

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤

**ゾフラン<sup>®</sup>錠2・錠4・小児用シロップ0.05%**

**Zofran<sup>®</sup> Tablets・Syrup for Pediatric**

オンダンセトロン塩酸塩水和物錠・オンダンセトロン塩酸塩水和物シロップ

剤形	錠剤・シロップ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠2：1錠中 オンダンセトロン塩酸塩水和物 2.5mg 含有 (オンダンセトロンとして 2mg) 錠4：1錠中 オンダンセトロン塩酸塩水和物 5mg 含有 (オンダンセトロンとして 4mg) 小児用シロップ 0.05%：1mL 中 オンダンセトロン塩酸塩水和物 0.624mg 含有 (オンダンセトロンとして 0.5mg)
一般名	和名：オンダンセトロン塩酸塩水和物 洋名：Ondansetron Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	錠2： 製造販売承認年月日：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： 製造販売承認年月日：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 小児用シロップ 0.05%： 製造販売承認年月日：2007年8月31日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1999年8月27日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.novartis.co.jp">http://www.novartis.co.jp</a>

®登録商標

本 IF は 2017 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
I-1. 開発の経緯	1	V-1. 効能又は効果	9
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V-2. 用法及び用量	9
II. 名称に関する項目	2	V-3. 臨床成績	9
II-1. 販売名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(1) 和名	2	(2) 臨床効果	9
(2) 洋名	2	(3) 臨床薬理試験	10
(3) 名称の由来	2	(4) 探索的試験	10
II-2. 一般名	2	(5) 検証的試験	11
(1) 和名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	11
(2) 洋名(命名法)	2	2) 比較試験	11
(3) ステム	2	3) 安全性試験	12
II-3. 構造式又は示性式	2	4) 患者・病態別試験	12
II-4. 分子式及び分子量	2	(6) 治療的使用	12
II-5. 化学名(命名法)	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	12
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	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	12
II-7. CAS登録番号	2	VI. 薬効薬理に関する項目	13
III. 有効成分に関する項目	3	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
III-1. 物理化学的性質	3	VI-2. 薬理作用	13
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 吸湿性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	3	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	14
(6) 分配係数	3	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(7) その他の主な示性値	3	(2) 最高血中濃度到達時間	14
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
III-3. 有効成分の確認試験法	4	(4) 中毒域	16
III-4. 有効成分の定量法	4	(5) 食事・併用薬の影響	17
IV. 製剤に関する項目	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	17
IV-1. 剤形	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(1) 解析方法	17
(2) 製剤の物性	5	(2) 吸収速度定数	17
(3) 識別コード	5	(3) バイオアベイラビリティ	17
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	5	(4) 消失速度定数	17
IV-2. 製剤の組成	5	(5) クリアランス	17
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(6) 分布容積	17
(2) 添加物	5	(7) 血漿蛋白結合率	17
(3) その他	6	VII-3. 吸収	17
IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	VII-4. 分布	18
IV-4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	18
IV-5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	18
IV-6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(3) 乳汁への移行性	18
IV-7. 溶出性	7	(4) 髄液への移行性	18
IV-8. 生物学的試験法	7	(5) その他の組織への移行性	18
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	VII-5. 代謝	19
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	19
IV-11. 力価	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	20
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
IV-14. その他	8	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21

VII-6. 排泄	21
(1) 排泄部位及び経路	21
(2) 排泄率	21
(3) 排泄速度	21
VII-7. トランスポーターに関する情報	21
VII-8. 透析等による除去率	21
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	22
VIII-1. 警告内容とその理由	22
VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	22
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
VIII-7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	24
VIII-8. 副作用	24
(1) 副作用の概要	24
(2) 重大な副作用と初期症状	25
(3) その他の副作用	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26
(5) 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	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	26
VIII-9. 高齢者への投与	26
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
VIII-11. 小児等への投与	27
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
VIII-13. 過量投与	27
VIII-14. 適用上の注意	28
VIII-15. その他の注意	28
VIII-16. その他	28
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	29
IX-1. 薬理試験	29
(1) 薬効薬理試験	29
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の薬理試験	29
IX-2. 毒性試験	29
(1) 単回投与毒性試験	29
(2) 反復投与毒性試験	29
(3) 生殖発生毒性試験	29
(4) その他の特殊毒性	30
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	31
X-1. 規制区分	31
X-2. 有効期間又は使用期限	31
X-3. 貯法・保存条件	31
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	31
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	31
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	31
(3) 調剤時の留意点について	31

X-5. 承認条件等	31
X-6. 包装	31
X-7. 容器の材質	31
X-8. 同一成分・同効薬	31
X-9. 国際誕生年月日	31
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
X-11. 薬価基準収載年月日	32
X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
X-14. 再審査期間	32
X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
X-16. 各種コード	32
X-17. 保険給付上の注意	32
<b>XI. 文献</b>	33
XI-1. 引用文献	33
XI-2. その他の参考文献	33
<b>XII. 参考資料</b>	34
XII-1. 主な外国での発売状況	34
XII-2. 海外における臨床支援情報	36
<b>XIII. 備考</b>	40
その他の関連資料	40

#### 〈別紙〉

錠剤：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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧	41
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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧	41

# I. 概要に関する項目

## I-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-HT<sub>3</sub> (5-hydroxytryptamine、セロトニン)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-HT<sub>3</sub>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-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤としてオンダンセトロン<sup>®</sup>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療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療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-HT<sub>3</sub>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月にゾフラン小児用シロップ0.05%、1999年12月にゾフランザイデイス4が承認された。

## I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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-HT<sub>3</sub>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。（p13参照）
- (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。（p1参照）
- (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。（p1参照）
- (4) 世界100数カ国で臨床応用されている。（p34参照）
- (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3360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）

ゾフラン小児用シロップ0.05%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%）、ALP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。（p24～p25参照）

\*頻度不明

## II. 名称に関する項目

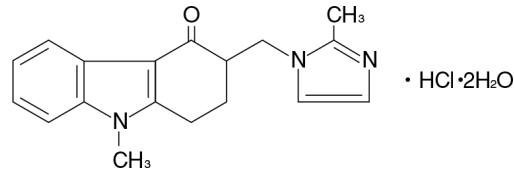
### II-1. 販売名

- (1) 和名 ゾフラン錠2 ゾフラン錠4 ゾフラン小児用シロップ0.05%
- (2) 洋名 Zofran® Tablets  
Zofran® Syrup 0.05% for Pediatric
- (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。

