

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® ザイデイス4****Zofran® zydis®**

オンダンセトロン口腔内速溶錠

剤 形	口腔内速溶錠
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	1 錠中 オンダンセトロン 4mg 含有
一 般 名	和名：オンダンセトロン 洋名：Ondansetron
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：1999 年 12 月 24 日 薬価基準収載年月日：2000 年 5 月 12 日 発 売 年 月 日：2000 年 6 月 23 日
開発・製造販売(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 2016 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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、添付文書で赤枠・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もあり、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	7
I-1. 開発の経緯	1	V-1. 効能又は効果	7
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	V-2. 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	3	V-3. 臨床成績	7
II-1. 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	7
(1) 和名	3	(2) 臨床効果	7
(2) 洋名	3	(3) 臨床薬理試験	7
(3) 名称の由来	3	(4) 探索的試験	7
II-2. 一般名	3	(5) 検証的試験	7
(1) 和名(命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	8
(2) 洋名(命名法)	3	2) 比較試験	8
(3) ステム	3	3) 安全性試験	8
II-3. 構造式又は示性式	3	4) 患者・病態別試験	8
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	8
II-5. 化学名(命名法)	3	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)	8
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	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	8
II-7. CAS登録番号	3		
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	9
III-1. 物理化学的性質	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
(1) 外観・性状	4	VI-2. 薬理作用	9
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	9
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
(6) 分配係数	4	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	11
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
III-3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
III-4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	12
IV. 製剤に関する項目	5	(5) 食事・併用薬の影響	12
IV-1. 剤形	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	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 製剤の物性	5	(1) 解析方法	12
(3) 識別コード	5	(2) 吸収速度定数	12
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	5	(3) バイオアベイラビリティ	12
IV-2. 製剤の組成	5	(4) 消失速度定数	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(5) クリアランス	12
(2) 添加物	5	(6) 分布容積	12
(3) その他	5	(7) 血漿蛋白結合率	13
IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	VII-3. 吸収	13
IV-4. 製剤の各種条件下における安定性	6	VII-4. 分布	13
IV-5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	13
IV-6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	13
IV-7. 溶出性	6	(3) 乳汁への移行性	13
IV-8. 生物学的試験法	6	(4) 髄液への移行性	13
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(5) その他の組織への移行性	13
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	6	VII-5. 代謝	13
IV-11. 力価	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	13
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	15
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-14. その他	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15

VII-6. 排泄	15	X-5. 承認条件等	24
(1) 排泄部位及び経路	15	X-6. 包装	24
(2) 排泄率	15	X-7. 容器の材質	24
(3) 排泄速度	15	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. 国際誕生年月日	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	24
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	24
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	24
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	18	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	28
(3) その他の副作用	19	(1) 妊婦に関する海外情報	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	19	(2) 小児等に関する記載	29
(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	XIII. 備考	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20	その他の関連資料	30
VIII-9. 高齢者への投与	20	〈別紙〉	
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20	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	31
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	23		
(4) その他の特殊毒性	23		
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剤が開発された。

ゾフランは癌化学療法における悪心・嘔吐に対する予防・治療薬として、既に世界 100 カ国を超える国々で広く使用され、また、日本においても 1994 年 1 月に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」の適応で承認され、臨床で広く使用されている。

一方、小児癌の領域においても癌化学療法は治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。しかしながら我が国では小児における 5-HT₃ 受容体拮抗剤の適応がなかったため、ゾフラン注は小児領域への適応拡大を申請し、1996 年 1 月に承認を取得した。

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

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

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

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

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ゾフランは注射剤、錠剤とシロップ剤及び口腔内速溶錠をそろえた 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤で、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う悪心・嘔吐に効果を示す。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

- (2) ゾフランは注射剤・錠剤・口腔内速溶錠・シロップ剤の中から、個々の患者の癌化学療法にあわせた制吐療法が可能である。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (3) 口腔内速溶錠は、イチゴ味で、舌の上で瞬時に崩壊するため、水なしでも服用が可能である。

（「IV-1. 剤形」の項参照）

- (4) 崩壊性に優れた口腔内速溶錠は、嚥下力の低下している高齢者や錠剤の服用が困難な患者、水分摂取制限が必要な患者に適している。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (5) 錠剤・口腔内速溶錠・シロップ剤は、患者とメディカルスタッフの負担を軽減し、外来での投薬が可能である。

