス4

同効薬：塩酸グラニセトロン

塩酸アザセトロン

塩酸トロピセトロン

塩酸ラモセトロン

塩酸インジセトロン

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

ゾフラン錠2：

承認年月日：1994年1月19日

承認番号：(6AM)第23号

ゾフラン錠4：

承認年月日：1994年1月19日

承認番号：(6AM)第24号

ゾフランシロップ：

承認年月日：1999年6月16日

承認番号：21100AMZ00517000

9. 薬価基準収載年月日

ゾフラン錠2・錠4：1994年4月15日

ゾフランシロップ：1999年8月13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

ゾフラン錠2・錠4、ゾフランシロップ：該当しない。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ゾフラン錠2・錠4：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]

ゾフランシロップ：該当しない。

12. 再審査期間

ゾフラン錠2・錠4：終了

ゾフランシロップ：4年（2003年6月15日満了）

13. 長期投与の可否

ゾフラン錠2・錠4、ゾフランシロップ：該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ゾフラン錠2：2391001F1020

ゾフラン錠4：2391001F2027

ゾフランシロップ：2391001Q1021

15. 保険給付上の注意

ゾフラン錠2・錠4、ゾフランシロップ：該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 有吉寛ほか：癌と化学療法, **19** (12), 2057-2070 (1992)
- 2) 住永雅司ほか：癌と化学療法, **19** (11), 1879-1890 (1992)
- 3) 高木敏之ほか：臨床医薬, **8** (8), 1973-1987 (1992)
- 4) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法, **19** (9), 1347-1357 (1992)
- 5) 住永雅司ほか：癌と化学療法, **19** (11), 1891-1903 (1992)
- 6) 金子道夫ほか：小児科診療, **59** (12), 2123-2143 (1996)
- 7) 熊谷雄治ほか：臨床医薬, **8** (7), 1495-1504 (1992)
- 8) 海老原昭夫ほか：臨床薬理学概論, 73 (1982)
- 9) 横山真二ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-995-S-998 (1992)
- 10) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法, **19** (9), 1347-1357 (1992)
- 11) Stables, R. et al. : Cancer Treat Rev, **14**, 333-336 (1987)
- 12) 南勝ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1323-1335 (1992)
- 13) Butler, A. et al. : Br J Pharmacol, **94**, 397-412 (1988)
- 14) Kilpatrick, G. J. et al. : Eur J Pharmacol, **159**, 157-164 (1989)
- 15) 熊谷雄治ほか：臨床医薬, **8** (7), 1495-1504 (1992)
- 16) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1337-1347 (1992)
- 17) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1369-1384 (1992)
- 18) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1349-1368 (1992)
- 19) Simpson, K. H. et al. : Psychopharmacology, **109**, 497-498 (1992)
- 20) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1385-1399 (1992)
- 21) Dixon, C. M. et al. : Drug Metabolism and Disposition, **23** (11), 1225-1230 (1995)
- 22) Ashforth, E. I. L. et al. : Br J Clin Pharmacol, **37**, 389-391 (1994)
- 23) Kataja, V. et al. : Lancet, **347** (9001), 584-585 (1996)
- 24) Blake, J.C. et al. : Br J Clin Pharmacol, **35**, 441-443 (1993)
- 25) Yoshida, N. et al. : J. Pharmacol Exp Ther, **256** (1), 272-278 (1991)
- 26) Itoh, Z. et al. : Gastroenterology, **100** (4), 901-908 (1991)
- 27) Gore, S. et al. : Aliment Pharmacol Therap, **4**, 139-144 (1990)
- 28) Talley, N.J. et al. : Dig Dis Sci, **35** (4), 477-480 (1990)
- 29) Arznei telegraph, **5**, 56 (1995)
- 30) Britto, M. R. et al. : Clin Pharmacol Ther, **61**, 228 (1997)
- 31) Villikka, K. et al. : Clin Pharmacol Ther, **65**, 377-381 (1999)
- 32) De Witte, J. L. et al. : Anesth Analg, **92**, 1319-1321 (2001)
- 33) Arcioni, R. et al. : Anesth Analg, **94**, 1553-1557 (2002)
- 34) Kossey, J.L. et al. : Ann Pharmacother, **28** (9), 1029-1030 (1994)
- 35) Sargent, A.I. et al. : Clinical Pharmacy, **12**, 613-615 (1993)
- 36) 矢島忠孝ほか：臨床医薬, **14** (14), 2589-2601 (1998)
- 37) PDR
- 38) Sutherland, M. F. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1131-S-1144 (1992)
- 39) 清水雅良ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1165-S-1185 (1992)
- 40) Secker, R. C. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1211-S-1226 (1992)
- 41) 江崎洋志ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1187-S-1196 (1992)
- 42) 岩田重信治ほか：日気食会報, **46** (5), 406-418 (1995)
- 43) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, **15** (2), 1-16 (1989)
- 44) 左近上博司ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1297-1322 (1992)

- 45) 小林和雄ほか：薬理と治療, 20 (S-4), S-999-S-1004 (1992)
- 46) Tucker, M. L. et al.：薬理と治療, 20 (S-4), S-1029-S-1065 (1992)
- 47) Damment, S. J. P. et al.：薬理と治療, 20 (S-4), S-1093-S-1117 (1992)
- 48) 武田憲三ほか：薬理と治療, 20 (S-4), S-1227-S-1234 (1992)