### II-2. 一般名

- (1) 和名（命名法） オンダンセトロン塩酸塩水和物（JAN）
- (2) 洋名（命名法） Ondansetron Hydrochloride Hydrate（JAN）  
Ondansetron（INN）
- (3) ステム 不明

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 2H<sub>2</sub>O  
分子量：365.85

### II-5. 化学名（命名法）

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

### II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 日本：SN-307  
英国：GR38032F

### II-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

#### Ⅲ-1. 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℃ (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。

#### Ⅲ-2. 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
		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
	光	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



### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

本品及びオンダンセトロン塩酸塩水和物標準品につき、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。

### Ⅲ-4. 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

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

錠 剤：フィルムコート錠  
 白色のフィルムコート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)	質量
ゾフラン錠 2	 6.1mm		 3.0mm	0.090g
ゾフラン錠 4	 7.6mm		 3.8mm	0.183g

シロップ剤：

販売名	性 状			
ゾフラン小児用 シロップ 0.05%	色調 無色澄明	形状 溶液	味 甘味、苦味	におい ストロベリー芳香

#### (2) 製剤の物性

錠 剤：  
 溶出試験  
 「IV-7. 溶出性」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

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

錠 2：1錠中にオンダンセトロン塩酸塩水和物 2.5mg (オンダンセトロンとして 2mg) を含有する。  
 錠 4：1錠中にオンダンセトロン塩酸塩水和物 5mg (オンダンセトロンとして 4mg) を含有する。  
 シロップ剤：1mL中にオンダンセトロン塩酸塩水和物 0.624mg (オンダンセトロンとして 0.5mg) を含有する。

#### (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、ヒプロメロース、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水和物、D-ソルビトール液 (70%)

(3) その他

該当資料なし

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性  
に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下にお  
ける安定性

錠 剤：

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃ 60% RH, 暗所	PTP	36ヵ月	性状 溶出性 定量	変化なし	
苛 酷 試 験	温度・湿度	25℃ 75% RH	PTP	24ヵ月	性状 崩壊性 定量	変化なし
		25℃ 75% RH	無包装	24ヵ月		
		40℃ 75% RH	PTP	6ヵ月		
		40℃ 75% RH	無包装	6ヵ月		
	光	室内散光	PTP	24ヵ月		
		ケミカルランプ	無包装	24 時間		

シロップ剤：

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃ 60% RH, 暗所	褐色 ガラス瓶	36ヵ月	性状 pH 定量	変化なし
相対比較試験*	40℃ 75% RH, 暗所	褐色 ガラス瓶	3ヵ月	性状 pH 定量	変化なし

※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。

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-6. 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
IV-7. 溶出性	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。
IV-8. 生物学的試験法	該当しない
IV-9. 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）
IV-10. 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-4. 有効成分の定量法」の項参照
IV-11. 力価	該当しない

IV-12. 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

IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### V-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）

### V-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/m<sup>2</sup>（シロップとして5mL/m<sup>2</sup>）、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/m<sup>2</sup>）を投与できる。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- |   |
|---|
| (1) 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) 癌化学療法の各クールにおいて、本剤の投与期間は3～5日間を目安とする。 |

（理由）

- 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。
- 癌化学療法の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。

### V-3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 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<sup>15)</sup>。

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治験において、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<sup>6)</sup>。

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 <sup>2</sup> 未満	66.7% (6/9)
	75mg/m <sup>2</sup> 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)	

また、小児を対象に連日投与の制吐効果について検討するために実施した市販後臨床試験の結果、有効性評価対象88例の試験成績の概要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・嘔吐に対する有効率は50.0% (5/10) である。  
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与例では、79.5% (62/78) である。

(3) 臨床薬理試験

錠 剤：

健常成人8名に対してオンダンセトロン塩酸塩水和物 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<sup>7)</sup>。また、健常成人5名に対してオンダンセトロン塩酸塩水和物 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<sup>7)</sup>。

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/m<sup>2</sup>、1日1回」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。
- (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<sup>8)</sup>、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。

(4) 探索的試験

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<sup>4)</sup>。

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<sup>4)</sup>

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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<sup>1,3)</sup>。

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<sup>3,5)</sup>。

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<sup>1-3)</sup>

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 <sup>2</sup> 又は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 <sup>2</sup> 又は75mg/body以上)又は少量連日投与(15~20mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 又は75mg/body以上)又は少量連日投与(15~20mg/m <sup>2</sup> 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<sup>3-5)</sup>

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	4mg1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	4mg1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	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者を対象にゾフラン小児用シロップ0.05%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<sup>6)</sup>。



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<sup>6)</sup>

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 <sup>2</sup> 以上かつ4時間以内の持続点滴静注) II. non-platinum 抗悪性腫瘍剤投与	1回 2.5mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 未満: 5/8 (62.5) (2) 75mg/m <sup>2</sup> 以上: 5/18 (27.8) 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 <sup>2</sup> 以上かつ8時間以内の持続点滴静注) IV. non-platinum 抗悪性腫瘍剤投与	1日1回 2.5mg/m <sup>2</sup> 経口投与。 但しシスプラチンの1回投与量が75mg/m <sup>2</sup> 以上の場合は1日1回 5.0mg/m <sup>2</sup> 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 IV. 3~5日間	III. シスプラチン投与例: (1) 75mg/m <sup>2</sup> 未満: 1/1 (2) 75mg/m <sup>2</sup> 以上: 3/7 (42.9) 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/m<sup>2</sup>以上の静注、(2) シタラビン: 500mg/m<sup>2</sup>以上の静注又は髄注、(3) シクロホスファミド: 1g/m<sup>2</sup>以上の静注、(4) メトトレキサート: 500mg/m<sup>2</sup>以上の静注又は髄注(連日投与試験では10mg/m<sup>2</sup>以上の髄注)、(5) アクチノマイシンD: 15 μg/kg/日以上の静注。

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/m<sup>2</sup>(シロップとして5mL/m<sup>2</sup>)、1日1回」である。

3) 安全性試験

錠剤・シロップ剤: 該当資料なし

4) 患者・病態別試験

錠剤・シロップ剤: 該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(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<sup>9)</sup>

高齢者におけるオンダンセトロン塩酸塩水和物錠の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。ゾフラン小児用シロップ0.05%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的確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小児用シロップ0.05%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

