

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示

注意：

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)

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

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)

ゾフラン[®]ザイデイス4

Zofran[®] Zydys[®]

オンダンセトロン口腔内速溶錠

承認番号	21100AMY00283000
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年6月
再審査結果	2003年11月
国際誕生	1990年2月

 NOVARTIS

【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

【組成・性状】

品名	ゾフランザイデイス4		
成分・含量	1錠中オンダンセトロン4mg		
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		
性状	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する。		
外形			
識別コード	-		
大きさ（約）	直径：10.0mm 厚さ：2.0mm		

【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。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）

- 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。
- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

3. 相互作用

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

**併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある。
トラマドール	本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤との併用によりトラマドールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある。
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。

4. 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。（ゾフラン錠再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- ショック（頻度不明^{※1)}）、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{※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。
- てんかん様発作（頻度不明^{※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。

** (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
過敏症 ^{※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

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注1)
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(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。

5. 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。¹⁾ 但し、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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。〕

7. 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)。

** 8. 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。²⁾ 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。

** 9. 適用上の注意

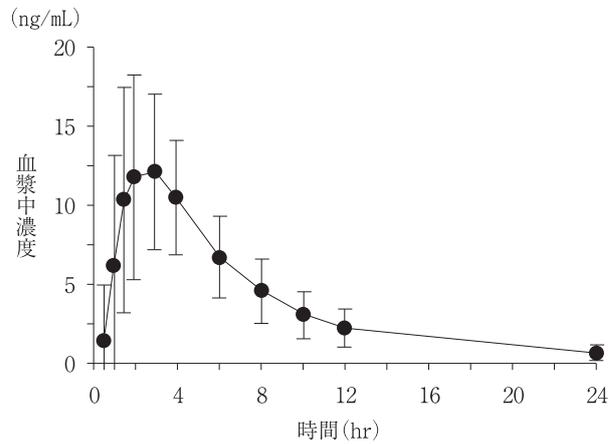
- (1) 本剤は舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ(水なし)で服用可能である。
- (2) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。
 - ①本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。
(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
 - ②本剤は吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。
 - ③ブリスターシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪をたてずに指の腹で押し出すこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に口腔内速溶錠4mgを投与した場合の血漿中オンダンセトロン濃度は下記のとおりであり、錠剤4mgとはほぼ同様に、投与後2.4時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は4.5時間である。³⁾

図1 健康成人における単回投与時の血漿中濃度



Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
13.30 ± 5.74	2.41 ± 0.82	4.49 ± 1.86	89.61 ± 37.34

(n=28, mean ± SD)

2. 代謝・排泄

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、並びに水酸化体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⁴⁾。本剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4、CYP2D6及びCYP1A2)で代謝される。^{5,6)}

3. 体内薬物動態に関するその他のデータ

血漿蛋白結合率：約88% (*in vitro*)⁷⁾

【臨床成績】

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 ⁸⁾	55.1% (75/136)
---	----------------

【薬効薬理】

1. 制吐作用

(1) シスプラチン誘発嘔吐に対する作用

シクスに抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン20mg/kgを腹腔内投与した後オンダンセトロンを経口投与した場合、誘発される嘔吐に対してオンダンセトロンは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。

(2) シクロホスファミド誘発嘔吐に対する作用

フェレットにオ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。⁹⁾

2. 5-HT₃受容体拮抗作用

(1) 迷走神経の脱分極に対する作用

オ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。¹⁰⁾

(2) 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。

(3) 5-HT₃受容体への親和性

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。¹¹⁾

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。¹⁰⁾

4. 作用機序

オンダンセトロンは回腸の求心性迷走神経末端及び最後野のCTZ (chemoreceptor trigger zone) の5-HT₃受容体を遮断することにより、嘔吐を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

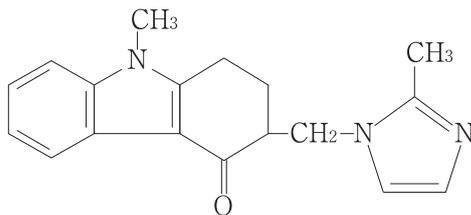
一般名：オンダンセトロン (Ondansetron)

化学名：(±)-2,3-dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]carbazol-4(1*H*)-one

分子式：C₁₈H₁₉N₃O

分子量：293.36

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

0.05mol/L塩酸試液溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点：約237°C (分解)

分配係数 (log P)：2.1 (pH11.0、1-オクタノール/水系)

0.31 (pH 5.9、1-オクタノール/水系)

-0.46 (pH 2.0、1-オクタノール/水系)

【包装】

ゾフランザイデイス 4 10錠 (プリスター)

【主要文献】

- 1) 矢島忠孝ほか：臨床医薬 14(14),2589,1998 [20152133]
- ** 2) Zuo, P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 54(11),1221,2014 [20170028]
- * 3) 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]
- * 4) 社内資料：ゾフラン 代謝及び排泄 [20160189]
- 5) Dixon, C. M. et al. : Drug Metab. Dispos. 23(11),1225,1995 [20154097]
- 6) Ashforth, E. I. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 37(4),389,1994 [20154019]
- 7) Hallifax, D. et al. : 基礎と臨床 26(4),1337,1992 [20153695]
- 8) 有吉 寛ほか：癌と化学療法 24(8),995,1997 [20154164]
- 9) 南 勝ほか：基礎と臨床 26(4),1323,1992 [20153693]
- 10) Butler, A. et al. : Br. J. Pharmacol. 94(2),397,1988 [20153747]
- 11) Kilpatrick, G. J. et al. : Eur. J. Pharmacol. 159(2),157,1989 [20153750]

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

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
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT

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)

www.novartis.co.jp

(02)

*製造販売

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