

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-HT₃受容体拮抗型制吐剤

ゾフラン[®]注2・注4

Zofran[®] Injection

オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液

剤形	注射液
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	注2：1 アンプル（1mL）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） 注4：1 アンプル（2mL）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）
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	注2： 製造販売承認年月日：1996年1月31日 薬価基準収載年月日：1996年4月24日 発売年月日：1996年7月18日 注4： 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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノバルティス ファーマ株式会社
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 http://www.novartis.co.jp

®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	6
I-1. 開発の経緯	1	V-1. 効能又は効果	6
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V-2. 用法及び用量	6
II. 名称に関する項目	2	V-3. 臨床成績	6
II-1. 販売名	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(1) 和名	2	(2) 臨床効果	6
(2) 洋名	2	(3) 臨床薬理試験	6
(3) 名称の由来	2	(4) 探索的試験	6
II-2. 一般名	2	(5) 検証的試験	7
(1) 和名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
(2) 洋名(命名法)	2	2) 比較試験	7
(3) ステム	2	3) 安全性試験	7
II-3. 構造式又は示性式	2	4) 患者・病態別試験	7
II-4. 分子式及び分子量	2	(6) 治療的使用	7
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)	7
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	9
II-7. CAS登録番号	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
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	10
III-1. 物理化学的性質	3	VI-2. 薬理作用	10
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(3) 吸湿性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
(5) 酸塩基解離定数	3	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	11
(6) 分配係数	3	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(7) その他の主な示性値	3	(2) 最高血中濃度到達時間	11
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	11
III-3. 有効成分の確認試験法	3	(4) 中毒域	12
III-4. 有効成分の定量法	3	(5) 食事・併用薬の影響	12
IV. 製剤に関する項目	4	(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	12
IV-1. 剤形	4	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(1) 解析方法	12
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	4	(2) 吸収速度定数	12
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
IV-2. 製剤の組成	4	(4) 消失速度定数	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(5) クリアランス	12
(2) 添加物	4	(6) 分布容積	12
(3) 電解質の濃度	4	(7) 血漿蛋白結合率	13
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	VII-3. 吸収	13
(5) その他	4	VII-4. 分布	13
IV-3. 注射剤の調製法	4	(1) 血液-脳関門通過性	13
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(2) 血液-胎盤関門通過性	13
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	4	(3) 乳汁への移行性	13
IV-6. 溶解後の安定性	5	(4) 髄液への移行性	13
IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	(5) その他の組織への移行性	14
IV-8. 生物学的試験法	5	VII-5. 代謝	14
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	14
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	5	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	15
IV-11. 力価	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
IV-14. その他	5		

VII-6. 排泄	16	X-5. 承認条件等	24
(1) 排泄部位及び経路	16	X-6. 包装	24
(2) 排泄率	16	X-7. 容器の材質	24
(3) 排泄速度	16	X-8. 同一成分・同効薬	24
VII-7. トランスポーターに関する情報	16	X-9. 国際誕生日月日	24
VII-8. 透析等による除去率	16	X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	X-11. 薬価基準収載年月日	24
VIII-1. 警告内容とその理由	17	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	24
VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17	X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	25
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	17	X-14. 再審査期間	25
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	17	X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	17	X-16. 各種コード	25
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17	X-17. 保険給付上の注意	25
VIII-7. 相互作用	18	XI. 文献	26
(1) 併用禁忌とその理由	18	XI-1. 引用文献	26
(2) 併用注意とその理由	18	XI-2. その他の参考文献	26
VIII-8. 副作用	19	XII. 参考資料	27
(1) 副作用の概要	19	XII-1. 主な外国での発売状況	27
(2) 重大な副作用と初期症状	19	XII-2. 海外における臨床支援情報	29
(3) その他の副作用	19	XIII. 備考	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	19	その他の関連資料	31
(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	19	〈別紙〉	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19	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	32
VIII-9. 高齢者への投与	20		
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20		
VIII-11. 小児等への投与	20		
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20		
VIII-13. 過量投与	21		
VIII-14. 適用上の注意	21		
VIII-15. その他の注意	21		
VIII-16. その他	21		
IX. 非臨床試験に関する項目	22		
IX-1. 薬理試験	22		
(1) 薬効薬理試験	22		
(2) 副次的薬理試験	22		
(3) 安全性薬理試験	22		
(4) その他の薬理試験	22		
IX-2. 毒性試験	22		
(1) 単回投与毒性試験	22		
(2) 反復投与毒性試験	22		
(3) 生殖発生毒性試験	22		
(4) その他の特殊毒性	22		
X. 管理的事項に関する項目	24		
X-1. 規制区分	24		
X-2. 有効期間又は使用期限	24		
X-3. 貯法・保存条件	24		
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	24		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	24		
(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）	24		
(3) 調剤時の留意点について	24		

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-HT₃ (5-hydroxytryptamine、セロトニン)₃受容体拮抗型制吐剤である。

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

一方、小児癌の領域においても癌化学療法は治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-HT₃受容体拮抗剤の適応がなかったため、ゾフラン[®]注は小児領域への適応拡大を申請し、1996年1月に承認を取得した。さらに1999年6月にゾフラン[®]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-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。（p.10 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。（p.1 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。（p.1 参照）
- (4) 世界100数カ国で臨床応用されている。（p.27 参照）
- (5) ゾフラン注射剤の承認時までの調査症例918例中、62例（6.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱14例（1.5%）、頭痛、頭重感12例（1.3%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇12例（1.3%）であった。（承認時）

使用成績調査3702例中、111例（3.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常58例（1.6%）であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、ショック*、アナフィラキシー様症状*、てんかん様発作*があらわれたとの報告がある。（p.19 参照）