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤

### VI-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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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

###### a) 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 を静脈内又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<sup>10,11)</sup>。

###### b) 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<sup>11)</sup>。

##### 2) 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用

###### a) 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-HT<sub>3</sub> 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<sup>12)</sup>。

###### b) von Bezold-Jarisch 反射に対する作用

麻酔ラットにおける 5-HT<sub>3</sub> 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又は経口投与により用量依存的に抑制する<sup>12)</sup>。

###### c) 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 受容体に対して高い親和性を示す<sup>13)</sup>。

##### 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-HT<sub>1</sub> like、5-HT<sub>2</sub> 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、オンダンセトロンは 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示す濃度の 1000 倍以上を用いてもほとんど作用を示さない<sup>12)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-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<sup>7)</sup>  
シロップ剤：健康成人男子：約 2 時間<sup>14)</sup>

<参考>

小児：2.5mg/m<sup>2</sup> 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<sup>6)</sup>。

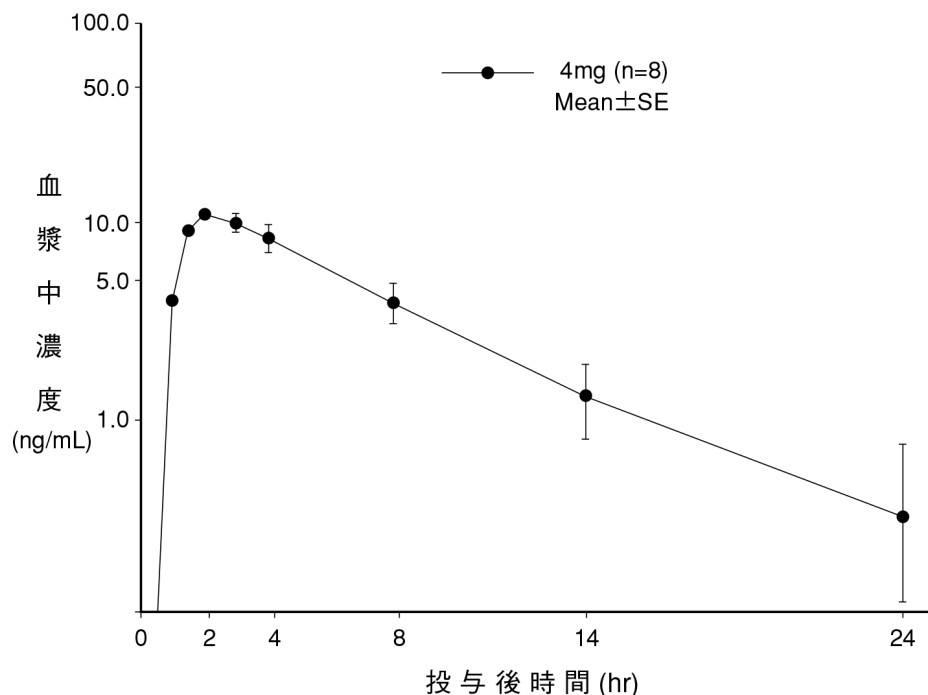
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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 ( $\beta$  相) 4.7~5.7 時間で消失した。また、C<sub>max</sub> 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<sup>7)</sup>。

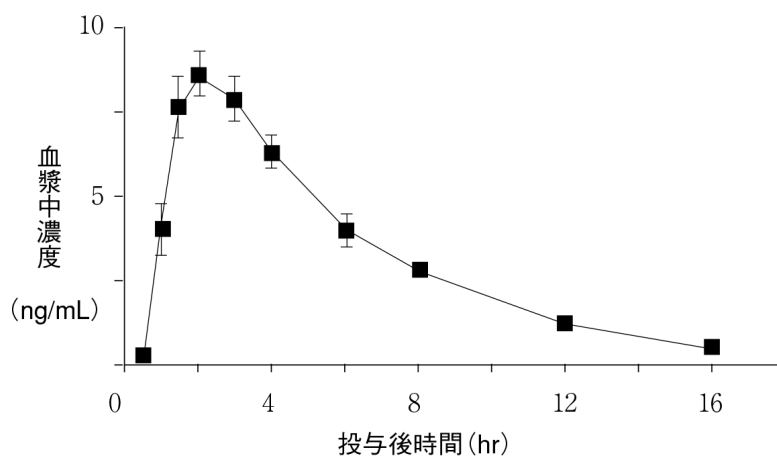


C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) (hr)	T <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
10.90 ± 3.84	2.03 ± 0.27	2.55 ± 1.87	4.83 ± 2.57	74.75 ± 43.51

(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<sup>14)</sup>。



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

(n=14, Mean ± SE)

## 2) シロップ剤の生物学的同等性<sup>14)</sup>

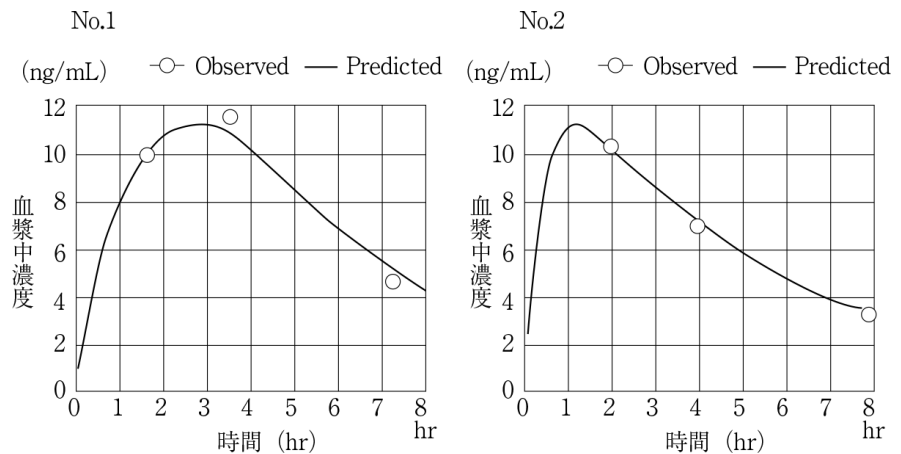
健康成人男子 14 名を 1 群 7 名の 2 群に分け、ゾフラン 4mg 錠 1 錠 (対照薬) 及び同用量の 0.05w/v% シロップ剤 (被検薬) の 2 製剤を経口投与して血中濃度を測定し、Cmax、AUC<sub>0-∞</sub> corr 及び MRT (平均滞留時間) を指標として、両製剤間の生物学的同等性を 2 × 2 ラテン方格法により検討した。

