

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[®]ザイdis4****Zofran[®] Zydys[®]**

オンダンセトロン口腔内速溶錠

| | |
|----------------------------|---|
| 剤 形 | 口腔内速溶錠 |
| 規 格 ・ 含 量 | 1錠中 オンダンセトロン 4mg含有 |
| 一 般 名 | 和 名：オンダンセトロン 洋 名：Ondansetron |
| 製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 承 認 年 月 日：1999年12月24日 薬価基準収載年月日：2000年 5 月12日 発 売 年 月 日：2000年 6 月23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 | | 8. 容器の材質 | 7 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | V. 治療に関する項目 | |
| 2. 製品の特徴及び有用性 | 2 | 1. 効能又は効果 | 8 |
| II. 名称に関する項目 | | 2. 用法及び用量 | 8 |
| 1. 販売名 | 3 | 3. 臨床成績 | 8 |
| (1) 和名 | 3 | (1) 臨床効果 | 8 |
| (2) 洋名 | 3 | (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 | 8 |
| (3) 名称の由来 | 3 | (3) 探索的試験：用量反応探索試験 | 8 |
| 2. 一般名 | 3 | (4) 検証的試験 | 8 |
| (1) 和名（命名法） | 3 | (5) 治療的使用 | 9 |
| (2) 洋名（命名法） | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 又は化合物群 | 10 |
| 5. 化学名（命名法） | 3 | 2. 薬理作用 | 10 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 10 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 10 |
| III. 有効成分に関する項目 | | (3) シスプラチンの抗悪性腫瘍効果に | |
| 1. 有効成分の規制区分 | 4 | 及ぼす影響 | 11 |
| 2. 物理化学的性質 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| (1) 外観・性状 | 4 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 12 |
| (2) 溶解性 | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 12 |
| (3) 吸湿性 | 4 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 12 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 | 4 | (3) 通常用量での血中濃度 | 12 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | (4) 中毒症状を発現する血中濃度 | 13 |
| (6) 分配係数 | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 13 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | (1) 吸収速度定数 | 13 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | (2) バイオアベイラビリティ | 13 |
| 4. 有効成分の確認試験法 | 5 | (3) 消失速度定数 | 13 |
| 5. 有効成分の定量法 | 5 | (4) クリアランス | 13 |
| IV. 製剤に関する項目 | | (5) 分布容積 | 14 |
| 1. 剤形 | 6 | (6) 血漿蛋白結合率 | 14 |
| (1) 剤形の区別及び性状 | 6 | 3. 吸収 | 14 |
| (2) 製剤の物性 | 6 | (1) 口腔粘膜吸収試験 | 14 |
| (3) 識別コード | 6 | (2) 吸収 | 14 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 4. 分布 | 14 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量 | 6 | (1) 血液—脳関門通過性 | 14 |
| (2) 添加物 | 6 | (2) 胎児への移行性 | 14 |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | (3) 乳汁中への移行性 | 14 |
| 4. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | (4) 髄液への移行性 | 14 |
| 5. 溶出試験 | 7 | (5) その他の組織への移行性 | 15 |
| 6. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 | 5. 代謝 | 15 |
| 7. 製剤中の有効成分の定量法 | 7 | (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 | 17 |
| (3) 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 | 20 |
| 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 | 21 |
| (2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値 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 | 26 |
| (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 | 27 |
| 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

| | |
|----------------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 31 |
| 2. 主な外国での効能・効果、用法・用量 | 31 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 33 |
|----------|----|

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および錠剤が開発された。

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1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。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。

また、小児領域における剤形選択の幅を広げるために、シロップ剤を開発し、1999年6月に承認を取得した。

さらに、今回、舌の上で瞬時に溶解し、水なしでも服用しうる剤形的特長を有し、高齢患者や嚥下障害を有する癌患者にも服用が可能な口腔内速溶錠（ゾフランザイデイス）を開発し、1999年12月に承認を取得した。

本剤は、従来の錠剤では服用が困難なため、静脈内投与が行われている次のような患者にも経口投与が可能な剤形である。

- ・嚥下力の低下している高齢者
- ・放射線照射等による食道炎や食道癌等の食道疾患により、錠剤の服用が困難な患者
- ・臥床したきりの患者
- ・錠剤の服用には介添えを必要とする患者
- ・悪心のある患者で水分の摂取を受け付けない患者
- ・錠剤の服用が不得手な患者
- ・水分摂取制限の必要な患者