*頻度不明

Ⅱ. 名称に関する項目

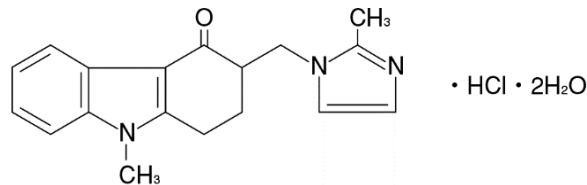
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名 ゾフラン注2、ゾフラン注4
- (2) 洋名 Zofran[®] Injection
- (3) 名称の由来 オンダンセトロン発見当時、精神病 (Schizophrenia) に対する作用が示唆されたことから、下線部の発音をとって Zofran と命名された。

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 : C₁₈H₁₉N₃O · HCl · 2H₂O
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(1*H*)-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	保存期間	保存形態	測定項目	結 果
苛 酷 試 験	長期保存 試 験	25℃ /75% RH 暗所	36ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	性 状 溶 液 水 分 含 量 類縁物質 (ただし、ライトキャビネット 条件では、含量 と類縁物質のみ 測定)	変化なし
	温 度 ・ 湿 度	40℃ /75% RH 暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)		
		40℃ /75% RH 暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン (開栓)		
		65℃ /規定せず 暗所	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)		
	光	25℃ /蛍光灯下 (1,000Lux)	2ヵ月	シャーレ		
約 30℃ ライトキャビ ネット*		1ヵ月	無色ガラスバイ アル (密栓)			

*ライトキャビネット中での1ヵ月は、通常の室内光下のおよそ2～3年に相当

Ⅲ-3. 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）

Ⅲ-4. 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

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

注2：本品は無色澄明の水溶液で、1 ガラスアンプル（1mL）中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）含有する。

注4：本品は無色澄明の水溶液で、1 ガラスアンプル（2mL）中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）含有する。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
3.0~4.0	約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

注2：1 アンプル（1mL）中に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）含有

注4：1 アンプル（2mL）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）含有

(2) 添加物

pH 調節剤（クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物）、等張化剤（塩化ナトリウム）

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV-3. 注射剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

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

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

光安定性試験結果（室温室内光：約 500Lux 昼夜連続照射）

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

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

pH 変動試験

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

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

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

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

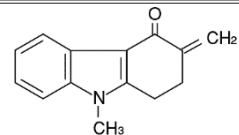
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

IV-11. 力価

該当しない

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

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

IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

アンプルカット時 : 本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。
「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

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

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

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

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

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

また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

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

1) 成人の成績

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

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

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

2) 小児の成績

144例の臨床成績は以下のとおりである⁷⁾。

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

(3) 臨床薬理試験

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

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

(4) 探索的試験

シスプラチンの1回大量投与（50mg/m²又は75mg/body以上）を受け、嘔吐の発現が認められた悪性腫瘍成人患者66例に対し、本剤2mg、4mg又は8mgの3用量を緩徐に単回静脈内投与した結果、悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は4mg投与群で75.0%（24/32例）^{a)}、8mg投与群で90.0%（9/10例）であり、2mg投与群の36.4%（4/11例）に比較して高かった。安全性については、副作用は全例にみられず、臨床検査値異常として1例に尿酸値の一過性上昇がみられたのみであった¹⁾。

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照

2) 比較試験

試験区分		対象患者	本剤（オンダンセトロンとしての用量記載）投与方法	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率	文献
成人	後期第Ⅱ相試験	シスプラチンの1回大量投与（50mg/m ² 又は75mg/body以上）を受ける悪性腫瘍患者	本剤4mg、8mg又は12mgの1回静脈内投与。原則としてシスプラチン投与開始15分前の投与。	単回	4mg投与群： 76.0%（19/25例） [ⓑ]	2)
	8mg投与群： 57.1%（12/21例）					
	二重盲検比較試験	シスプラチンの1回大量投与（50mg/m ² 又は75mg/body以上）を受け嘔吐の発現が認められた悪性腫瘍患者	本剤4mg又はプラセボ（生理食塩液）の1回静脈内投与。原則としてシスプラチン投与開始15分前の投与。		12mg投与群： 83.3%（20/24例）	
					3群間に有意差なし	
第Ⅲ相試験	一般臨床試験	シスプラチンの1回大量投与（50mg/m ² 又は75mg/body以上）又は少量連日投与（1回15～20mg/m ² 以上、3～5日間連日投与）を受ける悪性腫瘍患者	本剤4mgを1日1回静脈内投与。原則として抗悪性腫瘍剤投与開始15分前の投与。	1回大量投与时： 原則3日間 少量連日投与时： 3～5日間（原則シスプラチン投与日数と同一）	本剤：66.7%（22/33例） [ⓒ] プラセボ群：20.0%（6/30例） 両群間に有意差あり（P<0.001）	3)
				1回大量投与群： 3日間総合：71.1% （86/121例） [ⓓ] 少量連日投与群： 3～5日間総合：72.2% （13/18例） [ⓔ]		
		非プラチナ系抗悪性腫瘍剤又はカルボプラチンによる化学療法を受ける悪性腫瘍患者で、前回の化学療法時に嘔吐がみられた患者		3～5日間	本剤：64.0%（16/25例） [ⓕ] プラセボ群：5.9%（1/17例） 両群間に有意差あり（P<0.001）	4)
		シスプラチン大量投与（50mg/m ² 以上）又は非プラチナ系抗悪性腫瘍剤大量投与を受ける小児癌患者	本剤2.5mg/m ² を1回静脈内投与。原則として抗悪性腫瘍剤投与開始15分前の投与。	1回大量投与时： 原則3日間 少量連日投与时： 3～5日間（原則シスプラチン投与日数と同一）	1回大量投与群： 3日間総合：71.1% （86/121例） [ⓕ] 少量連日投与群： 3～5日間総合：72.2% （13/18例） [ⓕ]	5)
小児				3～5日間	67.6%（23/34例） [ⓖ]	6)
				単回	シスプラチン大量投与群： 62.9%（22/35例） 非プラチナ系抗悪性腫瘍剤大量投与群： 77.1%（84/109例） 合計：73.6%（106/144例）	7)