両製剤間の平均値の差の割合は、Cmax で 12.63%、AUC<sub>0-∞</sub> corr で 6.92%、MRT<sub>0-∞</sub> 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 <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	4mg 錠	67.64 ± 8.80	18.04
	シロップ剤 (4mg 相当)	55.44 ± 4.22	
AUC <sub>0-∞</sub> corr (mg/mL)	4mg 錠	176.54 ± 11.39	6.92
	シロップ剤 (4mg 相当)	164.33 ± 13.72	
MRT <sub>0-∞</sub> (hr)	4mg 錠	6.46 ± 0.40	5.31
	シロップ剤 (4mg 相当)	6.12 ± 0.23	

### 3) <参考>小児における血中濃度

一般臨床試験において、シロップ剤 2.5mg/m<sup>2</sup> 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<sup>6)</sup>。



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

### 4) 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 Cmax、AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>1/2</sub> 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。

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sup>9)</sup>。

(塩酸オンダンセトロンでの成績)

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 1 回 4mg、1 日 1 回」である。

### 5) <参考>動物 (ラット) における血中濃度

幼若ラットと成熟ラットにオンダンセトロン塩酸塩水和物を経口投与時 (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) 中毒域

錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

## Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(2) 吸収速度定数 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ 錠剤：53.3%<sup>15)</sup>  
シロップ剤：該当資料なし

(4) 消失速度定数 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(5) クリアランス 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(6) 分布容積 錠剤・シロップ剤：該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 *In vitro* における <sup>14</sup>C-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。なお、<sup>14</sup>C-オンダンセトロン の血漿蛋白質との結合について表に示した<sup>16)</sup>。

	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)

## Ⅶ-3. 吸収

該当資料なし  
<参考>動物データ

### 1) 単回投与<sup>16)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-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<sub>0-∞</sub> 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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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濃度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<sup>17)</sup>

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回投与以降は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<sub>0→∞</sub>も投与回数に伴い上昇し、21回経口投与後のAUC<sub>0→∞</sub>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<sup>14</sup>C-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<sup>17,18)</sup>。

## VII-4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

<外国人のデータ>  
わずかに通過する<sup>19)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### <参考>動物データ

妊娠12日目及び18日目のラットに<sup>14</sup>C-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<sup>18)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### <参考>動物データ

哺育中のラットに<sup>14</sup>C-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<sup>18)</sup>。

### (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

該当資料なし

#### <参考>動物データ

ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>18)</sup>。

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
精巣	25.9 ± 1.7	22.6 ± 3.4	8.7 ± 0.6
精巣上体	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)

## VII-5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 主に肝臓

健康成人男子にオンダンセトロン塩酸塩水和物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-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が認められた 8-OH 体は、オンダンセトロン塩酸塩水和物 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。

オンダンセトロン塩酸塩水和物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又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<sup>20)</sup>。



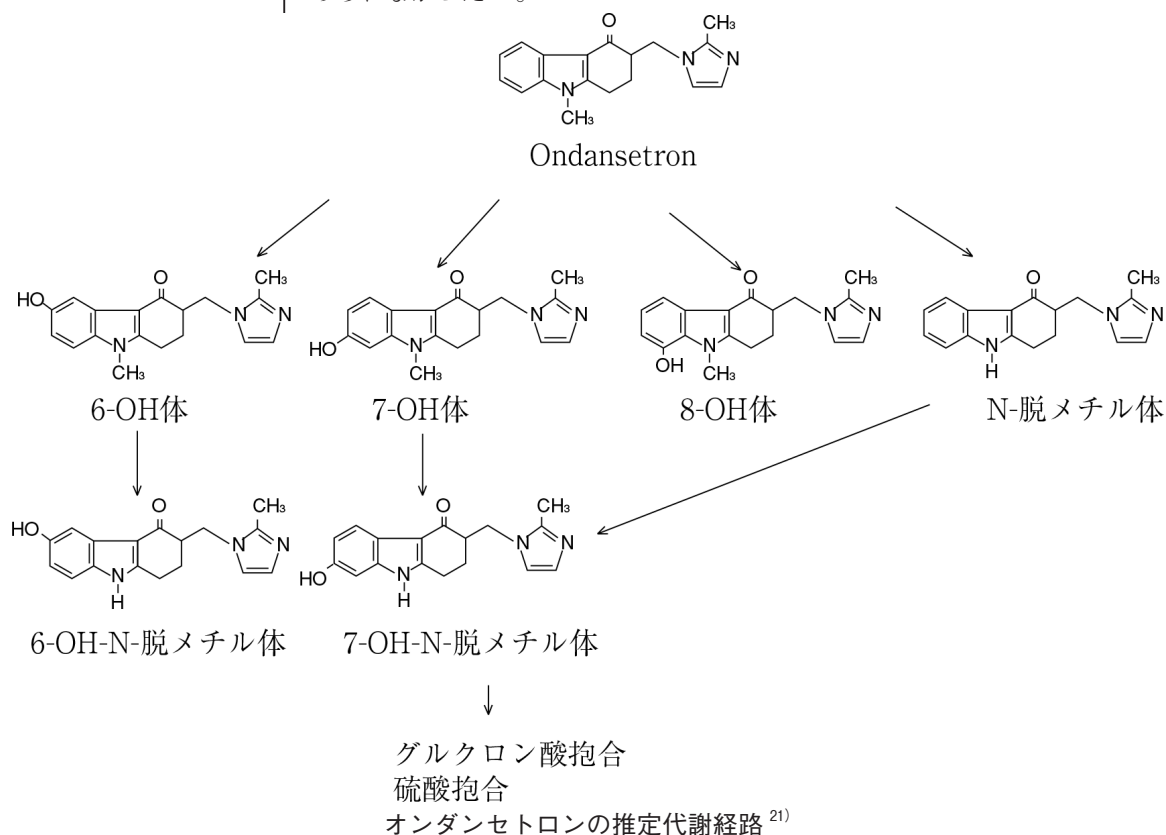
健康成人男子におけるオンダンセトロン塩酸塩水和物単回投与時の  
尿中代謝物（0-24時間）

	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

<参考>動物データ

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<sup>21)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素  
(CYP450等)の分子種

CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2<sup>22, 23)</sup>

(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

該当資料なし

<参考>動物データ

オンダンセトロン<sup>®</sup>の主要代謝物である 7-OH 体及び 8-OH 体の 5-HT<sub>3</sub> 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。

(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

## Ⅶ-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎臓より排泄される<sup>20)</sup>。

(2) 排泄率

健康成人男子にオンダンセトロン塩酸塩水和物の錠剤を空腹時に 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<sup>7)</sup>。

健康成人男子におけるオンダンセトロン塩酸塩水和物単回経口投与後の尿中未変化体排泄率<sup>7)</sup>

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

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、並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) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

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。

Ⅶ-7. トランスポーターに関する情報

錠剤・シロップ剤：該当資料なし

Ⅶ-8. 透析等による除去率

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

VIII-1. 警告内容とその理由	錠剤・シロップ剤：該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	錠剤・シロップ剤： <b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 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。
VIII-3. 効能又は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
VIII-4. 用法及び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：「V. 治療に関する項目」を参照すること。
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	錠剤・シロップ剤： <b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> (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-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗剤とゾフラン注との交差過敏症の症例報告 <sup>24)</sup> 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 <sup>25)</sup> 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。
VIII-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： <b>重要な基本的注意</b> (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：

**重要な基本的注意**

(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)**

集積された報告に基づき記載した。

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<sup>26)</sup>。
- 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<sup>27)</sup>。

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<sup>28)</sup>。
- ②ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する<sup>29)</sup>。
- 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<sup>30)</sup>。

シロップ剤：

**重要な基本的注意**

(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：

**重要な基本的注意**

(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)**

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

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

**Ⅷ-7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） MAO 阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
アポモルヒネ	海外において、5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗剤との併用により、重度の血圧低下、失神 / 意識消失、徐脈、けいれん発作が発現したとの報告がある。	機序は明らかではないが、アポモルヒネの副作用が増強されるおそれがある。

（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<sup>22,23)</sup>。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<sup>31,32)</sup>、「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<sup>33,34)</sup>、「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<sup>33,34)</sup>。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

錠 剤：

副作用

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 3360 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：

副作用

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%）、ALP 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。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

錠 剤・シロップ剤：

<p><b>重大な副作用</b></p> <p>1) ショック（頻度不明<sup>注1)</sup>）、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注1)</sup>）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。</p> <p>2) てんかん様発作（頻度不明<sup>注1)</sup>）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。</p> <p>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。</p>
--

(解説)

- 1) ゾフラン注によると疑われる国内外<sup>35)</sup>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」<sup>36)</sup>の発現機序は明確ではないが、集積された報告に基づき記載した。

(3) その他の副作用

錠 剤：

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 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	—	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、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン値等の上昇	—	—
そ の 他	—	発熱、全身けん怠感、顔面紅潮、しゃっくり	熱感、不随意運動（眼球回転発作、ジストニー反応等の錐体外路様症状）、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。

シロップ剤：

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 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	—	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、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン値等の上昇	—	—
そ の 他	—	発熱	熱感、不随意運動（眼球回転発作、ジストニー反応等の錐体外路様症状）、全身けん怠感、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

錠剤：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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

(5) 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

	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

(6) 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：

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」及び「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

#### Ⅷ-9. 高齢者への投与

錠剤：

##### 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<sup>9)</sup>。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)

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。

シロップ剤：該当資料なし

#### Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

錠剤・シロップ剤：

##### 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) 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<sup>37-39)</sup>。

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/日以上の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<sup>40)</sup>。

- (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<sup>18)</sup>。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。

#### Ⅷ-11. 小児等への投与

錠 剤：

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/m<sup>2</sup>、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：

小児等への投与  
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。）

#### Ⅷ-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

#### Ⅷ-13. 過量投与

過量投与  
海外臨床試験において、オンダンセトロン32mgを15分かけて単回静脈内投与したとき、QTcF間隔の延長が認められ、最大平均変化量（90%信頼区間上限）は投与終了5分後に19.6（21.5）msecであった<sup>41)</sup>。また、海外において、小児が誤って過量服用し、セロトニン症候群が認められたとの報告がある。

<参考>（米国添付文書2016年10月改訂より）

（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。



VIII-14. 適用上の注意

錠 剤：

適用上の注意

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<sup>42)</sup>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 又は Press Through Package

2) 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。

シロップ剤：該当資料なし

VIII-15. その他の注意

錠剤・シロップ剤：該当資料なし

VIII-16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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<sup>43,44)</sup>。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットにおけるLD<sub>50</sub>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<sup>8,45)</sup>。

投与方法	動物種 性別	ラット LD <sub>50</sub> 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は、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。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<sup>46,47)</sup>。

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<sup>37-40)</sup>。

	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

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験<sup>48)</sup>

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. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：オンダンセトロン塩酸塩水和物 劇薬
X-2. 有効期間又は使用期限	ゾフラン錠 2・錠 4：有効期間：3年（安定性試験結果に基づく） 使用期限：包装に表示 ゾフラン小児用シロップ 0.05%：有効期間：3年（安定性試験結果に基づく） 使用期限：包装に表示
X-3. 貯法・保存条件	ゾフラン錠 2・錠 4：室温保存 ゾフラン小児用シロップ 0.05%：室温保存、遮光
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	特になし
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	適用上の注意 ゾフラン錠 2・錠 4： 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） 「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照  ゾフラン小児用シロップ 0.05%： 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。 「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照  くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
X-5. 承認条件等	ゾフラン錠 2・錠 4：該当しない ゾフラン小児用シロップ 0.05%：該当しない
X-6. 包装	ゾフラン錠 2・錠 4：10 錠（PTP） ゾフラン小児用シロップ 0.05%：30mL
X-7. 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
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：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：アザセトロン塩酸塩、インジセトロン塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩
X-9. 国際誕生年月日	1990 年 2 月 23 日（ベルギー）