2. 製品の特徴及び有用性

- ① ゾフランは注射剤、錠剤とシロップ剤及び口腔内速溶錠をそろえた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・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 口腔内速溶錠は、イチゴ味で、舌の上で瞬時に崩壊するため、水なしでも服用が可能である。
- ④ 崩壊性に優れた口腔内速溶錠は、嚥下力の低下している高齢者や錠剤の服用が困難な患者、水分摂取制限が必要な患者に適している。
- ⑤ 錠剤・口腔内速溶錠・シロップ剤は、患者とメディカルスタッフの負担を軽減し、外来での投薬が可能である。
- ⑥ ゾフランは世界100数カ国で臨床使用されており、口腔内速溶錠は、26カ国で承認され、10カ国以上で販売されている。
- ⑦ 臨床検査値の変動を含む副作用の発現頻度は、錠剤及び口腔内速溶錠において8.9%（48例/542例）であった。

その主なものは、頭痛、頭重感19例（3.5%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常10例（1.8%）、便秘6例（1.1%）であった。（錠剤及びザイデイス承認時）

ザイデイスにおいては使用成績調査を行っていないが、ゾフラン錠の使用成績調査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（ゾフラン錠再審査終了時）。

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®ザイデイス4

(2) 洋名

Zofran® Zydys®

(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)

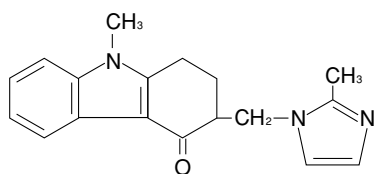
オンダンセトロン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ondansetron (JAN)

Ondansetron (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₁₈H₁₉N₃O : 293.37

5. 化学名 (命名法)

(±)-2,3-ジヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4(1H)-オン
(±)-2,3-dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]carbazol-4(1H)-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: GG032X (日本)

GR38032X (英国)

7. CAS登録番号

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

白色の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、0.05mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 237℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.8（吸光度法）

(6) 分配係数

| pH | 1-オクタノール/水系 |
|------|-------------|
| 2.0 | -0.46 |
| 5.9 | 0.31 |
| 11.0 | 2.1 |

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

本品の 0.05mol/L 塩酸試液溶液（1 → 100）は旋光性を示さない。

2) pH

本品の水溶液（1 → 100,000）の pH は約 8.0 である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 測定項目 | 結果 | |
|--------|--|-------------|------|-------------------------|------|----|
| 長期保存試験 | 30℃・60%RH・暗所 | 36ヵ月 | 密閉 | 性状 水分 類縁物質 含量 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 ・ 湿度 | 60℃・規定せず・暗所 | 1ヵ月 | | | 密閉 |
| | 60℃・規定せず・暗所 | 1ヵ月 | 開放 | | | |
| | 40℃・75%RH・暗所 | 3ヵ月 | 開放 | | | |
| 光 | 約30℃・規定せず 10,000Luxかつ40W/m ² | 1ヵ月 | 密閉 | 粉末表面が微黄白色に変色 その他変化なし | | |

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) 剤形の区別及び性状

白色の錠剤の形状をした凍結乾燥品で、わずかにストロベリーの芳香を有し、その形状は下記のとおりである。

| 販売名 | 表面 | 裏面 | 側面 |
|----------------|---|---|---|
| ゾフランザイディスク4 |  |  |  |
| 直径：10mm 厚さ：2mm | | | |

(2) 製剤の物性

1) 溶出試験

Ⅳ-5の項参照

2) 分散試験

約1秒

本品1個をとり、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ に保った水200mLに入れ、試料が小片になり、原形を止めなくなるまでの時間を測定し、分散時間として記録する。試料6個について試験を行い、個々の試料の分散時間が5秒以内のときは適合とする。

本品3ロット（ロットA～C）について測定した結果、いずれのロットも分散時間は2秒以内であった。安定性試験においては長期保存試験及び加速試験で経時的な変化は認められなかったことから、実測値より、規格を「個々の試料の分散時間が5秒以内のときは適合とする。」と設定した。

ザイディスク4の分散試験の測定結果

| 繰り返し ロット | 分散時間（秒） | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| A | 0.65 (0.55~0.70) | 0.67 (0.62~0.72) | 0.47 (0.39~0.54) |
| B | 0.61 (0.51~0.71) | 0.56 (0.48~0.68) | 0.46 (0.37~0.51) |
| C | 0.55 (0.49~0.67) | 1.02 (0.84~1.15) | 0.52 (0.44~0.60) |

mean (min ~ max)、n=10

(3) 識別コード

なし。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にオンダンセトロン4mgを含有する。

(2) 添加物

ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム、香料、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