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

これら延べ151施設で実施された臨床試験結果から抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率はシスプラチンを含む群（上表中[ⓑ]～[ⓕ]）及び（4）探索的試験[ⓐ]の合計）では70.9%（180/254例）であり、シスプラチン以外の群（[ⓖ]）では67.6%（23/34例）であった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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）

1) 使用成績調査

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

2) 特別調査

①塩酸グラニセトロン注射液を対照薬とした比較試験

1996年8月から1997年7月にかけて、オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液の特徴を明確にすることを目的として塩酸グラニセトロン注射液を対照薬として比較試験を実施した。

急性の悪心・嘔吐に対する抑制効果（有効率）は、オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液及び塩酸グラニセトロン注射液ともに63.3%（50/79例）で、有意差はみられず、オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液の有効率は、開発治験時（二重盲検比較試験）の66.7%（22/33例）と同様な成績が示された。

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

②癌治療に対する有用性の検討⁹⁾

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

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

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

③癌化学療法多クール施行時の有用性検討（産婦人科領域、呼吸器科領域、泌尿器科領域）¹⁰⁾

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

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

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

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

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

④癌化学療法多クール施行時の有用性検討（血液科領域）¹¹⁾

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

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

その結果、急性及び遅延性の悪心・嘔吐に対し、多クールにわたり良好な制吐効果を示した。副作用は、ALT（GPT）上昇が 1 例にみられたが、軽微であり回復した。以上より、OND は急性及び遅延性の悪心・嘔吐に対し、多クールにわたり安定した抑制効果を示し、安全性にも特に問題がなく、有用な制吐剤であると考えられた。

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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

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-HT₃受容体に結合することにより直接嘔吐中枢を、あるいは、第四脳室最後野にある化学受容体引金帯（CTZ=Chemoreceptor Trigger Zone）から neurotransmitter を介して刺激を伝達し、嘔吐中枢を作動させ、悪心や嘔吐を引き起こすと考えられている。本剤は、5-HT₃受容体において選択的かつ強力な拮抗作用を示すことにより、

1. 抗癌剤投与により回腸部位の5-HT（セロトニン）が増加し、求心性迷走神経末梢上の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

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^{12,13)}。

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¹³⁾。

2) 5-HT₃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-HT₃受容体を介した5-HTによるラット迷走神経の脱分極を強力かつ競合的に抑制する¹⁴⁾。

b) von Bezold-Jarisch 反射に対する作用

麻酔ラットにおける5-HT₃受容体を介した5-HTによる反射性の徐脈に対し、オンダンセトロンは静脈内又は経口投与により用量依存的に抑制する¹⁴⁾。

c) 5-HT₃受容体への親和性

オンダンセトロンはラット最後野及び迷走神経のホモジネートを用いた放射性リガンド結合試験において、5-HT₃受容体に対して高い親和性を示す¹⁵⁾。

3) その他の受容体に対する作用

In vitro（ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット）において5-HT₁ like、5-HT₂受容体、ならびにアドレナリン、ムスカリン及びヒスタミン等の5-HT以外の各種受容体が介在する反応に対して、オンダンセトロンは5-HT₃受容体拮抗作用を示す濃度の1,000倍以上を用いてもほとんど作用を示さない¹⁴⁾。

(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

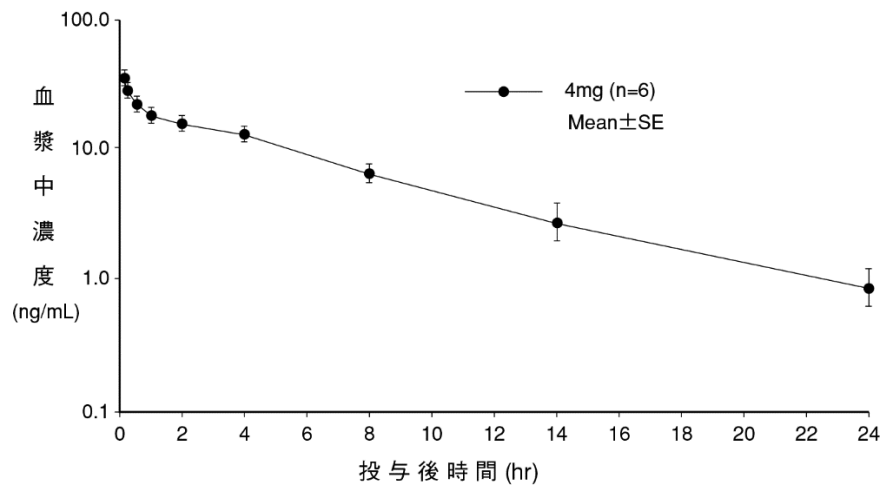
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1) 成人における成績⁸⁾

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



健康成人男子における単回静脈内投与時の血漿中オンダンセトロン濃度

健康成人男子における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$t_{1/2}$ (α) (hr)	$t_{1/2}$ (β) (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
4	6	0.10 ± 0.09	5.13 ± 1.50	153.15 ± 63.00

