※※2009年11月改訂(第10版)(__：改訂箇所)
※2007年12月改訂(第９版)

日本標準商品分類番号
872391

5-HT3受容体拮抗型制吐剤

ゾフラン®注2
ゾフラン®注4
Zofran® Injection

※オンダンセトロン塩酸塩水和物注射液

※※規制区分：
劇薬、
処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

貯　　法：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。)
使用期限：包装に表示

※

	2mg注	4mg注
承認番号	20800AMZ00086	20600AMZ00022
薬価収載	1996年４月	1994年４月
販売開始	1996年７月	1994年４月
再審査結果	2003年11月	
国際誕生	1990年２月	

【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】

販売名	ゾフラン注2	ゾフラン注4
容量(1アンプル中)	1mL	2mL
1アンプル中のオンダンセトロン塩酸塩水和物(オンダンセトロンとして)含量	2.5mg (2mg)	5mg (4mg)
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)	
性状	無色澄明の液	
pH	3.0～4.0	
浸透圧比*	約1	

*生理食塩液に対する比

【効能・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・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/m^2、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。

【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。

4.　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)。

(1)　**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。

(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[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、瘙痒、紅斑等の局所症状、静脈炎

11000000005289

	1%以上	1%未満	頻度不明[注1)]
その他		全身倦怠感、発汗、しゃっくり、顔面紅潮、発熱	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。

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
(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］。

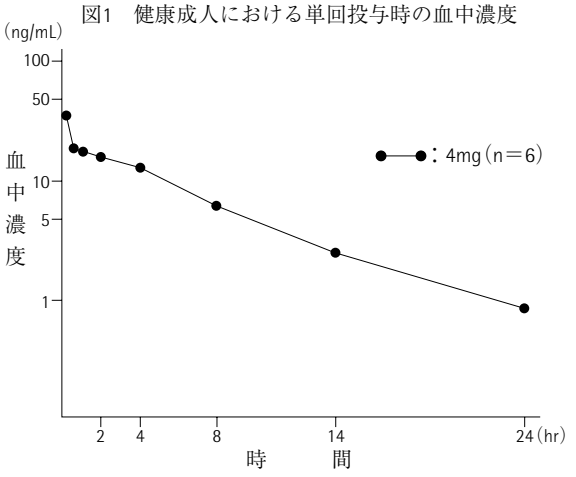
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 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。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度
健康成人に4mgを静脈内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[2)]。

図1 健康成人における単回投与時の血中濃度



投与量	$T_{1/2}$ (β) (hr)	$AUC_{0\sim24}$ (ng・hr/mL)
4mg	5.1	153.2

2. 代謝・排泄
健康成人に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尿中排泄率は投与量の40%である(社内資料)。本剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4、CYP2D6及びCYP1A2)で代謝される[3),4)]。

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)[5)]

【臨 床 成 績】

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[6)~11)]。

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[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	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)

【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-HT_3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-HT_3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-HT_3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-HT_3受容体への親和性**
オンダンセトロンはラット最後野及び迷走神経のホモジネートを用いた放射性リガンド結合試験において、5-HT_3受容体に対して高い親和性を示す[16)]。

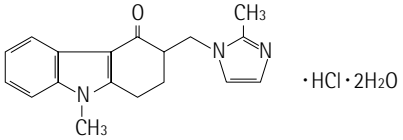
3. その他の受容体に対する作用
in vitro(ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット)において5-HT_1 like、5-HT_2受容体、並びにアドレナリン、ムスカリン及びヒスタミン等の5-HT以外の各種受容体が介在する反応に対して、オンダンセトロンは5-HT_3受容体拮抗作用を示す濃度の1000倍以上を用いてもほとんど作用を示さない[15)]。

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-HT_3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：$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

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】

ゾフラン注2(1mL)：5アンプル
ゾフラン注4(2mL)：5アンプル

【主 要 文 献】

1）矢島忠孝ほか：臨床医薬, **14**, 2589-2601(1998)
2）熊谷雄治ほか：臨床医薬, **8**, 1505-1513(1992)
3）Dixon, C.M., et al.：Drug Metab Dispos, **23**, 1225-1230(1995)
4）Ashforth, E.I.L., et al.：Br J Clin Pharmacol, **37**, 389-391(1994)
5）Hallifax, D., et al.：基礎と臨床, **26**, 1337-1347(1992)
6）住永雅司ほか：癌と化学療法, **19**, 1333-1345(1992)
7）太田潤ほか：癌と化学療法, **19**, 2041-2055(1992)
8）池田正典ほか：癌と化学療法, **19**, 2071-2084(1992)
9）赤阪雄一郎ほか：癌と化学療法, **19**, 1359-1374(1992)
10）池田正典ほか：癌と化学療法, **19**, 1905-1914(1992)
11）忽滑谷直孝ほか：癌と化学療法, **19**, 1375-1385(1992)
12）恒松由記子ほか：小児科診療, **58**, 1819-1834(1995)
13）Stables, R., et al.：Cancer Treat Rev, **14**, 333-336(1987)
14）南 勝ほか：基礎と臨床, **26**, 1323-1335(1992)
15）Butler, A., et al.：Br J Pharmacol, **94**, 397-412(1988)
16）Kilpatrick, G. J., et al.：Eur J Pharmacol, **159**, 157-164(1989)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

GlaxoSmithKline
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4－6－15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

11000000005289

®登録商標