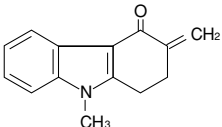
| 試験区分 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 測定項目 | 結果 | |
|----------------------|------------------|--------------------|------------|--|------------|--|
| 長期保存試験 | 30℃・60%RH・暗所 | 36ヵ月 | 両面アルミニウム包装 | 性状 確認試験 類縁物質 溶出試験 分散試験 含量 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 2℃/40℃*1・規定せず・暗所 | 1ヵ月 | 両面アルミニウム包装 | | | |
| | 50℃・規定せず・暗所 | 3ヵ月 | 両面アルミニウム包装 | | | |
| | 60℃・規定せず・暗所 | 1ヵ月 | 両面アルミニウム包装 | | | |
| | 温度・湿度 | 40℃・75%RH・暗所 | 1ヵ月 | | 無色ガラス瓶(開栓) | 外観に著しい収縮、乾燥減量(水分)の増加及び分散時間の延長が認められた。その他は保存開始時に同じ |
| | 光 | 室温・規定せず 白色蛍光灯*2 | 1ヵ月 | | 無色ガラス瓶(密栓) | 外観が微黄色となった。その他は保存開始時に同じ |
| 室温・規定せず 近紫外線ランプ*3 | | 40時間 | 無色ガラス瓶(密栓) | 外観が微褐色となった。その他は保存開始時に同じ | | |

注) : *1:2℃・24時間/40℃・24時間を繰り返した。

*2:2,000 lux、約144万lux・hr/月

*3:3.5W/m²、2,000W・hr/m²/40hr、白色蛍光灯で1ヵ月保存したものを試料とした。

4. 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 |  | 原薬中間体 原薬分解物 |

5. 溶出試験

(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 0.1mol/L 塩酸試液 500mL

(結果) 10分間の溶出率は100%であった。

6. 製剤中の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)

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

ブリスター: アルミ箔

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

通常、成人にはオンダンセトロンを1回4mg、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増量する。

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。

本剤は、通常、錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

136例の臨床成績は以下のとおりである。

| 抗悪性腫瘍剤 | 悪心・嘔吐抑制効果有効率 ¹⁾ (%) |
|-----------------|--------------------------------|
| シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤 | 55.1% (75/136) |

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

次の理由から一般臨床試験にて本剤の有効性と安全性を確認している。

- ① 塩酸オンダンセトロン錠及び注射液は、シスプラチンを初めとする各種抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する制吐剤として、既に有効性と安全性が確認され、有用性の高い薬剤として海外及び本邦（1994年1月製造承認取得）において広く使用されている。
- ② 従来の錠剤の有効成分が塩酸オンダンセトロンであるのに対して、本剤の有効成分はその塩基であるが、吸収メカニズムより両者の吸収は同じと考えられた。
- ③ 毒性試験より塩酸塩と塩基の毒性がほぼ同様であることを確認した。
- ④ 塩酸塩と塩基をラットに経口投与した時の血漿中濃度推移に差がないことを確認した。
- ⑤ 健康成人において本剤と錠剤との生物学的同等性試験を実施し、両者が生物学的に同等であることが検証された。

これらのことから、本剤は錠剤と同程度の有効性及び安全性を有することが推測された。

(4) 検証的試験

2種のオープン試験において実施された臨床試験中、効果判定が行われた136例の臨床成績は以下のとおりである。

シスプラチン1回大量投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率（有効以上）は、52.9% (63/119) である¹⁾。

シスプラチン少量連日投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率（有効以上）は、70.6% (12/17) である¹⁾。

シスプラチン1回大量投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果¹⁾

| 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 以上)を受ける悪性腫瘍患者 | 1回4mg、1日1回経口投与。 初回の投与はシスプラチン投与の1～2時間前。 2日目以降は可能な限り初回と同時刻に投与。 | 3日間 | 0～24時間：63/119 (52.9) 全治験期間：52/119 (43.7) |

シスプラチン少量連日投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果¹⁾

| 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):% |
|---|---|---------------------------|-----------------------|
| シスプラチンの少量連日投与(10mg/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。 初回投与はシスプラチン投与の1～2時間前。 2日目以降は可能な限り初回と同時刻に投与。 | 3～5日間 (シスプラチンの投与日数と同じ) | 12/17 (70.6) |

(5) 治療的使用

該当資料なし。

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、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（スンクス）

スンクスに抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン20mg/kgを腹腔内投与した後オンダンセトロンを経口投与した場合、誘発される嘔吐に対してオンダンセトロンは塩酸オンダンセトロンと同様に、0.1mg/kg以上で有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現までの時間を延長させた²⁾。

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）

フェレットに塩酸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を腹腔内投与し誘発される嘔吐に対しオンダンセトロンとして0.1mg/kgで有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現までの時間を延長させた³⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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（in vitro）

塩酸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した⁴⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

② von Bezold-Jarisch 反射に対する作用（ラット）

オンダンセトロン十二指腸内投与（67～225μg/kg）により、麻酔ラットにおける5-HT₃受容体を介した2-メチルセロトニンによる反射性徐脈（von Bezold-Jarisch 反射：BJ 反射）は用量依存的に抑制され、その抑制の程度は塩酸オンダンセトロンと同程度であった⁵⁾。