(Mean ± SD)

2) 小児における成績（外国人のデータ）¹⁶⁾

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

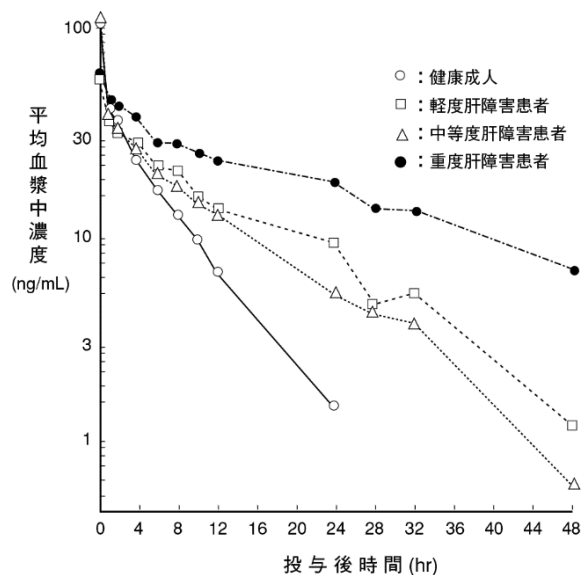
3) 肝障害患者における成績（外国人のデータ）¹⁷⁾

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

「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照

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

* 健康成人と比較して有意差 (P < 0.05) が認められた。



4) 高齢者における成績¹⁸⁾

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

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

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<外国人のデータ>¹⁷⁾
478mL/min（健康成人6名に本剤8mgを単回静脈投与時）

(6) 分布容積

<外国人のデータ>¹⁷⁾
153L（健康成人6名に本剤8mgを単回静脈投与時）

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro における ^{14}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、下表に示すように添加濃度 (10~1,000ng/mL) に関係なく約 88% を示した¹⁹⁾。

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

(n=3, Mean ± S.D.)

Ⅶ-3. 吸収

該当しない

Ⅶ-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<外国人のデータ>²⁰⁾
わずかに通過する。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし
<参考>動物データ²¹⁾
妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -オンダンセトロンを 0.5mg/kg 単回静脈内投与した。
妊娠 12 日目ラットでは、投与 5 分後に母体血液と同程度の放射能が胎児に認められた。また、18 日目ラットでは、投与 5 分後に母体血液より高い放射能が胎児の副腎、肝臓、脳に認められ、他の組織においては母体血液と同程度であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし
<参考>動物データ²¹⁾
哺育中ラットに ^{14}C -オンダンセトロンを 0.5mg/kg 単回静脈内投与した結果、乳汁中放射能は投与 30 分後に最高濃度に達し、血漿中と同様の速度で消失した。乳汁中放射能は血漿中と比較して、投与後 8 時間までは 3.5~7.4 倍、24 時間ではほぼ同濃度を示した。

(4) 髄液への移行性

<外国人のデータ>²⁰⁾
15% 以下との報告がある。

(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²¹⁾

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

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

N.D.: 検出限界以下 (Mean ± SD, n=3)

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-HT₃ 受容体拮抗作用が認められた 8-OH 体は、オンダンセトロン塩酸塩水和物 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体であり、動物において認められた N-脱メチル化反応はヒトではほとんど認められないが、代謝プロファイルは動物とよく近似した²²⁾。

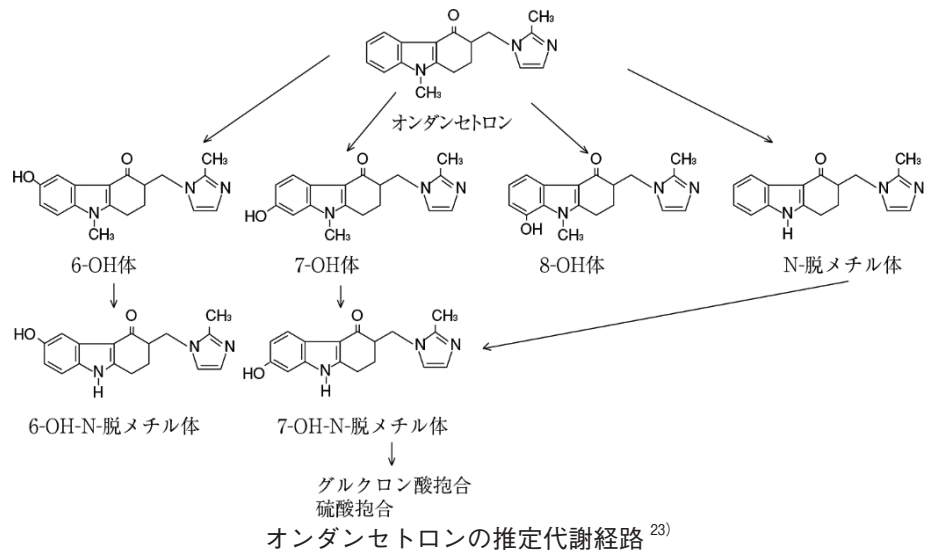
健康成人男子におけるオンダンセトロン塩酸塩水和物単回投与時の
尿中代謝物 (0-24 時間)

	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下図のとおりであり、オンダンセトロンは、経口あるいは静脈内投与後、広範に代謝され、主にカルバゾール環の6、7及び8位の水酸化及びN-脱メチル化あるいは両反応を受け、次いでグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合された。代謝プロファイルには、投与経路ならびに動物種間に顕著な差は認められなかった²³⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2^{24, 25)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>動物データ