- (6) ゾフランは世界 100 数カ国で臨床使用されており、口腔内速溶錠は、26カ国で承認され、10カ国以上で販売されている。

（「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照）

- (7) 臨床検査値の変動を含む副作用の発現頻度は、錠剤及び口腔内速溶錠において 8.9%（48 例 / 542 例）であった。その主なものは、頭痛、頭重感 19 例（3.5%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常 10 例（1.8%）、便秘 6 例（1.1%）であった。

（錠剤及びザイデイス承認時）

ザイデイスにおいては使用成績調査を行っていないが、ゾフラン錠の使用成績調査 3,360 例中、95 例（2.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常 54 例（1.6%）であった。

（ゾフラン錠再審査終了時）

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

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

* 頻度不明

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名
- (2) 洋名
- (3) 名称の由来

ゾフランザイデイス 4

Zofran[®] Zydis[®]

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

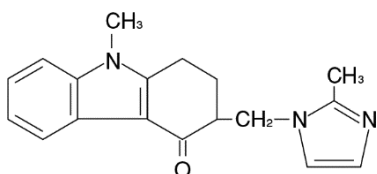
- (1) 和名 (命名法)
- (2) 洋名 (命名法)
- (3) ステム

オンダンセトロン (JAN)

Ondansetron (JAN)
Ondansetron (INN)

-setron [(セロトニン受容体拮抗薬 (5-HT₃))]

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{18}H_{19}N_3O$
分子量：293.36

II-5. 化学名 (命名法)

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

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

記号番号：GG032X（日本）
GR38032X（英国）

II-7. CAS 登録番号

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

白色の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 237℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.8（吸光度法）

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

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

2) pH

本品の水溶液（1 → 100,000）の pH は約 8.0 である。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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ィー

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

本剤は凍結乾燥により製造した白色の錠剤でわずかにストロベリーの芳香を有し、その形状は下記のとおりである。

販売名	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)
ゾフランザイディス 4	 10mm		 2mm

- (2) 製剤の物性

1) 溶出試験

「IV-7. 溶出性」の項参照

2) 分散試験

約 1 秒

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

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

ザイディス 4 の分散試験の測定結果

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

mean (min ～ max)、n=10

- (3) 識別コード

なし

- (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にオンダンセトロン 4mg を含有する。

- (2) 添加物

ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム、香料

- (3) その他

該当しない

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

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

注)：* 1：2℃・24時間/40℃・24時間を繰り返した。

* 2：2,000lux、約 144 万 lux・hr/月

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

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）

該当しない

Ⅳ-7. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸試液 500mL

（結果）10 分間の溶出率は 100%であった。

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

赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

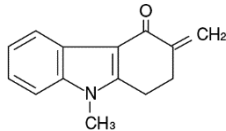
Ⅳ-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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		原薬中間体 原薬分解物

Ⅳ-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

なし

Ⅳ-14. その他

なし

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

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

また、効果不十分な場合には、同用量の注射液を投与できる。

本剤は、通常、錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する。

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

136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 ¹⁾	55.1% (75/136)
---	----------------

(3) 臨床薬理試験

錠剤：

健常成人8名に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²⁾。

また、健常成人5名に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1回4mg、1日1回」である。

(4) 探索的試験

次の理由から一般臨床試験にて本剤の有効性と安全性を確認している。

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

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

(5) 検証的試験

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

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

シスプラチン少量連日投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率(有効以上)

1 は、70.6% (12/17) である¹⁾。

シスプラチン 1 回大量投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果¹⁾

対象患者	投与量及び 投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑 制効果（有効以上）：%
シスプラチンの 1 回大量投与 (50mg/m ² 以上) を受ける悪性腫 瘍患者	1 回 4mg、1 日 1 回経口投与。 初回の投与はシスプラチン投与の 1～2 時間前。 2 日目以降は可能な限り初回と同時刻に投与。	3 日間	0～24 時間：63/119 (52.9) 全治験期間：52/119 (43.7)

シスプラチン少量連日投与による悪心・嘔吐に対する抑制効果¹⁾

対象患者	投与量及び 投与方法等	投与期間	悪心・嘔吐に対する抑 制効果（有効以上）：%
シスプラチンの少量連日投与 (10mg/m ² 以上) を受ける悪性腫 瘍患者	1 回 4mg、1 日 1 回経口投与。 初回投与はシスプラチン投与の 1～2 時間前。 2 日目以降は可能な限り初回と同時刻に投与。	3～5 日間 (シスプラチンの 投与日数と同じ)	12/17 (70.6)