③ 5-HT₃受容体への親和性（ラット）

塩酸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した⁶⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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、塩酸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かった⁴⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

(3) シスプラチンの抗悪性腫瘍効果に及ぼす影響

塩酸オンダンセトロンは皮下投与 (1mg/kg) により、P388腫瘍細胞を移植したマウスに対するシスプラチン0.125mg/kg及び0.5mg/kg (最小活性量及び薬効用量) の抗腫瘍効果に影響を及ぼさなかった⁷⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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

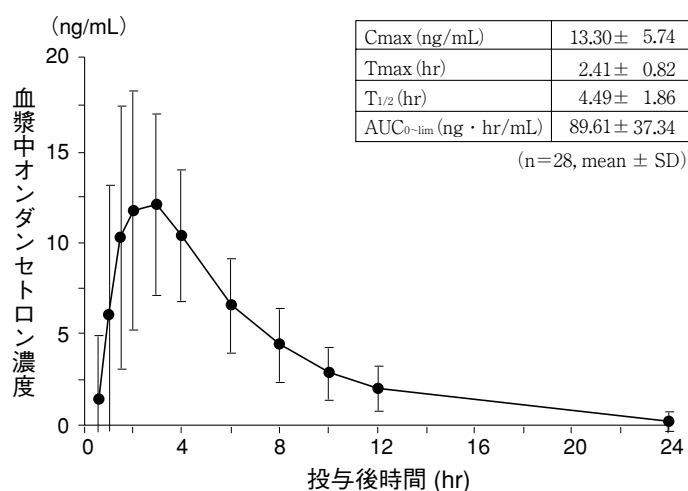
投与後約2.4時間⁸⁾

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人における血中濃度

健康成人男子に口腔内速溶錠4mgを水なしで経口投与した場合の血漿中オンダンセトロン濃度は、投与後約2.4時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約4.5時間であった⁸⁾。

また、同時に実施した錠剤4mgとの生物学的同等性試験において、本剤のC_{max}、AUC_{0~lim}を錠剤と比較し、両製剤は生物学的に同等であると判断された⁸⁾。



健康成人男子に口腔内速溶錠を経口投与した時の血漿中オンダンセトロン濃度推移

口腔内速溶錠と錠剤との生物学的同等性試験結果

| 項 目 | | C _{max} (ng / mL) | AUC _{0~lim} (ng · hr / mL) |
|--------|----------------|-------------------------------|--|
| 薬 剤 | 「ゾフラン錠4」 (水あり) | 12.59 ± 5.83 | 88.64 ± 55.56 |
| | 口腔内速溶錠 (水なし) | 13.30 ± 5.74 | 89.61 ± 37.34 |

(n=28, mean ± SD)

2) 高齢者における検討

高齢者（70.0 ± 5.0歳）に錠剤4mgを単回経口投与した場合、高齢者のC_{max}、AUC_{0-∞}は非高齢者（24.7 ± 5.9歳）のそれぞれ1.27倍、1.50倍高い値を示した。これは、高齢者における代謝機能の低下に伴う血漿クリアランスの低下及びT_{1/2}の延長によるものと考えられた。また、0～24時間の尿中排泄率に差はみられなかった。

| | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 0～24時間尿中排泄率 (%) |
|------|--------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 高齢者 | 17.2 ± 5.9 | 148.4 ± 44.7 | 6.20 ± 4.66 |
| 非高齢者 | 13.5 ± 3.6 | 98.9 ± 26.1 | 4.60 ± 3.00 |

また、安全性について臨床上問題となる異常は認められなかった。

非高齢者と比べて高齢者での血漿中濃度の推移がやや高値を示しているが、本邦で実施された塩酸オンダンセトロン錠剤の第Ⅰ相試験（8mgの単回経口投与、8mg 1日3回、5日間連日経口投与）及び第Ⅱ相試験（12mg単回経口投与）においても、安全性に問題がないことが確認されていることからこの薬物動態の差異は臨床上意義がないものと考えられ、錠剤は高齢者において用法・用量の調整の必要はないものと考えられる。

また、錠剤と生物学的に同等であることが検証されている口腔内速溶錠についても、高齢者において用法・用量の調整の必要はないものと考えられる⁹⁾。

（塩酸オンダンセトロンでの成績）

3) 服用時の水の影響の検討^{注)}

錠剤8mg及び口腔内速溶錠8mgの2製剤を用い、3期クロスオーバー法にて実施した。

健康成人に、①錠剤8mgを水150mLと共に（以下、「錠+水」と略）、②口腔内速溶錠8mgを水なしで（口腔内速溶錠8mgを口腔内にて速溶させた後、嚥下させる；以下、「速溶錠のみ」と略）、③口腔内速溶錠8mgを水150mLと共に（口腔内速溶錠8mgを口腔内にて崩壊・嚥下させた後、水150mLを服用させる；以下、「速溶錠+水」と略）の3つの投与方法で、単回経口投与した場合、投与後の血清中オンダンセトロン濃度を測定した。