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

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²²⁾。

(2) 排泄率

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

健康成人男子におけるオンダンセトロン投与後の尿中未変化体排泄率

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

また、健康成人に本剤 8mg を静脈内投与した場合、投与後 24 時間までの未変化体、水酸化体、並びに水酸化体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計尿中排泄率は投与量の 40%であった²²⁾。

「VII-5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 排泄速度

「VII-6. (2) 排泄率」の項参照

VII-7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-8. 透析等による除去率

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

該当しない

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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。

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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

該当しない

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

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
- (2) 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。〕

(解説)

(1)

- 1) 薬剤に一般的な注意事項である。

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

- 2) 交差過敏症について

外国において、他の 5-HT₃ 受容体拮抗剤とゾフラン注との交差過敏症の症例報告²⁶⁾がある。

(2)

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

- 2) 外国において、肝障害患者ではゾフラン注の代謝が遅れるとの報告¹⁷⁾がある。健康成人及び軽度、中等度、重度肝障害患者にゾフラン注 8mg を 5 分以上かけて静注して血漿中濃度及び薬物動態パラメータを測定すると、肝障害患者では、代謝が遅延し、半減期が延長することが報告されている。

「VII-1. (3) 3) 肝障害患者における成績」の項参照

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は強い悪心・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること。
- (2) 消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、投与後観察を十分に行うこと。

(解説)

- (1) 悪心・嘔吐は使用する抗悪性腫瘍剤の催吐性ならびに患者の反応性により症状に差異があるため、個々の患者の症状や治療内容に応じてゾフランを投与すること。

- (2) 外国において、消化管運動低下に基づく消化器症状の報告がある。ほとんどの症例において、ゾフラン以外の原因（患者の病態要因、併用薬、手術の影響等）

も考えられ、ゾフランのみに関連性を特定することはできない。しかしながら、既に消化管通過障害のある患者では、ゾフランの投与により、症状を悪化させる可能性があるため、このような患者にゾフランを投与する場合には、投与後の状態を十分に観察すること。

<参考：消化管運動への作用について>

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

1) 非臨床試験

- ①ゾフラン注、グラニセトロン、トロピセトロンの3剤は、胃・十二指腸の収縮運動に影響を与えたが、小腸には影響を与えない²⁷⁾。
- 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²⁸⁾。

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²⁹⁾。
- ②ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する³⁰⁾。
- 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³¹⁾。

VIII-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。

(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 ₃ 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^{24,25)}。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^{32,33)}、「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^{34,35)}、「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^{34,35)}。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用
承認時までの調査症例 918 例中、62 例 (6.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 14 例 (1.5%)、頭痛、頭重感 12 例 (1.3%)、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇 12 例 (1.3%) であった。(承認時)
使用成績調査 3702 例中、111 例 (3.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等を含む肝機能検査値異常 58 例 (1.6%) であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

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。
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³⁶⁾ 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」³⁷⁾ 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

その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	—	発疹	瘙痒
精神神経系	—	ふるえ感、眠気、頭痛、頭重感	—
消化器	—	下痢、便秘	
循環器	—	動悸	胸痛、徐脈、不整脈、低血圧
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、γ-GTP、総ビリルビン値等の上昇	—	—
注射部位	—	血管痛	発疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑等の局所症状、静脈炎
その他	—	全身けん怠感、発汗、しゃっくり、顔面紅潮、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)、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

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

合併症別副作用発現状況一覧

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「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

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¹⁸⁾。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。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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) ラット静脈内投与において妊娠前、妊娠初期投与試験では8.0mg/kg/日以下、器官形成期投与試験では10mg/kg/日以下、周産期及び授乳期投与試験では4.0mg/kg/日以下の投与群で生殖能力ならびに次世代に対する影響は認められていない。ウサギによる器官形成期投与試験では、4.0mg/kg/日の投与群で着床後死亡率の増加が認められているが、その他特記すべき異常所見は認められていない³⁸⁻⁴⁰⁾。

〔IX-2. (3) 生殖発生毒性試験〕の項参照

- (2) ゾフランは動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告²¹⁾されている。

〔VII-4. (3) 乳汁への移行性〕の項参照

一般に、乳汁中への薬物の移行がわずかであっても、副作用を起こすおそれがあるので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止すること。

VIII-11. 小児等への投与

小児等への投与

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

(解説)

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

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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⁴¹⁾。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 2014 年 9 月改訂より）

（症状）

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

（処置）

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

Ⅷ-14. 適用上の注意

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

（解説）

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

<参考：ワンポイントカットアンプル>

アンプルカッター（やすり）を用いずに容易に指で開封できるアンプル。アンプルの絞り部分の 1 点に特殊な方法によって鋭利で小さい V 字型の傷をつけたもので、ここから容易に折り取れるようになっている。アンプルカット時の微小片の発生がほとんどなく、異物混入・感染防止に役立つ。

Ⅷ-15. その他の注意

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^{42,43)}。

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。

(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^{44,45)}。

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

(2) 反復投与毒性試験

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

イヌにおける一般状態の変化の主なものは、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、静脈内投与で2.0~3.0mg/kg/日であり、毒性学的に意義のある著明な種差あるいは性差は認められなかった^{46,47)}。

(3) 生殖発生毒性試験

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

ラット静脈内投与において妊娠前、妊娠初期投与試験では8.0mg/kg/日以下、器官形成期投与試験では10mg/kg/日以下、周産期及び授乳期投与試験では4.0mg/kg/日以下の投与量で生殖能力ならびに次世代に対する影響は認められていない。また、ウサギによる器官形成期投与試験では、4.0mg/kg/日の投与群で着床後死亡率の増加が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない³⁸⁻⁴⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴⁸⁾