- X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号  
 製造販売承認年月日：  
 錠2 1994年1月19日  
 錠4 1994年1月19日  
 小児用シロップ0.05% 2007年8月31日  
 承認番号：  
 錠2 20600AMZ00023000  
 錠4 20600AMZ00024000  
 小児用シロップ0.05 21900AMX01217000
- X-11. 薬価基準収載年月日  
 ゾフラン錠2・錠4：1994年4月15日  
 ゾフラン小児用シロップ0.05%：2007年12月21日
- X-12. 効能又は効果追加、用法及び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、ゾフラン小児用シロップ0.05%：該当しない
- X-13. 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]  
 ゾフラン小児用シロップ0.05%：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2007年3月]
- X-14. 再審査期間  
 ゾフラン錠2・錠4：終了  
 ゾフラン小児用シロップ0.05%：終了
- X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報  
 ゾフラン錠2・錠4、ゾフラン小児用シロップ0.05%：本剤は厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
- X-16. 各種コード
- | 販売名              | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算処理<br>コード | HOT（13桁）番号    |
|------------------|-----------------------|-----------------|---------------|
| ゾフラン錠2           | 2391001F1020          | 612390085       | 1049800030101 |
| ゾフラン錠4           | 2391001F2027          | 612390086       | 1049817030101 |
| ゾフラン小児用シロップ0.05% | 2391001Q1030          | 620006015       | 1049824030101 |
- X-17. 保険給付上の注意  
 ゾフラン錠2・錠4、ゾフラン小児用シロップ0.05%：該当しない

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 1) 有吉寛ほか：癌と化学療法 19(12), 2057, 1992 [20153593]
- 2) 住永雅司ほか：癌と化学療法 19(11), 1879, 1992 [20153576]
- 3) 高木敏之ほか：臨床医薬 8(8), 1973, 1992 [20152112]
- 4) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法 19(9), 1347, 1992 [20153595]
- 5) 住永雅司ほか：癌と化学療法 19(11), 1891, 1992 [20153592]
- 6) 金子道夫ほか：小児科診療 59(12), 2123, 1996 [20153931]
- 7) 熊谷雄治ほか：臨床医薬 8(7), 1495, 1992 [20152096]
- 8) 横山真二ほか：薬理と治療 20(S-4), S-995, 1992 [20154401]
- 9) 矢島忠孝ほか：臨床医薬 14(14), 2589, 1998 [20152133]
- 10) Stables, R. et al. : Cancer Treat.Rev. 14(3, 4), 333, 1987 [20152541]
- 11) 南 勝ほか：基礎と臨床 26(4), 1323, 1992 [20153693]
- 12) Butler, A. et al. : Br.J.Pharmacol. 94(2), 397, 1988 [20153747]
- 13) Kilpatrick, G. J. et al. : Eur.J.Pharmacol. 159(2), 157, 1989 [20153750]
- 14) 社内資料：ゾフラン錠と小児用シロップの生物学的同等性試験 [20160190]
- 15) 社内資料：ゾフラン錠 バイオアベイラビリティ [20160191]
- 16) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1337, 1992 [20153695]
- 17) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 26(4), 1369, 1992 [20153700]
- 18) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 26(4), 1349, 1992 [20153712]
- 19) Simpson, K. H. et al. : Psychopharmacology 109, 497, 1992 [20153821]
- 20) 社内資料：ゾフラン 代謝及び排泄 [20160189]
- 21) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1385, 1992 [20153704]
- 22) Dixon, CM. et al. : Drug Metab. Dispos. 23(11), 1225, 1995 [20154097]
- 23) Ashforth, EIL. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 37(4), 389, 1994 [20154019]
- 24) Kataja, V. et al. : Lancet 347(9001), 584, 1996 [20154118]
- 25) Blake, JC. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 35(4), 441, 1993 [20153903]
- 26) Yoshida, N. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 256(1), 272, 1991 [20153787]
- 27) Itoh, Z. et al. : Gastroenterology 100(4), 901, 1991 [20153802]
- 28) Gore, S. et al. : Aliment.Pharmacol.Therap. 4(2), 139, 1990 [20153778]
- 29) Talley, NJ. et al. : Dig.Dis.Sci. 35(4), 477, 1990 [20153776]
- 30) Arznei telegramm 5, 56, 1995 [20152118]
- 31) Britto, MR. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 61, 228, 1997 [20152689]
- 32) Villikka, K. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 65, 377, 1999 [20154230]
- 33) De Witte, JL. et al. : Anesth.Analg. 92(5), 1319, 2001 [20154344]
- 34) Arcioni, R. et al. : Anesth.Analg. 94(6), 1553, 2002 [20154385]
- 35) Kossey, JL. et al. : Ann.Pharmacother. 28(9), 1029, 1994 [20153986]
- 36) Sargent, AI. et al. : Clinical Pharmacy 12(8), 613, 1993 [20153950]
- 37) Sutherland, MF. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1131, 1992 [20154425]
- 38) 清水雅良ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1165, 1992 [20154426]
- 39) Secker, RC. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1211, 1992 [20154430]
- 40) 江崎洋志ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1187, 1992 [20154427]
- 41) Zuo, P. et al. : J.Clin.Pharmacol. 54(11), 1221, 2014 [20170028]
- 42) 岩田重信治ほか：日気食会報 46(5), 406, 1995 [20154151]
- 43) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報 15(2), 1, 1989 [20153876]
- 44) 左近上博司ほか：基礎と臨床 26(4), 1297, 1992 [20153694]
- 45) 小林和雄ほか：薬理と治療 20(S-4), S-999, 1992 [20154403]
- 46) Tucker, ML. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1029, 1992 [20154411]
- 47) Damment, SJP. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1093, 1992 [20154413]
- 48) 武田憲三ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1227, 1992 [20154432]

### XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

XII-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

| シロップ剤又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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 【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）

### 【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。

（小児用シロップ）

通常、小児にはオンダンセトロンとして1回2.5mg/m<sup>2</sup>（シロップとして5mL/m<sup>2</sup>）、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/m<sup>2</sup>）を投与できる。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