「速溶錠のみ」と「速溶錠+水」の両投与方法の生物学的利用性に差は認められず、服用時の水の影響を受けないことが確認された。

また、錠剤を水と共に服用した場合と口腔内速溶錠を水なしで服用した場合も生物学的に同等であることが確認された¹⁰⁾。

(4) 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

該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

該当資料なし。

注) 外国人による成績

(5) 分布容積

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[®]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、添加濃度（10～1,000ng/mL）に関係なく約88%を示した¹¹⁾。

3. 吸 収

(1) 口腔粘膜吸収試験

健康成人男子に口腔内速溶錠4mgを口腔内に3分間滞留させた際の唾液・口腔洗浄液を回収し、この液中のオンダンセトロン[®]の量を測定した。回収率は95.7～101.7%（n=6）であり、全ての被験者において投与後8時間までの血漿中オンダンセトロン[®]濃度は検出限界以下（<1ng/mL）であり、オンダンセトロン[®]は口腔粘膜から吸収されないと考えられた。また、口腔粘膜刺激に関する自覚症状は認められなかった¹²⁾。

(2) 吸 収

〈参考〉十二指腸内投与した場合の吸収性（ラット）

ラットにオンダンセトロン[®]及び塩酸オンダンセトロン[®]をオンダンセトロン[®]として1mg/kg十二指腸内投与した場合、塩酸オンダンセトロン[®]投与群の方がオンダンセトロン[®]投与群よりも吸収が若干速やかな傾向が認められた。しかし、血漿中濃度のTmax以降の推移及び各薬物動態パラメータが両投与群でほぼ一致したことから腸管に到達した後の両薬物の吸収や消失に差はないと考えられた¹³⁾。

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性^{注)}

わずかに通過する¹⁴⁾。

(2) 胎児への移行性

〈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[®]0.5mg/kgを経口投与し、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日目ラットでは、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。また、妊娠18日目ラットでは、投与後30分での胎児の肝臓で母体血漿と同程度、他の組織では母体血漿の36～54%であった。投与後48時間の胎児の各臓器・組織内濃度は最高濃度の10%以下に減少した¹⁵⁾。

(3) 乳汁中への移行性

〈参考〉乳汁への移行性（ラット）

哺育中のラットに¹⁴C-オンダンセトロン[®]0.5mg/kgを経口投与したときの乳汁中濃度は投与後30分に最高濃度を示し、血漿中濃度の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¹⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

注) 外国人による成績

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉その他の組織への移行性（ラット）

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、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した¹⁵⁾。

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錠剤8mgを経口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。

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、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化であり、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¹⁶⁾。

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)

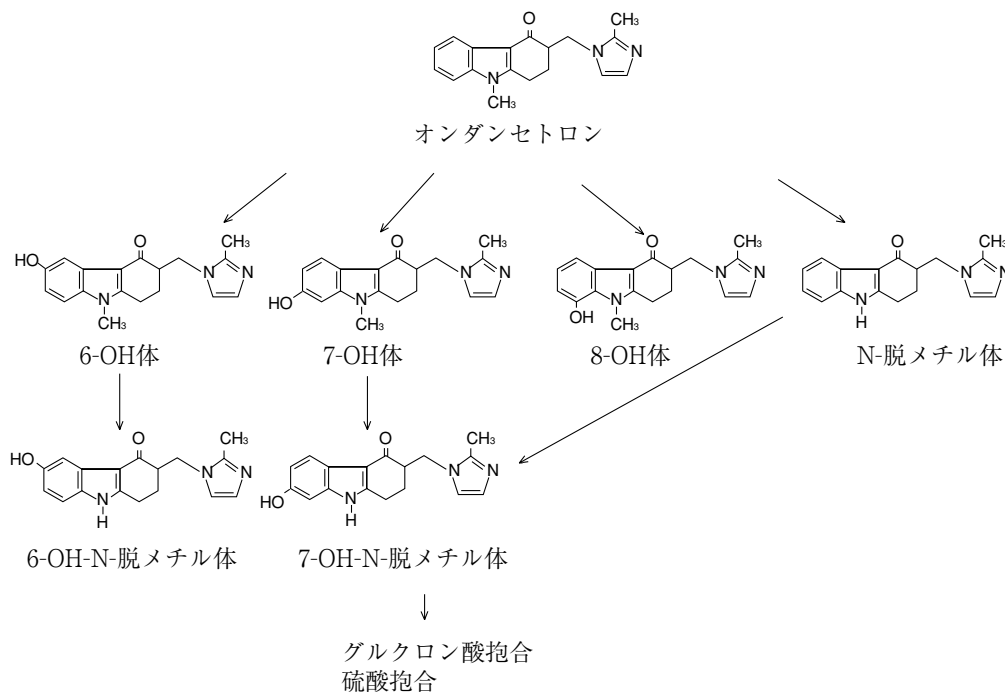
| | 排泄率 (% of dose) |
|-----------------|-----------------|
| オンダンセトロン | 5.0 ± 1.8 |
| Mc (7-OH体) | 2.6 ± 0.3 |
| Md (8-OH体) | 1.3 ± 0.6 |
| Me (N-脱メチル体) | 0.8 ± 0.1 |
| Mf (6-OH体) | 0.4 ± 0.1 |
| Mc-グルクロン酸抱合体 | 3.4 ± 0.5 |
| Md-グルクロン酸抱合体 | 13.3 ± 1.7 |
| Md-硫酸抱合体 | 4.9 ± 0.7 |
| Mf(6-OH体)-硫酸抱合体 | 3.5 ± 0.7 |
| 合 計 | 39.1 ± 3.3 |