1) 無作為化並行用量反
応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 制吐作用

a) シスプラチン誘発嘔吐に対する作用（スunks）

スunks に抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン 20mg/kg を腹腔内投与した後オンダンセトロンを経口投与した場合、誘発される嘔吐に対してオンダンセトロンはオンダンセトロン塩酸塩と同様に、0.1mg/kg 以上で有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現までの時間を延長させる³⁾。

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）

フェレットにオンダンセトロン塩酸塩を経口投与し、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オンダンセトロンとして 0.1mg/kg で有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現までの時間を延長させる⁴⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

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（*in vitro*）

オンダンセトロン塩酸塩は *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⁵⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

b) von Bezold-Jarisch 反射に対する作用（ラット）

麻酔ラットにおける 5-HT₃ 受容体を介した 2-メチルセロトニンによる反射性の徐脈に対し、オンダンセトロンは十二指腸内投与によりオンダンセトロン塩酸塩と同様に用量依存的に抑制する⁶⁾。

c) 5-HT₃ 受容体への親和性（ラット）

オンダンセトロン塩酸塩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⁷⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

3) その他の受容体に対する作用

In vitro（ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット）において 5-HT₁ like、5-HT₂ 受容体並びにアドレナリン、ムスカリン及びヒスタミン等の 5-HT 以外の各種受容体が介在する反応に対して、オンダンセトロン塩酸塩は 5-HT₃ 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⁵⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

(3) 作用発現時間・持続
時間

4) シスプラチンの抗悪性腫瘍効果に及ぼす影響

オンダンセトロン塩酸塩は皮下投与（1mg/kg）により、P388 腫瘍細胞を移植したマウスに対するシスプラチン 0.125mg/kg 及び 0.5mg/kg（最小活性量及び薬効用量）の抗腫瘍効果に影響を及ぼさなかった⁸⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

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

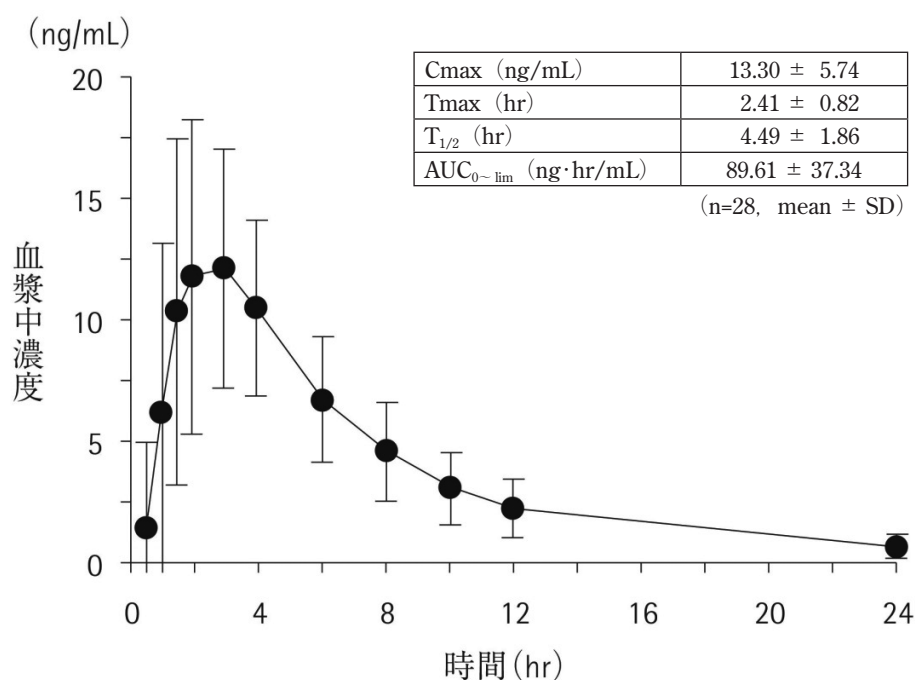
該当資料なし

投与後約 2.4 時間⁹⁾

1) 健康成人における血中濃度

健康成人男子に口腔内速溶錠 4mg を水なしで経口投与した場合の血漿中オンダンセトロン濃度は、投与後約 2.4 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 4.5 時間であった⁹⁾。

また、同時に実施した錠剤 4mg との生物学的同等性試験において、本剤の C_{max} 、 $AUC_{0 \sim \infty}$ を錠剤と比較し、両製剤は生物学的に同等であると判断された⁹⁾。