国名	英国		米国													
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	1993年12月	1997年1月	1991年12月												
効能・効果	<p>成人： ・癌化学療法及び放射線療法に伴う悪心・嘔吐の管理 ・術後の悪心・嘔吐の予防と治療</p> <p>小児： ・6ヵ月以上の小児における化学療法に伴う悪心・嘔吐の管理</p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>シスプラチン<math>\geq 50\text{mg}/\text{m}^2</math>を含む、高度の催吐性化学療法に関連する悪心・嘔吐の予防</li> <li>中等度の催吐性がん化学療法に関連する悪心・嘔吐の予防</li> <li>全身放射線照射、腹部の単回高線量照射又は腹部への連日照射を受ける患者における放射線療法に関連する悪心・嘔吐の予防</li> <li>術後悪心・嘔吐の予防</li> </ol>													
用法・用量	<p>〔化学療法及び放射線療法に伴う悪心・嘔吐〕</p> <p>成人： 癌治療の催吐性は使用される化学療法及び放射線療法の用量及び組み合わせにより変化する。</p> <p><u>催吐性の化学療法及び放射線療法</u> ゾフランを直腸内、経口（錠剤又はシロップ）、静脈内又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、続いて12時間毎に8mgを投与する。最初の24時間以降の遅延性又は持続性嘔吐を防ぐために、ゾフランの経口又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><u>催吐性の強い化学療法</u> 化学療法1～2時間前に、経口リン酸デキサメタゾンナトリウム12mgと共にゾフラン最大投与量24mgを単回投与することができる。最初の24時間以降の遅延性又は持続性嘔吐を防ぐために、ゾフランの経口又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>小児： 化学療法による悪心・嘔吐に対する用法・用量は、体表面積（BSA）又は体重に基づき算出される。ゾフランを治療開始直前、単回静脈投与する。12時間後にさらに経口投与する。その後12時間毎の経口投与を最長で治療クール終了後5日まで継続することができる。24時間の総投与量は、成人用量の32mgを超えないこと。</p> <p>体表面積に基づく投与量 - 6ヵ月以上の小児及び思春期患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>BSA</th> <th>1日目<sup>a,b</sup></th> <th>2～6日目<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>&lt; 0.6\text{m}^2</math></td> <td>5mg/m<sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ2mg</td> <td>12時間毎にシロップ2mg</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 0.6\text{m}^2</math> to <math>\leq 1.2\text{m}^2</math></td> <td>5mg/m<sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤4mg</td> <td>12時間毎にシロップ又は錠剤4mg</td> </tr> <tr> <td><math>&gt; 1.2\text{m}^2</math></td> <td>5mg/m<sup>2</sup> 又は 8mg 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤8mg</td> <td>12時間毎にシロップ又は錠剤8mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：静脈内投与は化学療法の直前に行うこと。また、投与量は8mgを超えないこと。 b：1日の総投与量は、32mgの成人用量を超えないこと。</p>		BSA	1日目 <sup>a,b</sup>	2～6日目 <sup>b</sup>	$< 0.6\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ2mg	12時間毎にシロップ2mg	$\geq 0.6\text{m}^2$ to $\leq 1.2\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤4mg	12時間毎にシロップ又は錠剤4mg	$> 1.2\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 又は 8mg 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤8mg	12時間毎にシロップ又は錠剤8mg	<p>高度の催吐性化学療法に関連する悪心・嘔吐の予防 成人には、24mgを、シスプラチン<math>\geq 50\text{mg}/\text{m}^2</math>を含む催吐性の強い1日化学療法開始30分前に単回投与する。 小児： 高度の催吐性癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防として本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</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 成人には、初回は化学療法開始の30分前に8mgを投与し、初回投与の8時間後に8mgを投与する。その後は化学療法完了1～2日後まで8mgを1日2回（12時間毎）投与する。 小児： 12歳以上の小児には、初回は化学療法開始の30分前に8mgを投与し、初回投与の4時間後と8時間後に8mgを投与する。その後は化学療法完了1～2日後まで8mgを1日3回投与する。4～11歳の小児には、初回は化学療法開始の30分前に4mgを投与し、初回投与の4時間後と8時間後に4mgを投与する。その後は化学療法完了1～2日後まで4mgを1日3回投与する。</p> <p><u>全身放射線照射、腹部の単回高線量照射又は腹部への連日照射を受ける患者における放射線療法に関連する悪心・嘔吐の予防</u> 全身照射では、8mgを放射線療法1～2時間前に投与する。 腹部の単回高線量照射では、8mgを放射線療法の1～2時間前に投与し、放射線療法の完了後は1～2日間、初回投与後8時間毎に投与する。 腹部への連日照射では、放射線療法が行われる日に8mgを放射線療法の1～2時間前に投与し、その後8時間毎に投与する。 小児： 小児患者での放射線療法誘発悪心・嘔吐予防において、安全性及び有効性は確立されていない。</p>	
BSA	1日目 <sup>a,b</sup>	2～6日目 <sup>b</sup>														
$< 0.6\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ2mg	12時間毎にシロップ2mg														
$\geq 0.6\text{m}^2$ to $\leq 1.2\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤4mg	12時間毎にシロップ又は錠剤4mg														
$> 1.2\text{m}^2$	5mg/m <sup>2</sup> 又は 8mg 静注 + 12時間後にシロップ又は錠剤8mg	12時間毎にシロップ又は錠剤8mg														



国名	英国	米国									
	<p>体重に基づく投与量 - 6ヵ月以上の小児及び思春期患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日目<sup>a,b</sup></th> <th>2~6日目<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤10kg</td> <td>4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注</td> <td>12時間毎にシロップ2mg</td> </tr> <tr> <td>&gt;10kg</td> <td>4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注</td> <td>12時間毎にシロップ4mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 初回の静脈内投与は化学療法の前に行うこと。また、投与量は8mgを超えないこと。 b: 1日の総投与量は、32mgの成人用量を超えないこと。</p> <p>高齢者: 用量、投与回数の変更の必要はない。</p> <p>〔術後の悪心・嘔吐 (PONV)〕 成人: <u>PONVの予防</u> ゾフランを経口、静脈内、筋肉内投与することができる。 経口投与: 麻酔の1時間前に16mgを経口投与する。 <u>PONVの治療</u> 静脈内投与又は筋肉内投与が推奨される。</p> <p>小児: 1ヵ月以上の小児及び思春期患者 PONVの予防又は治療にオンダンセトロンを経口投与した試験は行われていない。緩徐な静脈内投与が推奨される。 全身麻酔下で手術を受ける小児患者のPONVの予防: オンダンセトロン0.1mg/kg (最大用量4mg)を麻酔導入前後に緩徐 (少なくとも30秒以上) に単回静脈内投与する。 全身麻酔下手術を受けた小児患者のPONVの治療: ゾフラン0.1mg/kg (最大用量4mg)を緩徐 (少なくとも30秒以上) に単回静脈内投与する。</p> <p>高齢者: PONVの予防又は治療についてオンダンセトロンの使用経験は限られているが、化学療法を受けた65歳以上の患者での忍容性は優れている。</p> <p>両方の効能又は効果における腎障害患者: 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>両方の効能又は効果における肝障害患者: 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。 (Zofran Syrup: 2017年1月) (Zofran Tablets: 2017年1月)</p>	体重	1日目 <sup>a,b</sup>	2~6日目 <sup>b</sup>	≤10kg	4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注	12時間毎にシロップ2mg	>10kg	4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注	12時間毎にシロップ4mg	<p>術後悪心・嘔吐の予防 成人には16mgを麻酔導入の1時間前に投与する。 小児: 小児患者の術後悪心・嘔吐の予防において、安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>特殊な患者集団 高齢者: 投与量調節の必要はない。 肝機能障害患者: 重度の肝機能障害患者では、クリアランスが減少し、見掛けの分布容積が増加し、オンダンセトロン半減期が有意に増加する。したがって、重度 (Child-Pughスコア10以上) の肝機能障害患者では、1日総投与量が8mgを超えてはならない。 腎機能障害患者: 投与量調節の必要はない。オンダンセトロンの初回投与以外の経験はない。</p>
体重	1日目 <sup>a,b</sup>	2~6日目 <sup>b</sup>									
≤10kg	4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注	12時間毎にシロップ2mg									
>10kg	4時間毎に0.15mg/kgを3回まで静注	12時間毎にシロップ4mg									