Mean ± SD, n=6

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

〈参考〉代謝経路（ラット、イヌ）

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、動物種間に顕著な差は認められなかった¹⁷⁾。



オンダンセトロンの推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種

CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, ^{18), 35)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈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体はオンダンセトロンの約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¹⁹⁾。

(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

(3) 排泄速度

① 健康成人に8mg（錠剤）を経口投与した場合、投与後24時間までの未変化体、水酸化体、ならびに水酸化のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の尿中排泄率は投与量の39%である。（Ⅶ. 5. (1) 参照）

② 健康成人男子に塩酸オンダンセトロン錠を空腹時に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²⁰⁾。

（塩酸オンダンセトロンでの成績）

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]

(3) フェニルケトン尿症の患者

[本剤はアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する]

〔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

外国においては、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⁴⁰⁾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⁴¹⁾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。

- (3) フェニルケトン尿症の患者は、フェニルアラニンをチロシンに転換するフェニルアラニン水酸化酵素が先天的に欠損していることから、体内における過剰なフェニルアラニンによる障害を防ぐため、フェニルアラニンの摂取量制限を行う必要がある。

本剤はL-フェニルアラニン化合物であるアスパルテームを含むため、フェニルケトン尿症の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

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。
- (3) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液または水で飲み込むこと。

〔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) 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⁴²⁾。
- 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⁴³⁾。

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⁴⁴⁾。
- ② ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する⁴⁵⁾。
- 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⁴⁶⁾。

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^{18), 35)}。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^{36), 37)}、「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^{38), 39)}、「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^{38), 39)}。

国内においては、「CYP3A4 誘導作用を有する薬剤」又は「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 542 例中、48 例 (8.9%) 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 19 例 (3.5%)、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常 10 例 (1.8%)、便秘 6 例 (1.1%) であった。(錠剤及びザイデイス承認時)

ザイデイスにおいては使用成績調査を行っていないが、ゾフラン錠の使用成績調査 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。(ゾフラン錠再審査終了時)

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⁴⁷⁾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」⁴⁸⁾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

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。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時までの調査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。

| | 承認時迄の状況 | 合計 |
|------------|---------|------|
| 調査施設数 | 41 | 41 |
| 調査症例数 | 163 | 163 |
| 副作用等の発現症例数 | 16 | 16 |
| 副作用等の発現件数 | 21 | 21 |
| 副作用等の発現症例率 | 9.82 | 9.82 |

| 副作用等の種類 | 承認時迄の状況 | 合計 |
|------------|----------|----------|
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| そう痒 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 筋・骨格系障害 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 関節痛 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 8 (4.88) | 8 (4.88) |
| 頭痛 | 8 (4.88) | 8 (4.88) |
| 肝臓・胆管系障害 | 5 (3.05) | 5 (3.05) |
| 血清GOT上昇 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 血清GPT上昇 | 3 (1.83) | 3 (1.83) |
| ビリルビン値上昇 | 2 (1.22) | 2 (1.22) |
| 心拍数・心リズム障害 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 心房細動 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 泌尿器系障害 | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 尿沈渣異常(細菌) | 1 (0.61) | 1 (0.61) |
| 一般的全身障害 | 3 (1.83) | 3 (1.83) |
| 発熱 | 2 (1.22) | 2 (1.22) |
| 倦怠(感) | 1 (0.61) | 1 (0.61) |

注) 再審査期間中にゾフランザイデイスの使用成績調査は実施していない。
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

該当資料なし。

(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、安全性を勘案して、用法・用量の調整は必要がないとの報告がある⁹⁾。但し、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔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⁴⁹⁾。

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) ラット経口投与における妊娠前、妊娠初期及び産後期、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^{30), 31), 33)}。
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³²⁾。
- (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¹⁵⁾。一般に、母乳中へ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