2. その他の参考文献

なし。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

錠剤は次の国々をはじめ世界100カ国を超える国々で発売されている。

販売名	販売国	発売年月
Zofran	イギリス	1990年3月
Zophren	フランス	1990年3月
Zofran	ニュージーランド	1990年6月
Zofran	デンマーク	1990年8月
Zofran	スウェーデン	1991年1月
Zofran	南アフリカ	1991年1月
Zofran	オランダ	1991年1月
Zofran	イタリア	1991年5月
Zofran	スペイン	1991年5月
Zofran	スイス	1991年6月
Zofran	アメリカ	1993年3月

シロップ剤または経口液剤として販売されている主な国は以下の通りである。

販売名	販売国	発売年月
Zofran (syrup)	イギリス	1996年12月
Zofran (oral solution)	カナダ	1996年12月
Zofran (oral solution)	アメリカ	1997年3月
Zofran (syrup)	南アフリカ	1997年7月
Zofran (syrup)	オーストラリア	1998年2月
Zofran (oral solution)	オーストリア	1998年6月
Zofran (syrup)	アイルランド	1998年7月

2. 主な外国での効能・効果、用法・用量

国名	イギリス		アメリカ	
販売名	Zofran Syrup	Zofran Tablets	Zofran Oral Solution	Zofran Tablets
規格	4mg/5mL 50mL	4mg/錠, 8mg/錠	4mg/5mL 50mL	4mg/錠, 8mg/錠
許可年月	1996年9月	1990年3月	1997年1月	1991年12月
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・癌化学療法及び放射線療法に伴う悪心・嘔吐 ・術後の悪心・嘔吐 		<ul style="list-style-type: none"> ・癌化学療法に伴う悪心・嘔吐 ※他に「放射線療法による悪心・嘔吐」、「術後の悪心・嘔吐」に対する適応も取得しているが、小児では使用経験がないとしている。 	
用法・用量	<p>成人： 催吐性の化学療法及び放射線療法 ゾフランを直腸内、経口（錠剤またはシロップ）、静脈内または筋肉内投与することができる。</p> <p>経口投与 8mgを治療開始1～2時間前に投与し、12時間後さらに8mgを投与する。最初の24時間以降の遅延性または持続性嘔吐を防ぐために、ゾフランの経口または直腸内投与を最長で治療クール終了後5日まで継続する。経口投与の推奨用量は8mg 1日2回である。</p> <p>催吐性の強い化学療法（例えばシスプラチン高用量投与） ゾフランを直腸内、静脈内または筋肉内投与することができる。 最初の24時間以降の遅延性または持続性嘔吐を防ぐために、ゾフランの経口または直腸内投与を最長で治療クール終了後5日まで継続する。経口投与の推奨用量は8mg 1日2回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児： ゾフラン5mg/m²を化学療法直前に単回静脈内投与し、12時間後さらに4mgを経口投与する。4mg 1日2回経口投与を最長で治療クール終了後5日まで継続する。 		<p>高度の催吐性化学療法に関連する悪心・嘔吐の予防</p> <p>成人： 24mg錠をシスプラチン\geq50mg/m²を含む催吐性の強い1日化学療法開始30分前に単回経口投与する。24mg錠の1日1回連日投与については検討されていない。</p> <p>小児： 24mg錠の使用経験がない。</p> <p>高齢者： 投与量は一般患者と同じである。</p> <p>中等度の催吐性化学療法に関連する悪心・嘔吐の予防</p> <p>成人： 8mgあるいは10mLを1日2回経口投与する。初回投与は化学療法開始の30分前に、その後は初回投与から8時間後に投与する。化学療法終了後1～2日の間、8mg錠あるいは経口液剤 10mLを1日2回（12時間毎）投与する。</p> <p>小児： 12歳以上の患者への投与量は成人と同様であり、4歳～11歳の患者への投与量は4mg錠あるいは経口液剤5mLを1日3回である。初回投与は化学療法開始の30分前に、その後は初回投与から4及び8時間後に投与する。化学療法終了後1～2日の間、4mg錠あるいは経口液剤 5mLを1日3回（8時間毎）投与する。</p> <p>高齢者： 投与量は一般患者と同じである。</p>	

国名	イギリス	アメリカ
用法・用量	<p>シロップ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎障害患者： 特別な注意は必要ない。 ・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。 ・スパルティオン (sparteine) / デブリソキン (debrisoquine) 代謝が低い患者： 投与量あるいは投与回数の変更の必要はない。 <p>錠剤：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高齢者： 65歳以上の患者において忍容性が優れている。用量、投与回数及び投与経路の変更の必要はない。 ・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。 ・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。 	

但し、日本における効能・効果は、「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）」であり、用法・用量は、錠剤では「通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回経口投与する。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、同用量の注射液を投与できる。」であり、シロップ剤は、「通常、小児にはオンダンセトロンとして1回2.5mg/m²（シロップとして5mL/m²）、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大1回4mg（シロップとして8mL）とする。また、効果不十分な場合には、同用量の注射液（2.5mg/m²）を投与できる。」である。



[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>