(2016年10月)

X-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAやオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

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。〕

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2016年10月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data do not reliably inform the association of ZOFTRAN and adverse fetal outcomes. Published epidemiological studies on the association between ondansetron and fetal outcomes have reported inconsistent findings and have important methodological limitations hindering interpretation [<i>see Data</i>]. Reproductive studies in rats and rabbits did not show evidence of harm to the fetus when ondansetron was administered during organogenesis at approximately 6 and 24 times the maximum recommended human oral dose of 24 mg/day, based on body surface area, respectively [<i>see Data</i>].</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Methodological limitations of the epidemiology studies preclude a reliable evaluation of the potential risk of adverse fetal outcomes with the use of ondansetron in pregnancy.</p> <p>Two large retrospective cohort studies of ondansetron use in pregnancy have been published. In one study with 1,349 infants born to women who reported the use of ondansetron or received an ondansetron prescription in the first trimester, no increased risk for major congenital malformations was seen in aggregate analysis. In this same study, however, a sub-analysis for specific malformations reported an association between ondansetron exposure and cardiovascular defect (odds ratio (OR) 1.62 [95% CI (1.04, 2.14)]) and cardiac septal defect (OR 2.05 [95% CI (1.19, 3.28)]). The second study examined 1970 women who received ondansetron prescription during pregnancy and reported no association between ondansetron exposure and major congenital malformations, miscarriage or stillbirth, and infants of low birth weight or small for gestational age. Important methodological limitations with these studies include the uncertainty of whether women who filled a prescription actually took the medication, the concomitant use of other medications or treatments, and other unadjusted confounders that may account for the study findings.</p> <p>A case-control study evaluating associations between several common non-cardiac malformations and multiple antiemetic drugs reported an association between maternal use of ondansetron and isolated cleft palate (reported adjusted OR = 2.37 [95% CI (1.18, 4.76)]). However, this association could be a chance finding, given the large number of drugs-birth defect comparisons in this study. It is unknown whether ondansetron exposure in utero in the cases of cleft palate occurred during the time of palate formation (the palate is formed between the 6<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> weeks of pregnancy) or whether mothers of infants with cleft palate used other medications or had other risk factors for cleft palate in the offspring. In addition, no cases of isolated cleft palate were identified in the aforementioned two large retrospective cohort studies. At this time, there is no clear evidence that ondansetron exposure in early pregnancy can cause cleft palate.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of ondansetron up to 15 mg/kg/day and 30 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis. With the exception of a slight decrease in maternal body weight gain in the rabbits, there were no significant effects of ondansetron on the maternal animals or the development of the offspring. At doses of 15 mg/kg/day in rats and 30 mg/kg/day in rabbits, the maternal exposure margin was approximately 6 and 24 times the maximum recommended human oral dose of 24 mg/day, respectively, based on body surface area.</p>

出典	記載内容
	<p>In a pre- and postnatal developmental toxicity study, pregnant rats received oral doses of ondansetron up to 15 mg/kg/day from Day 17 of pregnancy to litter Day 21. With the exception of a slight reduction in maternal body weight gain, there were no effects upon the pregnant rats and the pre- and postnatal development of their offspring, including reproductive performance of the mated F1 generation. At a dose of 15 mg/kg/day in rats, the maternal exposure margin was approximately 6 times the maximum recommended human oral dose of 24 mg/day, based on body surface area.</p> <p><b>8.2 Lactation</b>  <u>Risk Summary</u>  It is not known whether ondansetron is present in human milk. There are no data on the effects of ZOFRAN on the breastfed infant or the effects on milk production. However, it has been demonstrated that ondansetron is present in the milk of rats.  The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZOFRAN and any potential adverse effects on the breast fed infant from ZOFRAN or from the underlying maternal condition.</p>

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2015年9月)

<参考> オーストラリアの分類の概要： Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

B1： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

<p><b>【使用上の注意】</b>  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）。</p> <p>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。</p>
---

米国添付文書及び英国の SPC における効能及び効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項を参照すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年10月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of orally administered ZOFTRAN have been established in pediatric patients 4 years and older for the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy. Use of ZOFTRAN in these age-groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of ZOFTRAN in adults with additional data from 3 open-label, uncontrolled, non-US trials in 182 pediatric patients aged 4 to 18 years with cancer who were given a variety of cisplatin or noncisplatin regimens [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>, <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Additional information on the use of ondansetron in pediatric patients may be found in ZOFTRAN Injection prescribing information.</p> <p>The safety and effectiveness of orally administered ZOFTRAN have not been established in pediatric patients for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic cancer chemotherapy.</li> <li>· prevention of nausea and vomiting associated with radiotherapy.</li> <li>· prevention of postoperative nausea and/or vomiting.</li> </ul>
英国のSPC (2017年1月)	<p>Paediatric patients receiving ondansetron with hepatotoxic chemotherapeutic agents should be monitored closely for impaired hepatic function.</p>

## XIII. 備考

その他の関連資料

| 該当資料なし

別紙

錠 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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

	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)
Al-P 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：

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）を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

	承認時迄の状況	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	承認時迄の状況	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)
膵炎 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  
再審査終了時

**ノバルティス ファーマ株式会社**

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333