健康成人における単回投与時の血漿中濃度

口腔内速溶錠と錠剤との生物学的同等性試験結果

項 目		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0 \sim \infty}$ (ng·hr/mL)
薬 剤	「ゾフラン錠 4」(水あり)	12.59 ± 5.83	88.64 ± 55.56
	口腔内速溶錠 (水なし)	13.30 ± 5.74	89.61 ± 37.34

(n=28, mean ± SD)

2) 高齢者における検討

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

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0 \sim \infty}$ (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、本邦で実施されたオンダンセトロン塩酸塩錠剤の第Ⅰ相試験（8mgの単回経口投与、8mg1日3回、5日間連日経口投与）及び第Ⅱ相試験（12mg単回経口投与）においても、安全性に問題がないことが確認されていることからこの薬物動態の差異は臨床上意義がないものと考えられ、錠剤は高齢者において用法・用量の調整の必要はないものと考えられる。

また、錠剤と生物学的に同等であることが検証されている口腔内速溶錠についても、高齢者において用法・用量の調整の必要はないものと考えられる¹⁰⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

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。

3) 服用時の水の影響の検討（外国人のデータ）

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

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

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

また、錠剤を水と共に服用した場合と口腔内速溶錠を水なしで服用した場合も生物学的に同等であることが確認された¹¹⁾。

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。

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(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、添加濃度（10～1,000ng/mL）に関係なく約 88%を示した¹²⁾。

VII-3. 吸収

(1) 口腔粘膜吸収試験

健康成人男子に口腔内速溶錠 4mg を口腔内に 3 分間滞留させた際の唾液・口腔洗浄液を回収し、この液中のオンダンセトロン の量を測定した。回収率は 95.7～101.7%（n=6）であり、全ての被験者において投与後 8 時間までの血漿中オンダンセトロン濃度は検出限界以下（＜1ng/mL）であり、オンダンセトロンは口腔粘膜から吸収されないと考えられた。また、口腔粘膜刺激に関する自他覚症状は認められなかった¹³⁾。

(2) 吸 収

該当資料なし

<参考>動物データ

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

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¹⁴⁾。

(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 ^{14}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ーから検討した。

妊娠 12 日目ラットでは、胎児全身への移行がみられ、投与後 30 分の胎児全身の濃度は母体血漿の 31%を示した。また、妊娠 18 日目ラットでは、投与後 30 分での胎児の肝臓で母体血漿と同程度、他の組織では母体血漿の 36～54%であった。投与後 48 時間の胎児の各臓器・組織内濃度は最高濃度の 10%以下に減少した¹⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ

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

(4) 髄液への移行性

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 ^{14}C -オンダンセトロン 0.5mg/kg を経口投与した場合、投与後 15～30 分で最高濃度に達し、肝臓、胃腸管及び腎臓に高い分布を示した¹⁵⁾。

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化であり、動物において認められた N-脱メチル化反応はヒトではほとんど認められないが、代謝プロファイルは動物とよく近似した¹⁶⁾。