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

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	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	室温保存、遮光 （本剤は光により着色するので、包装開封後も遮光袋に入れて保存すること。着色したものは使用しないこと。）
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）	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	適用上の注意 アンプルカット時：本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。 「VIII-14. 適用上の注意」の項参照
X-5. 承認条件等	該当しない
X-6. 包装	ゾフラン注2（1mL）：5アンプル ゾフラン注4（2mL）：5アンプル
X-7. 容器の材質	無色透明のガラスアンプル
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ゾフラン錠2、ゾフラン錠4、ゾフランザイデイス4、ゾフラン小児用シロップ0.05% 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： 注2 1996年1月31日 注4 1994年1月19日 承認番号： 注2 20800AMZ00086000 注4 20600AMZ00022000
X-11. 薬価基準収載年月日	注2：1996年4月24日 注4：1994年4月15日
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	注4：1996年1月31日（小児の適応拡大）

- X-13. 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〕
- X-14. 再審査期間
注2：終了
注4：終了
- X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
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
収載医薬品コード | レセプト電算処理
コード | HOT（13桁）番号 |
|--------|-----------------------|-----------------|---------------|
| ゾフラン注2 | 2391401A2022 | 640408080 | 1049916030101 |
| ゾフラン注4 | 2391401A1026 | 642390012 | 1049909030101 |
- X-17. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 池田正典ほか：癌と化学療法 19(11), 1905, 1992 [20153581]
- 2) 住永雅司ほか：癌と化学療法 19(9), 1333, 1992 [20153585]
- 3) 太田潤ほか：癌と化学療法 19(12), 2041, 1992 [20153580]
- 4) 池田正典ほか：癌と化学療法 19(12), 2071, 1992 [20153575]
- 5) 赤阪雄一郎ほか：癌と化学療法 19(9), 1359, 1992 [20153590]
- 6) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法 19(9), 1375, 1992 [20153586]
- 7) 恒松由記子ほか：小児科診療 58(10), 1819, 1995 [20153929]
- 8) 熊谷雄治ほか：臨床医薬 8(7), 1505, 1992 [20152095]
- 9) 古江尚ほか：癌と化学療法 29(2), 261, 2002 [20154363]
- 10) 西田敏ほか：癌と化学療法 29(1), 81, 2002 [20154361]
- 11) 児玉文雄ほか：癌と化学療法 29(2), 273, 2002 [20154364]
- 12) Stables, R. et al. : Cancer Treat.Rev. 14(3,4), 333, 1987 [20152541]
- 13) 南 勝ほか：基礎と臨床 26(4), 1323, 1992 [20153693]
- 14) Butler, A. et al. : Br.J.Pharmacol. 94(2), 397, 1988 [20153747]
- 15) Kilpatrick, GJ. et al. : Eur.J.Pharmacol. 159(2), 157, 1989 [20153750]
- 16) Spahr-Schopfer, IA. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 58(3), 316, 1995 [20154070]
- 17) Blake, JC. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 35(4), 441, 1993 [20153903]
- 18) 矢島忠孝ほか：臨床医薬 14(14), 2589, 1998 [20152133]
- 19) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1337, 1992 [20153695]
- 20) Simpson, KH. et al. : Psychopharmacology 109, 497, 1992 [20153821]
- 21) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 26(4), 1349, 1992 [20153712]
- 22) 社内資料：ゾフラン 代謝及び排泄 [20160189]
- 23) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1385, 1992 [20153704]
- 24) Dixon, CM. et al. : Drug Metab. Dispos. 23(11), 1225, 1995 [20154097]
- 25) Ashforth, EIL. et al : Br.J.Clin.Pharmacol. 37(4), 389, 1994 [20154019]
- 26) Kataja, V. et al. : Lancet 347(9001), 584, 1996 [20154118]
- 27) Yoshida, N. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 256(1), 272, 1991 [20153787]
- 28) Itoh, Z, et al. : Gastroenterology 100(4), 901, 1991 [20153802]
- 29) Gore, S. et al. : Aliment.Pharmacol.Ther. 4(2), 139, 1990 [20153778]
- 30) Talley, NJ. et al. : Dig.Dis.Sci. 35(4), 477, 1990 [20153776]
- 31) Arznei telegramm 5 : 56, 1995 [20152118]
- 32) Britto, MR. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 61, 228, 1997 [20152689]
- 33) Villikka, K. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 65, 377, 1999 [20154230]
- 34) De Witte, JL. et al. : Anesth.Analg. 92(5), 1319, 2001 [20154344]
- 35) Arcioni, R. et al. : Anesth.Analg. 94(6), 1553, 2002 [20154385]
- 36) Kossey, JL. et al. : Ann.Pharmacother. 28(9), 1029, 1994 [20153986]
- 37) Sargent, AI. et al. : Clinical Pharmacy 12(8), 613, 1993 [20153950]
- 38) 金子康雄ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1119, 1992 [20154416]
- 39) 清水雅良ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1145, 1992 [20154423]
- 40) Secker, RC. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1197, 1992 [20154424]
- 41) Zuo, P. et al. : J.Clin.Pharmacol. 54(11), 1221, 2014 [20170028]
- 42) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報 15(2), 1, 1989 [20153876]
- 43) 左近上博司ほか：基礎と臨床 26(4), 1297, 1992 [20153694]
- 44) 横山真二ほか：薬理と治療 20(S-4), S-995, 1992 [20154401]
- 45) 小林和雄ほか：薬理と治療 20(S-4), S-999, 1992 [20154403]
- 46) 和田浩ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1005, 1992 [20154406]
- 47) Robert, KL. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1067, 1992 [20154407]
- 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 | 本剤は、次の国々をはじめ世界 100 数カ国で発売されている。