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

〔解説〕

ゾフランザイデイスは小児における使用経験がなく、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与⁴⁹⁾

〈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）

(1) 本剤は舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。

① 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること（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）。

② 本剤は吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

③ ブリスターシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪をたてずに指の腹で押し出すこと。

〔解説〕

(2) 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。

(3) 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日間持続する場合があるため、投与期間の目安を記載した。

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

塩酸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^{21), 22)}。

塩酸オンダンセトロンを経口投与した際に影響が認められた一般症状に対するオンダンセトロンの影響をマウスを用いて検討した結果、本薬は10mg/kgの経口投与により、塩酸オンダンセトロンの一般症状に及ぼす影響と同様の影響を示すことを確認した²³⁾。

2. 毒性

オンダンセトロンとその塩酸塩である塩酸オンダンセトロンの急性毒性及び亜急性毒性はほぼ同様と考えられ、さらに本薬の亜急性毒性は、塩酸オンダンセトロンのラット28週間及び18ヵ月間経口投与毒性と質的に大きな違いがなかったこと、また、本薬及び塩酸オンダンセトロンの吸収及び消失に差がみられないことから、本薬の毒性プロフィールは塩酸オンダンセトロンのそれと同様であると推察される。

(1) 単回投与毒性試験

| 投与方法 | 動物種 性別 | ラット：概略の致死量 (mg/kg) | |
|------|-----------|--------------------|-------|
| | | ♂ | ♀ |
| 経口 | | 32 | 32~64 |

本薬投与により観察された急性毒性所見は、本薬の塩酸塩（塩酸オンダンセトロン）での経口単回投与毒性試験においてもほぼ同様に観察されており、本薬と塩酸オンダンセトロンの急性毒性はほぼ同様であると推察された²⁴⁾。

塩酸オンダンセトロンのラットにおける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^{25), 26)}。

| 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 |

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|-----|------|------|----------------|----------------|
| ラット | 経口 | 5週間 | 1.6, 8.0, 40.0 | 8.0 |

ラットにおける1ヵ月間経口投与試験を本薬の塩酸塩である塩酸オンダンセトロンを比較対照として実施した。

本薬及び塩酸オンダンセトロンの高用量群において一般状態の変化（流涎、運動不活発、振戦）及び死亡が観察されたが、その他に毒性所見は認められず、両薬物の亜急性毒性はほぼ同様であると推察された。

本薬の無毒性量は、高用量群にみられた症状及び死亡発現を考慮して、8mg/kg/日と推察された²⁷⁾。

| 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

ラットにおいては投与に対する器質的变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薬により回復可能なものであった。

また、イヌにおける一般状態の変化（放屁、流涎、振戦、散瞳など）は、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。

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^{28), 29)}。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

(3) 生殖発生毒性試験

| 試験の種類 | 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 |

ラット経口投与において妊娠前、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^{30)~33)}。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

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³⁴⁾。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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

3. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 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）
- (2) 本剤は自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べやわらかい）

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

10錠（ブリスター）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾフラン錠2、ゾフラン錠4、ゾフランシロップ、ゾフラン注2、ゾフラン注4