健康成人男子における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

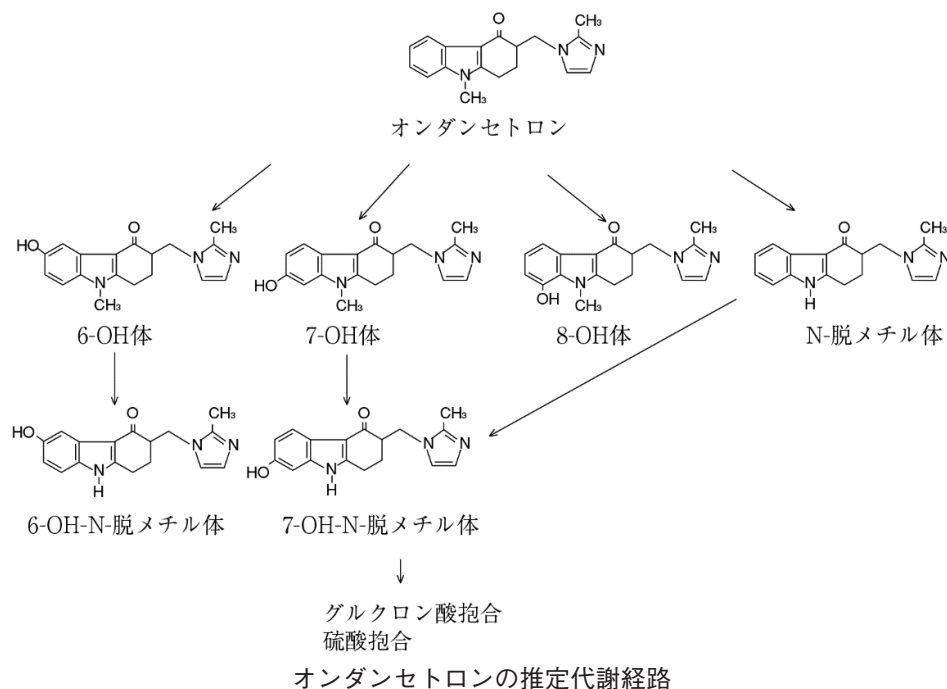
Mean ± SD, n=6

(オンダンセトロン塩酸塩での成績)

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。

<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、動物種間に顕著な差は認められなかった¹⁷⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2^{18, 19)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

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¹⁶⁾。

(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²⁾。

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²⁾

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) 健康成人男子にオンダンセトロン塩酸塩錠を空腹時に 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²⁾。 (オンダンセトロン塩酸塩での成績) 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。
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。〕 (3) フェニルケトン尿症の患者〔本剤はアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。〕 (解説) (1) 1) 薬剤に一般的な注意事項である。 薬物過敏症の既往歴のある患者においては、ゾフランの投与に伴い、より重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので、ゾフランの投与に際しては、問診等により、薬物過敏症の既往歴を確認し、その既往歴がある場合には、ゾフラン投与後の状態を十分観察するなど慎重に投与すること。 2) 交差過敏症について 外国において、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²⁰⁾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²¹⁾がある。健康成人及び軽度、中等度、重度肝障害患者にゾフラン注 8mg を5分以上かけて静注して血漿中濃度及び薬物動態パラメータを測定すると、肝障害患者では、代謝が遅延し、半減期が延長することが報告されている。 (3) フェニルケトン尿症の患者は、フェニルアラニンをチロシンに転換するフェニルアラニン水酸化酵素が先天的に欠損していることから、体内における過剰なフェニルアラニンによる障害を防ぐため、フェニルアラニンの摂取量制限を行う必要がある。 本剤は L-フェニルアラニン化合物であるアスパルテームを含むため、フェニルケトン尿症の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

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

（解説）

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

- (2) 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

- a) 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²²⁾。
- b) 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²³⁾。

2) 臨床試験

- a) 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²⁴⁾。
- b) ゾフラン錠によって、結腸輸送時間が延長する²⁵⁾。
- c) 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²⁶⁾。

VII-7. 相互作用

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。

（解説）

本剤は、肝チトクローム P-450（CYP3A4、CYP2D6 及び CYP1A2）によって代謝され、主に CYP3A4 が本剤の代謝に関与しているとの報告がある^{18,19)}。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^{27,28)}、「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^{29,30)}、「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^{29,30)}。

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 542 例中、48 例（8.9％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛、頭重感 19 例（3.5％）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常 10 例（1.8％）、便秘 6 例（1.1％）であった。（錠剤及びザイデイス承認時）
ザイデイスにおいては使用成績調査を行っていないが、ゾフラン錠の使用成績調査 3,360 例中、95 例（2.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常 54 例（1.6％）であった。（ゾフラン錠再審査終了時）

(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³¹⁾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」³²⁾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)}	—	そう痒、発疹	—
精神神経系	—	ふるえ感、眠気、頭痛、頭重感	—
消化器	—	下痢、便秘	—
循環器	—	—	胸痛、徐脈、不整脈、低血圧
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン値等の上昇	—	—
その他	—	発熱、全身けん怠感、顔面紅潮、しゃっくり	熱感、不随意運動 ^{注3)} 、一過性の視覚障害（霧視、一過性盲等）

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

注 2) このような場合には投与を中止すること。

注 3) 眼球回転発作、ジストニー反応等錐体外路様症状の報告例がある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

p.31 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

(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

該当資料なし

(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

高齢者において、血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが、安全性を勘案して、用法・用量の調整は必要がないとの報告がある¹⁰⁾。但し、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(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³³⁻³⁵⁾。
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 of 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³⁶⁾。

- (2) ゾフランは、動物実験（ラット）において、母乳中に移行することが報告されている¹⁵⁾。一般に、母乳中への薬物の移行がわずかであっても、副作用を起こす可能性があるため、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

