

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示

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）

ゾフラン錠2
ゾフラン錠4

Zofran® Tablets

オndanセトロン塩酸塩水和物錠

承認番号	2mg錠：20600AMZ00023000 4mg錠：20600AMZ00024000
	2mg錠 4mg錠
薬価収載	1994年4月 1994年4月
販売開始	1994年7月 1994年4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】

ゾフラン錠2	成分・含量	1錠中オndanセトロン塩酸塩水和物2.5mg（オndanセトロンとして2mg）		
	添加物	結晶セルロース、無水乳糖、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	GX111		
	大きさ(約)	直径：6.1mm 厚さ：3.0mm 質量：0.090g		
ゾフラン錠4	成分・含量	1錠中オndanセトロン塩酸塩水和物5mg（オndanセトロンとして4mg）		
	添加物	結晶セルロース、無水乳糖、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	GX112		
	大きさ(約)	直径：7.6mm 厚さ：3.8mm 質量：0.183g		

【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ndanセトロンとして1回4mg、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、効果不十分な場合には、同用量の注射液を投与できる。

**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その1～2時間前に投与する。
- (2) 癌化学療法各クールにおいて、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）

- (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。〕

2. 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. 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。
アボモルヒネ	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、アボ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379例中、32例（8.4％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛、頭重感11例（2.9％）、便秘6例（1.6％）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇4例（1.1％）であった。（承認時）
使用成績調査3360例中、95例（2.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を含む肝機能検査値異常54例（1.6％）であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- 1) 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。
- 2) 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	-

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注1)
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(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。¹⁾ 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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(使用経験が少ない)。

** 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

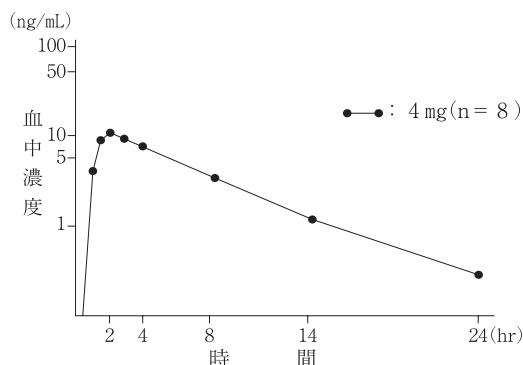
薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に4mgを経口投与した場合の血中オンダンセトロン濃度は下記のとおりである。³⁾

図1 健康成人における単回投与時の血中濃度



投与量	Tmax (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
4 mg	2.0	4.8	10.9	74.8

2. 代謝・排泄

健康成人に8mg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. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: 約88% (*in vitro*)⁷⁾

【臨床成績】

1種の二重盲検比較試験を含む218例の臨床成績は以下のとおりである。^{8)~12)}

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	68.7% (68/99)
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	78.2% (93/119)

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

【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

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。^{13, 14)}

(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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾

(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。¹⁵⁾

(3) 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。¹⁶⁾

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。¹⁵⁾

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：オンダンセトロン塩酸塩水和物

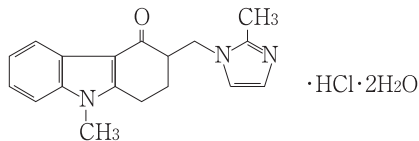
(Ondansetron Hydrochloride Hydrate)

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

分子式：C₁₈H₁₉N₃O・HCl・2H₂O

分子量：365.85

構造式：



性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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。

水溶液（1→50）は旋光性を示さない。

融 点：172℃

分配係数（log P）：2.2（pH10.6、1-オクタノール／水系）

0.6（pH5.95、1-オクタノール／水系）

【包 装】

ゾフラン錠2 10錠（PTP）

ゾフラン錠4 10錠（PTP）

【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) 熊谷雄治ほか：臨床医薬 8(7), 1495, 1992 [20152096]

* 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 19(12), 2057, 1992 [20153593]

9) 住永雅司ほか：癌と化学療法 19(11), 1879, 1992 [20153576]

10) 高木敏之ほか：臨床医薬 8(8), 1973, 1992 [20152112]

11) 忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法 19(9), 1347, 1992 [20153595]

12) 住永雅司ほか：癌と化学療法 19(11), 1891, 1992 [20153592]

13) Stables, R. et al. : Cancer Treat. Rev. 14(3,4), 333, 1987 [20152541]

14) 南 勝ほか：基礎と臨床 26(4), 1323, 1992 [20153693]

15) Butler, A. et al. : Br. J. Pharmacol. 94(2), 397, 1988 [20153747]

16) 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も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