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

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】

抗癌性腫瘍剤（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】

成人：通常、成人にはオンダンセトロンとして1回4mg、1日1回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

小児：通常、小児にはオンダンセトロンとして1回2.5mg/m²、1日1回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。

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 [®] INJECTION (ガラスアンプル) ZOFRAN [®] FLEXI-AMP INJECTION (プラスチックアンプル)	ZOFRAN [®] Injection
規格	オンダンセトロン 2mg/mL 濃度：2mL、4mL	オンダンセトロン 2mg/mL 濃度：20mL multidose vial
効能・効果	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 小児 ・6ヵ月以上の小児における化学療法に伴う悪心・嘔吐の管理及び1ヵ月以上の小児における術後の悪心・嘔吐の予防と治療	・催吐性化学療法（シスプラチン高用量含む）の初回及び反復投与に伴う悪心・嘔吐の予防（年齢6ヵ月以上の患者） ・術後の悪心・嘔吐の予防（年齢1ヵ月以上の患者） 他の制吐剤と同様に、術後に悪心・嘔吐が起こる可能性が低い患者に対して、ルーチンな予防は推奨できない。術後の悪心・嘔吐を避けなければならない患者では、術後の悪心・嘔吐の頻度が低くても、ゾフラン注射液の投与は推奨される。予防的なゾフラン注射液の投与を受けていない患者が術後に悪心・嘔吐を経験した場合は、さらなる症状を予防するためにゾフラン注射液を投与する。
用法・用量	【化学療法及び放射線療法】 成人： 催吐性は、施行される化学療法や放射線療法における薬剤の投与量や組み合わせによって異なり、ゾフランは以下に示すように、1日8～32mgの範囲で投与量や投与経路を自由に選択できる。 ・催吐性の化学療法及び放射線療法： 直腸、経口（錠剤又はシロップ）、静脈内又は筋肉内投与が可能である。通常、8mgを治療直前に緩徐に静脈又は筋肉内投与し、続いて12時間毎に8mgを経口投与する。 24時間後の遅延性又は持続性嘔吐の予防には治療後5日間までゾフランを経口又は直腸投与する。	【催吐性化学療法の初回及び反復投与に伴う悪心・嘔吐の予防】 ゾフラン注射液は使用前に50mLの5%ブドウ糖又は生理食塩液で希釈すること。 成人： ゾフランの推奨成人静脈内投与量は、0.15mg/kgの1日3回（最大用量16mg/回）。初回は催吐性化学療法施行開始30分前に15分以上かけて点滴し、その後の投与（0.15mg/kgから最大用量16mg/回）は初回時から4及び8時間後に投与する。 小児： 6ヵ月から18歳までの小児患者の静脈内投与用量は、0.15mg/kgの1日3回（最大用量16mg/回）。初回は中等度から高度の催吐性化学療法施行開始30分前に投与し、その後の投与（0.15mg/kgから最大用量16mg/回）は初回時から4及び8時間後に投与する。投与は15分以上かけて点滴する。

国名	英国	米国																					
	<p>・ 催吐性の強い化学療法（高用量のシスプラチン等）：経口、直腸、静脈内又は筋肉内投与が可能である。化学療法開始 24 時間後のゾフランの効果は以下の投与方法では同等である。</p> <p>・ 化学療法直前に 8mg を緩徐に静脈内又は筋肉内投与する。</p> <p>・ 化学療法直前に 8mg を緩徐に静脈内又は筋肉内投与し、その後さらに 4 時間の間隔をあけて 8mg を 2 回静脈内又は筋肉内投与、又は 1mg/ 時間で 24 時間まで持続点滴する。</p> <p>・ 最大 1 回 16mg を 50-100ml の生食又はその他の輸液で希釈し、化学療法直前に 15 分以上かけて点滴する。その後さらに 4 時間の間隔をあけて 8mg を 2 回静脈内又は筋肉内投与することができる。QT 延長のリスクが用量に依存して増加するため、1 回の投与量は 16mg を超えてはならない。</p> <p>ゾフランの用量は化学療法の催吐性の強さにより決定する。催吐性の強い化学療法におけるゾフランの効果は、化学療法前にリン酸デキサメタゾンナトリウム 20mg を単回静脈内併用投与することにより増強される。24 時間後の遅延性又は持続性嘔吐の予防には治療後 5 日間までゾフランを経口又は直腸投与する。</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。体重に基づく投与量は体表面積に基づく投与量と比較して、1 日総投与量がより多くなる。</p> <p>・ ゾフラン注射液は 5% ブドウ糖又は 0.9% 生理食塩液又はその他の輸液で希釈し、15 分以上かけて静脈内投与する。</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^{a, b}</th> <th>2~6 日目^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 0.6m²</td> <td>5mg/m² 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>≥ 0.6m² to ≤ 1.2m²</td> <td>5mg/m² 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>> 1.2m²</td> <td>5mg/m² 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 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>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^{a, b}</th> <th>2~6 日目^b</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>> 10kg</td> <td>4 時間毎に 0.15mg/kg を 3 回まで静注</td> <td>12 時間毎にシロップ又は錠剤 4mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：静脈内投与は 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 ^{a, b}	2~6 日目 ^b	< 0.6m ²	5mg/m ² 静注 + 12 時間後にシロップ 2mg	12 時間毎にシロップ 2mg	≥ 0.6m ² to ≤ 1.2m ²	5mg/m ² 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	> 1.2m ²	5mg/m ² 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	体重	1 日目 ^{a, b}	2~6 日目 ^b	≤ 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 時間毎にシロップ又は錠剤 4mg	<p>【術後の悪心・嘔吐（PONV）予防】 ゾフラン注射液は、物理化学的適合性が確立していない溶液と混合しないこと。特にアルカリ製剤とは沈殿を生じることがある。</p> <p>成人： 麻酔導入直前、又は、手術後（患者が予防的な抗嘔吐薬の投与を受けておらず、かつ、手術後 2 時間以内に悪心・嘔吐を経験した場合）に 4mg を希釈せずに、少なくとも 30 秒以上（できれば 2 から 5 分以上）かけて静脈内投与することを推奨する。あるいは、4mg を希釈せずに、単回筋肉内投与する。用量は体重 40kg 以上の患者で推奨されるが、80kg 以上の患者については調査されていない。オンダンセトロン 4mg の単回、予防的、導入前静脈内投与の後に、術後の悪心・嘔吐の十分なコントロールが得られない患者においては、悪心・嘔吐の追加コントロールのためのオンダンセトロン 4mg の 2 回目の術後静脈内投与は行わない。</p> <p>小児： 1ヵ月から 12 歳までの小児 体重 40kg 以下の患者では 0.1mg/kg を単回投与し、体重 40kg を超える患者では 4mg を単回投与する。投与は少なくとも 30 秒以上（できれば 2 から 5 分以上）かけて麻酔導入直前又は直後に、又は、手術後（患者が予防的な抗嘔吐薬の投与を受けておらず、かつ、手術直後に悪心・嘔吐を経験した場合）に投与する。さらなる悪心・嘔吐の予防は、ゾフランの予防投与を受けていない患者においてのみ調査されている。</p> <p>特殊な患者集団 高齢者： 65 歳以上の患者で投与量調節の必要はない。</p> <p>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、オンダンセトロンの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。</p> <p>腎機能障害患者： 投与量調節の必要はない。</p>
BSA	1 日目 ^{a, b}	2~6 日目 ^b																					
< 0.6m ²	5mg/m ² 静注 + 12 時間後にシロップ 2mg	12 時間毎にシロップ 2mg																					
≥ 0.6m ² to ≤ 1.2m ²	5mg/m ² 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																					
> 1.2m ²	5mg/m ² 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																					
体重	1 日目 ^{a, b}	2~6 日目 ^b																					
≤ 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 時間毎にシロップ又は錠剤 4mg																					