Ⅷ-11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

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

〈参考〉

(1) ゾフラン注の小児の用法・用量

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

- (2) ゾフラン注の小児の承認取得のために行った臨床試験において、乳児使用例は 4 例あり、そのうちの 1 例に安全性に多少問題ありと評価された症例があった。安全性に多少問題ありとされた症例は、ゾフラン注投与の翌日から 3 日間にわたり発熱、大臍部の膨隆、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が否定はできない」とされたものである。

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

〈参考〉

(症状)

48mg のゾフラン錠を服用後、低血圧（及び失神）が発現した症例があるが、完全に改善している。

(処置)

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

VIII-14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 本剤は舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。
- (2) 投与時期：抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その 1～2 時間前に投与する。
- (3) 投与期間：癌化学療法各クールにおいて、本剤の投与期間は 3～5 日間を目安とする。
- (4) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。
 - ① 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）
 - ② 本剤は吸湿性を有するため、使用前にブリスターシートから取り出すこと。
 - ③ ブリスターシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪をたてずに指の腹で押し出すこと。

(解説)

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

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

オンダンセトロン塩酸塩は高用量適用時に、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^{37,38)}。

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

(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

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

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

オンダンセトロン塩酸塩のラットにおける LD₅₀ 値 (mg/kg) 及びイヌ（ビーグル犬）における致死量 (mg/kg) は次のとおりであった^{39,40)}。

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

(オンダンセトロン塩酸塩での成績)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	経口	5週間	1.6, 8.0, 40.0	8.0

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

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

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

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)
ラット	経口	28 週	1.0, 8.0, 64 *→ 40	1.0
		18ヵ月	1.0, 6.0, 36	1.0
イヌ	経口	28 週	1.0, 2.5, 15	2.5
		12ヵ月	1.0, 4.0, 15 *→ 12.5	4.0

* 死亡例出現のため投与量変更

ラットにおいては投与に対する器質的变化を伴わない機能的適応反応と解される血清中肝臓酵素活性の軽度な上昇がみられたが、これらの変化を含め認められた種々の変化は休薬により回復可能なものであった。

また、イヌにおける一般状態の変化（放屁、流涎、振戦、散瞳など）は、その出現頻度、程度ならびに全身状態の悪化を惹起しないことから、いずれも毒性学的意義の乏しいものと考えられた。

毒性学的に意義のある著明な種差あるいは性差は認められなかった^{41, 42)}。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

(3) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/ 日)	無影響量 (mg/kg/ 日)	
				親動物	胎児・出生児
繁殖試験	ラット	経口	1.0, 4.0, 15	15	15
器官形成期投与試験	ラット	経口	2.5, 10, 40	40	40
	ウサギ	経口	0.6, 2.5, 10	10	0.6
周産期及び授乳期投与試験	ラット	経口	1.0, 4.0, 15	15	4.0

ラット経口投与において妊娠前、妊娠初期及び周産期、授乳期投与試験では15mg/kg/ 日以下、器官形成期投与試験では40mg/kg/ 日以下の投与量で生殖能力ならびに次世代に対する影響は認められていない。

また、ウサギによる器官形成期投与試験では、胎児に2.5mg/kg/ 日以上投与群で発育遅延が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない³³⁻³⁶⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット全身性アナフィラキシー及びウサギ抗体産生能を検討した結果、抗原性は認められていない⁴³⁾。

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

2) 変異原性試験

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

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

3) がん原性試験

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

（オンダンセトロン塩酸塩での成績）

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 劇薬、処方箋医薬品
X-2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3 年（包装に使用期限を表示）
X-3. 貯法・保存条件	室温保存
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）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」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	本剤は自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べやわらかい）
X-5. 承認条件等	該当しない
X-6. 包装	ゾフランザイデイス 4：10 錠（ブリスター）
X-7. 容器の材質	ブリスター：アルミ箔
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、ゾフラン小児用シロップ 0.05%、ゾフラン注 2、ゾフラン注 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：1999 年 12 月 24 日 承認番号：21100AMY00283000
X-11. 薬価基準収載年月日	2000 年 5 月 12 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	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	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	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
ゾフランザイデイス 4	2391006F1023	610443017	1127904030101