同効薬：塩酸グラニセトロン

塩酸トロピセトロン

塩酸ラモセトロン

塩酸アザセトロン

塩酸インジセトロン

7. 国際誕生年月日

1990年2月23日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：1999年12月24日

承認番号：21100AMY00283000

9. 薬価基準収載年月日

2000年5月12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

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

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

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

2391006F1023

15. 保険給付上の注意

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, **24** (8), 995-1011 (1997)
- 2) 社内資料
- 3) 南 勝ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1323-1335 (1992)
- 4) Butler, A. et al. : Br. J. Pharmacol., **94**, 397-412 (1988)
- 5) 社内資料
- 6) Kilpatrick, G. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., **159**, 157-164 (1989)
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 矢島忠孝ほか：臨床医薬, **14** (14), 2589-2601 (1998)
- 10) 社内資料
- 11) Halifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1337-1347 (1992)
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) Simpson, K. H. et al. : Psychopharmacology, **109**, 497-498 (1992)
- 15) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1349-1368 (1992)
- 16) 社内資料
- 17) Halifax, D. et al. : 基礎と臨床, **26** (4), 1385-1399 (1992)
- 18) Dixon, C. M. et al. : Drug Metab Dispos, **23** (11), 1225-1230 (1995)
- 19) 社内資料
- 20) 熊谷雄治ほか：臨床医薬, **8** (7), 1495-1504 (1992)
- 21) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, **15** (2), 1-16 (1989)
- 22) 左近上博司ほか：基礎と臨床, **26** (4), 1297-1322 (1992)
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料
- 25) 横山真二ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-995-S-998 (1992)
- 26) 小林和雄ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-999-S-1004 (1992)
- 27) 社内資料
- 28) Tucker, M. L. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1029-S-1065 (1992)
- 29) Damment, S. J. P. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1093-S-1117 (1992)
- 30) Sutherland, M. F. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1131-S-1144 (1992)
- 31) 清水雅良ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1165-S-1185 (1992)
- 32) 江崎洋志ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1187-S-1196 (1992)
- 33) Secker, R. C. et al. : 薬理と治療, **20** (S-4), S-1211-S-1226 (1992)
- 34) 武田憲三ほか：薬理と治療, **20** (S-4), S-1227-S-1234 (1992)
- 35) Ashforth, E. I. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **37**, 389-391 (1994)
- 36) Britto, M. R. et al. : Clin Pharmacol Ther. **61**, 228 (1997)
- 37) Villikka, K. et al. : Clin Pharmacol Ther. **65**, 377-381 (1999)
- 38) De Witte, J. L. et al. : Anesth Analg. **92**, 1319-1321 (2001)
- 39) Arcioni, R. et al. : Anesth Analg. **94**, 1553-1557 (2002)
- 40) Kataja, V. et al. : Lancet, **347** (9001), 584-585 (1996)
- 41) Blake, J. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, **35**, 441-443 (1993)
- 42) Yoshida, N. et al. : J Pharmacol Exp Ther, **256** (1), 272-278 (1991)
- 43) Itoh, Z. et al. : Gastroenterology, **100** (4), 901-908 (1991)

- 44) Gore, S. et al. : Aliment Pharmacol Therap, **4**, 139-144 (1990)
- 45) Talley, N. J. et al. : Dig Dis Sci, **35** (4), 477-480 (1990)
- 46) Arznei telegramm, **5**, 56 (1995)
- 47) Kossey, J. L. et al. : Ann Pharmacother, **28** (9), 1029-1030 (1994)
- 48) Sargent, A. I. et al. : Clinical Pharmacy, **12**, 613-615 (1993)
- 49) PDR

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

ゾフランザイデイス（口腔内速溶錠）は次の国々をはじめ世界26カ国で承認され、10カ国以上で販売されている。

| 国名 | 販売名 | 含有量 | 発売年月 |
|------|-------------|-----------|----------|
| フランス | Zophren | 4mg錠、8mg錠 | 1997年10月 |
| イギリス | Zofran Melt | 4mg錠、8mg錠 | 1998年4月 |
| ドイツ | Zofran | 4mg錠、8mg錠 | 1998年11月 |
| 米国 | Zofran ODT | 4mg錠、8mg錠 | 1999年1月 |

2. 主な外国での効能・効果、用法・用量

| 国名 | イギリス | 米国 |
|-------|---|---|
| 販売名 | Zofran Melt | Zofran ODT |
| 規格 | 4mg/錠、8mg/錠 | 4mg/錠、8mg/錠 |
| 許可年月 | 1998年4月 | 1999年1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、嘔吐のコントロール ・ 術後悪心・嘔吐の予防 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 中等度の催吐性癌化学療法に伴う悪心、嘔吐の予防 ・ 放射線療法（全身照射、腹部1回大量照射または連日照射）に伴う悪心、嘔吐の予防 ・ 術後悪心・嘔吐の予防 |
| 用法・用量 | <p>* 催吐性の化学療法及び放射線療法による悪心、嘔吐 ゾフランを直腸内、経口（Melt、錠剤またはシロップ剤）、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を化学療法前1～2時間前に投与し、12時間後にさらに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を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） ゾフランを直腸内または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を1日2回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児 ゾフランを治療開始直前、単回静脈内投与（5mg/m²）する。12時間後にさらに4mg、経口投与する。1日2回、4mgの経口投与を最長で治療クール終了後5日まで継続する。 ・ 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 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）/デブリスオン（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>* 中等度の催吐作用の化学療法による悪心、嘔吐の予防 成人には、8mgを1日2回投与する。初回は化学療法前に、その後は初回投与から8時間後に投与する。8mgを1日2回（12時間毎）治療クール終了後1～2日間継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児 12歳以上の小児には成人と同用量を投与する。 4～11歳の小児には4mgを1日3回投与する 初回の投与は治療開始の30分前に投与する。その後4時間、8時間後に追加投与する。4mgを1日3回（8時間毎）治療クール終了後1～2日間継続する。 ・ 高齢者 投与量は一般患者と同じである。 ・ 腎障害患者 推奨投与量は一般患者と同じである。 ・ 肝障害患者 重度の肝障害患者では1日合計投与量は8mgを超えてはならない。 |

（下線部は本邦の承認事項と異なる）

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「通常、成人にはオンダンセトロンを1回4mg、1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増量する。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。本剤は、通常、錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する。」である。

XIII. 備 考

その他の関連資料



[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>