国名	英国	米国
	<p>高齢者： 50～100mLの生食又はその他の輸液で希釈し、15分以上かけて点滴すること。 65～74歳の患者では成人の投与スケジュールに準ずる。75歳以上の患者では、初回静脈内投与は8mgを超えないこと。初回の8mg投与後、さらに8mgを2回15分以上かけて静脈内投与できるが、4時間以上の間隔をあけなければならない。</p> <p>腎障害患者： 投与量、投与回数あるいは投与経路の変更の必要はない。</p> <p>肝障害患者： 中等度～重度の肝障害患者では本剤のクリアランスが減少し、血中半減期が延長するため、これらの患者では1日量として8mgを超えないこと。</p> <p>【術後の悪心・嘔吐（PONV）】</p> <p>成人： ・PONVの予防 ゾフランを経口、静脈内、筋肉内投与することができる。麻酔の導入時に4mgを筋肉内又は静脈内に緩徐に単回投与する。 ・PONVの治療 4mgを筋肉内又は静脈内への緩徐な単回投与が推奨される。</p> <p>小児：1ヵ月以上の小児及び思春期患者 ・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）を麻酔導入前又は後に緩徐（少なくとも30秒以上）に単回静脈内投与する。 ・全身麻酔下で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。 2歳未満の小児におけるPONVの治療にオンダンセトロンを投与したデータはない。</p> <p>高齢者： 50～100mLの生食又はその他の輸液で希釈し、15分以上かけて点滴すること。 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>腎障害患者： 投与量、投与回数あるいは投与経路の変更の必要はない。</p> <p>肝障害患者： 中等度～重度の肝障害患者では本剤のクリアランスが減少し、血中半減期が延長するため、これらの患者では1日量として8mgを超えないこと。</p> <p style="text-align: right;">(2017年1月)</p>	<p style="text-align: right;">(2014年9月)</p>

XII-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】

- (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
米国の添付文書 (2014年9月)	<p>8.1 Pregnancy Reproduction studies have been performed in pregnant rats and rabbits at intravenous doses up to 4 mg/kg per day (approximately 1.4 and 2.9 times the recommended human intravenous dose of 0.15 mg/kg given three times a day, respectively, based on body surface area) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to ondansetron. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>8.3 Nursing Mothers Ondansetron is excreted in the breast milk of rats. It is not known whether ondansetron is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ondansetron is administered to a nursing woman.</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。

【使用上の注意】

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

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 (2014年9月)	<p>8.4 Pediatric Use Little information is available about the use of ondansetron in pediatric surgical patients younger than 1 month. [See Clinical Studies (14.2).] Little information is available about the use of ondansetron in pediatric cancer patients younger than 6 months. [See Clinical Studies (14.1), Dosage and Administration (2).] The clearance of ondansetron in pediatric patients aged 1 month to 4 months is slower and the half-life is ~2.5-fold longer than patients who are aged >4 to 24 months. As a precaution, it is recommended that patients younger than 4 months receiving this drug be closely monitored. [See Clinical Pharmacology (12.3).]</p>
英国のSPC (2017年1月)	Paediatric patients receiving ondansetron with hepatotoxic chemotherapeutic agents should be monitored closely for impaired hepatic function.

XIII. 備考

その他の関連資料

| 該当資料なし

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

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

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

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

医薬品副作用用語集（1996年）の用語を用いて集計
再審査終了時

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