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) 有吉 寛ほか：癌と化学療法 24(8), 995, 1997 [20154164]
- 2) 熊谷雄治ほか：臨床医薬 8(7), 1495, 1992 [20152096]
- 3) 社内資料：ゾフランザイデイス シスプラチン誘発嘔吐に対する作用（スunks）
- 4) 南 勝ほか：基礎と臨床 26(4), 1323, 1992 [20153693]
- 5) Butler, A. et al. : Br.J.Pharmacol. 94(2), 397, 1988 [20153747]
- 6) 社内資料：ゾフランザイデイス von Bezold-Jirisch 反射に対する作用（ラット）
- 7) Kilpatrick, G.J. et al. : Eur.J.Pharmacol. 159(2), 157, 1989 [20153750]
- 8) 社内資料：ゾフランザイデイス シスプラチンの抗悪性腫瘍効果に及ぼす影響
- 9) 社内資料：ゾフラン 錠とザイデイスの生物学的同等性試験 [20160186]
- 10) 矢島忠孝ほか：臨床医薬 14(14), 2589, 1998 [20152133]
- 11) 社内資料：ゾフランザイデイス 服用時の水の影響の検討 [20160187]
- 12) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1337, 1992 [20153695]
- 13) 社内資料：ゾフランザイデイス 口腔粘膜吸収試験 [20160188]
- 14) Simpson, K.H. et al. : Psychopharmacology 109, 497, 1992 [20153821]
- 15) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 26(4), 1349, 1992 [20153712]
- 16) 社内資料：ゾフラン 代謝及び排泄 [20160189]
- 17) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4), 1385, 1992 [20153704]
- 18) Dixon, C.M. et al. : Drug Metab.Dispos. 23(11), 1225, 1995 [20154097]
- 19) Ashforth, E.I. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 37(4), 389, 1994 [20154019]
- 20) Kataja, V. et al. : Lancet 347, (9001), 584, 1996 [20154118]
- 21) Blake, J.C. et al. : Br.J.Clin Pharmacol. 35(4), 441, 1993 [20153903]
- 22) Yoshida, N. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 256(1), 272, 1991 [20153787]
- 23) Itoh, Z. et al. : Gastroenterology 100(4), 901, 1991 [20153802]
- 24) Gore, S. et al. : Aliment.Pharmacol.Therap. 4(2), 139, 1990 [20153778]
- 25) Talley, N.J. et al. : Dig.Dis.Sci. 35(4), 477, 1990 [20153776]
- 26) Arznei telegramm 5, 56, 1995 [20152118]
- 27) Britto, M.R. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 61, 228, 1997 [20152689]
- 28) Villikka, K. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 65, 377, 1999 [20154230]
- 29) De Witte, J.L. et al. : Anesth.Analg. 92(5), 1319, 2001 [20154344]
- 30) Arcioni, R. et al. : Anesth.Analg. 94(6), 1553, 2002 [20154385]
- 31) Kossey, J.L. et al. : Ann.Pharmacother. 28(9), 1029, 1994 [20153986]
- 32) Sargent, A.I. et al. : Clinical Pharmacy 12(8), 613, 1993 [20153950]
- 33) Sutherland, M.F. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1131, 1992 [20154425]
- 34) 清水雅良ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1165, 1992 [20154426]
- 35) Secker, R.C. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1211, 1992 [20154430]
- 36) 江崎洋志ほか：薬理と治療 20(S-4), S-1187, 1992 [20154427]
- 37) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報 15(2), 1, 1989 [20153876]
- 38) 左近上博司ほか：基礎と臨床 26(4), 1297, 1992 [20153694]
- 39) 横山真二ほか：薬理と治療 20(S-4), S-995, 1992 [20154401]
- 40) 小林和雄ほか：薬理と治療 20(S-4), S-999, 1992 [20154403]
- 41) Tucker, M.L. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1029, 1992 [20154411]
- 42) Damment, S.J.P. et al. : 薬理と治療 20(S-4), S-1093, 1992 [20154413]
- 43) 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

ゾフランザイデイス（口腔内速溶錠）は次の国々をはじめ世界 26 カ国で承認され、10 カ国以上で販売されている（2013 年 2 月現在）。

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

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】

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

また、効果不十分な場合には、同用量の注射液を投与できる。本剤は、通常、錠剤が服用しにくい場合や水分摂取制限が必要な場合に使用する。

国名	イギリス	米国
販 売 名	Zofran Melt	Zofran ODT
規 格	4mg/ 錠、8mg/ 錠	4mg/ 錠、8mg/ 錠
許 可 年 月	1998 年 4 月	1999 年 1 月
効能・効果	・癌化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐のコントロール ・術後悪心・嘔吐の予防	・高度の催吐性癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防（シスプラチン $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ を含む） ・中等度の催吐性癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防 ・放射線療法（全身照射、腹部 1 回大量照射又は連日照射）に伴う悪心嘔吐の予防 ・術後悪心・嘔吐の予防
用法・用量	* 催吐性の化学療法及び放射線療法による悪心、嘔吐 ゾフランを直腸内、経口（Melt、錠剤又はシロップ剤）、静脈内又は筋肉内投与することができる。 経口投与： 8mg を化学療法前 1-2 時間前に投与し、12 時間後にさらに 8mg を投与する。 最初の 24 時間以降の遅延性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 を 1 日 2 回である。 * 催吐性の強い化学療法（例えばシスプラチン高用量投与） ゾフランを直腸内又は静脈内又は筋肉内投与することができる。 最初の 24 時間以降の遅延性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 を 1 日 2 回である。	* 高度の催吐性癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防 成人には、24mg を化学療法の 30 分前に投与する。本剤 24mg を複数日数投与した試験は実施されていない。 ・小児 小児に本剤 24mg を投与した報告はない。 ・高齢者 投与量は一般患者と同じである。 * 中等度の催吐性癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防 成人には、8mg を 1 日 2 回投与する。初回は、化学療法の 30 分前に投与し、初回投与の 8 時間後に投与する。8mg を 1 日 2 回（12 時間毎）治療クール終了後 1～2 日間継続する。 ・小児 12 歳以上の小児には成人と同用量を投与する。 4～11 歳の小児には 4mg を 1 日 3 回投与する。初回の投与は治療開始の 30 分前に投与する。その後、4 時間後、8 時間後に追加投与する。4mg を 1 日 3 回（8 時間毎）治療クール終了後 1～2 日間継続する。

国名	イギリス	米国
用法・用量 (つづき)	・小児 ゾフランを治療開始直前、単回静脈内投与（5mg/m²）する。12時間後にさらに4mg、経口投与する。1日2回、4mgの経口投与を最長で治療クール終了後5日まで継続する。 ・高齢者 65歳以上の患者において忍容性が優れている。用量、投与回数及び投与経路の変更の必要はない。 ・腎障害患者 特別な注意は必要ない。 ・肝障害患者 中等度～重度の肝障害患者では本剤のクリアランスが減少し血中半減期が延長するため、これらの患者では1日量として8mgを超えないこと。 ・スパルティオン（sparteine）/デブリソキン（debrisoquine）代謝が低い患者 投与量あるいは投与回数の変更の必要はない。	・高齢者 投与量は一般患者と同じである。 ・腎障害患者 推奨投与量は一般患者と同じである。 ・肝障害患者 重度の肝障害患者では1日合計投与量は8mgを超えてはならない。 *放射線療法（全身照射、腹部1回大量照射又は連日照射）に伴う悪心嘔吐の予防 成人には、8mgを1日3回投与する。 <u>全身照射</u> 8mgを放射線療法1～2時間前に投与する。 <u>腹部1回大量照射</u> 8mgを放射線療法1～2時間前に投与し、その後は、初回投与8時間後の投与を化学療法終了後1～2日間継続する。 <u>腹部連日照射</u> 8mgを放射線療法1～2時間前に投与し、その後は、初回投与8時間後の投与を化学療法を行っている間、毎日投与する ・小児 小児の放射線療法誘発性悪心・嘔吐予防として本剤の投与報告はない。 ・高齢者 推奨投与量は一般患者と同じである。 *術後悪心・嘔吐の予防 成人には、16mgを麻酔の1時間前に投与する。 ・小児 小児の術後悪心・嘔吐予防として本剤の投与報告はない。 ・高齢者 投与量は一般患者と同じである。

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。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2014年9月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2014年12月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use 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) 小児等に関する情報

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る。

【使用上の注意】

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2014 年 9 月)	Pediatric Use Little information is available about dosage in pediatric patients 4 years of age or younger.
英国の SPC (2014 年 9 月 4 日)	<u>Paediatric Population</u> 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
----------	--------

別紙

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	合 計
調査施設数	41	41
調査症例数	163	163
副作用等の発現症例数	16	16
副作用等の発現件数	21	21
副作用等の発現症例率（%）	9.82	9.82

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

注）再審査期間中にゾフランザイデイスの使用成績調査は実施していない。
医薬品副作用用語集（1996 年）の用語を用いて集計 再審査終了時

*ゴシック太文字は例数、明朝細字は件数、（ ）内は%



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